

Vitamin D3: Serumspiegel bestimmen?

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

über einen **vorhandenen oder abwesenden Nutzen von Vitamin D3** sind schon unzählige Arbeiten publiziert worden. Auch die Benefits haben sich mehrfach damit beschäftigt. Um Ihnen einen ungefähren, konzisen Überblick über den aktuellen Stand der Wissenschaft zu verschaffen, habe ich einige Erkrankungen/Organsysteme und – stellvertretend für viele andere, ungenannte Arbeiten – einzelne Studien ausgewählt. Wer an den frei im Netz verfügbaren Quellen interessiert ist, müsste die entsprechenden Hyperlinks anklicken – für die Kürze und Selektivität bitte ich um Nachsicht.

Basierend auf großen randomisierten Studien und Metaanalysen, veröffentlicht in renommierten Zeitschriften lässt sich bei folgenden Situationen **kein Nutzen von Vitamin D3** feststellen

- **Knochenstoffwechsel**
- JAMA 2019: <https://t1p.de/fjj4>.

► Ausnahmen: Erheblicher Vitamin D3-Mangel bei älteren Personen, insbesondere Altenheimbewohner und gebrechliche Alte mit unzureichender Sonnenexposition.

- **Fallrisiko**
- J Clin Endocrinol Metab 2020: <https://t1p.de/omva>

- **Kardiovaskuläre Erkrankungen/Risikofaktoren**
- NEJM 2019: <https://t1p.de/2l6s>
- JAMA Cardiol 2019: <https://t1p.de/hh8p>

- **Typ 2 Diabetes mellitus**
- N Engl J Med 2019: <https://t1p.de/m43t>

- **Kognition**
- Cochrane Review 2018: <https://t1p.de/alr1>

- **Kritisch Kranke mit niedrigem Vitamin-D3-Spiegel**

- N Engl J Med 2019: <https://t1p.de/fxy8> (m.E. fragliches Studiendesign, da die Behandlung aus einer einzigen Hochdosis bestand, die im Vergleich zur täglichen Gabe bekanntlich kritisch zu sehen ist)
- **Asthma bronchiale bei Kleinkindern durch Vitamin D3-Einnahme bei Müttern in der Schwangerschaft**
- N Engl J Med 2019: <https://t1p.de/z8xu>

- **Gesamtmortalität**
- *BMJ* 2019: <https://t1p.de/mjkv>

Eine **positive, z.T. aber kontrovers diskutierte Wirkung** wird Vitamin D3 bei folgenden Erkrankungen zugeschrieben

- **Osteoporose**

- *AWMF 2017*; nur zusammen mit mind. 1g Calcium/d aus Nahrung: <https://t1p.de/vlbk>
- Für die Frakturprävention gibt es z.Zt. keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz. Eine Osteomalazie (Knochenschmerzen, Muskelschwäche und Frakturen) kann hingegen gut durch Vitamin D3 behandelt werden.

- **Krebsmortalität** (signifikante Senkung der Mortalität, aber keine Senkung der Inzidenz):

- *N Engl J Med* 2018: <https://t1p.de/2l6s>
- *J Steroid Biochem Molecular Biol* 2020: <https://t1p.de/bbw5> (nur Abstract);
- *Ann Oncol* 2019: <https://t1p.de/gr0k>

- **Multiple Sklerose**

- *PLoS One* 2020: <https://t1p.de/etb8>
- *Front Immunol* 2020: <https://t1p.de/55j9>

- **Z.n. Stammzelltransplantation**

- *Front Immunol* 2019: <https://t1p.de/ll48>
- *Clin Cancer Res* 2019: <https://t1p.de/kfzx> (nur Abstract)

- **Einnahme von höherdosierten, systemischen Glukucortoiden**

- *AWMF 2017*; nur zusammen mit mind. 1g Calcium/d aus Nahrung: <https://t1p.de/vlbk>

- **Infektionen/Immunität**

- *PLoS One* 2013: <https://t1p.de/7ivy>
- *BMJ* 2017: <https://t1p.de/55xf>
- *Nutrients* 2020: <https://t1p.de/zjau>

▷ Ein soeben im *N Engl J Med* publizierter RCT an mongolischen Schulkindern zeigte keinen Nutzen einer Einnahme von wöchentlich 14.000 IE Vitamin D3 über drei Jahre bez. einer **latenten Tuberkulose**. Der primäre Endpunkt (Schwellenwert von 0.35 IU/ml des QuantiFERON-TB Gold in Tube Tests) wird von den Verfassern allerdings selbst kritisch diskutiert. Zudem widerspricht das Ergebnis früheren Studien der Autoren.

▷ Zur Frage, ob und welche Rolle **Vitamin D bei Covid-19** spielen könnte <https://t1p.de/ontq>, gibt es zahlreiche Arbeiten, die allerdings mehrheitlich noch nicht begutachtet und auf Preprint-Servern gepostet sind.

Das ist – verkürzt – der aktuelle wissenschaftliche Stand. Eine schöne Zusammenfassung bietet ein Artikel in der **Schweizer pharmakritik** von Ende November 2019, den ich mit freundlicher Genehmigung des Herausgebers Etzel Gysling (internistischer Hausarzt und Klin. Pharmakologe) anhänge.

Was sich allerdings in Bezug auf Vitamin D3 in der hausärztlichen Praxis abspielt, ist eine andere Sache. Hausärzte werden immer wieder entweder von Patienten gedrängt oder entscheiden sich aus eigenem Gutdünken für die ► **Vitamin D3-Spiegelbestimmung, um die Einnahme mit einem Laborwert zu rechtfertigen.**

Aus meiner Sicht sind Spiegelbestimmung von Vitamin D3 (außerhalb von Studien) keine gute Idee:

- Welche Serumspiegel einem Mangel entsprechen, ist umstritten (meist wird ein Wert von <30 nmol/l angegeben). Eine Behandlung eines tatsächlichen oder vermeintlichen Mangels gemäß Serumkonzentration zieht unweigerlich weitere Laborbestimmungen nach sich, um zu überprüfen, ob bestimmte Spiegel erreicht wurden oder nicht. Ein solches Prozedere ist *(mit Ausnahme klinisch relevanter Erkrankungen wie Rachitis oder Osteomalazie und außerhalb von Studien)* bislang wissenschaftlich nicht belegt.
- Ob eine Zufuhr von Vitamin D3 alleine wegen eines niedrigen Serumspiegels indiziert erscheint oder lediglich dem Wunsch eines Patienten entspricht, ist für die Einnahme ohne Belang, da bis zu einer Tagesdosis von max. 4.000 IE das Risiko unerwünschter Wirkungen extrem klein ist (hohe, z.B. monatliche oder gar jährliche Einmaldosen sollten allerdings vermieden werden, da sie das Sturzrisiko erhöhen können <https://t1p.de/vyqo>).
- Laborbestimmungen gehen auf das hausärztliche Budget. Vitamin D3 hingegen ist frei verkäuflich (sowie billig) und wird in aller Regel nicht von den Krankenkassen erstattet. **Sollte ein Patient ohne triftigen Grund unbedingt Vitamin D3 einnehmen wollen, kann er das (unter Einhaltung besagter Dosisgrenzen) tun – eine Laborbestimmung ist dafür aber überflüssig.**

Wie aber kann man den häufigen Laboranforderungen im hausärztlichen Alltag begegnen und Hausärzte dazu motivieren, auf die Bestimmung von Serumspiegeln von Vitamin D3 zu verzichten? Dänische Wissenschaftler haben sich eine Art von EDV-Lösung ausgedacht und untersucht, ob das funktionieren könnte.

Dazu rekrutierten sie vom 1. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2018 572 Hausärztinnen und Hausärzte, die in der Region Kopenhagen und auf der Insel Bornholm praktizierten.

▷ In der Interventionsregion Kopenhagen wurden in der Studienzeit durch 561 Hausärzte 591.944 Vitamin D3-Bestimmungen von 377.851 Patienten durchgeführt.

▷ Für die Vergleichsregion Bornholm lauteten die Zahlen 11 Hausärzte, 9.637 Bestimmungen und 6.113 Patienten.

Die Intervention (der Diskussionen mit Vertretern der Haus- und der Laborärzte vorausgingen) bestand aus einem Set von sechs Fragen, die auf dem Monitor des PCs immer dann „aufpoppte“, wenn eine Serumbestimmung angefordert wurde.

Die sechs anzukreuzenden Antworten:

1. Geringe Sonnenlicht-Exposition / Verschleierung

2. Monitoring der Behandlung mit Vitamin D3
3. Knochenschmerzen, Osteoporose, nervale oder muskuläre Beschwerden
4. Hyperparathyreoidismus, Hyper- oder Hypokalzämie
5. Gastrointestinale Malabsorption
6. Andere (hier musste die Indikation konkret angegeben werden).

Eine Weiterbedienung war erst nach Anklicken einer der Optionen möglich.

Ergebnis der erfolgreichen Intervention:

▷ In der Interventionsgruppe (Kopenhagen) nahmen die Serumbestimmungen von 2016 auf 2017 um 30% und von 2016 bis 2018 um insgesamt 25% **ab**.

▷ In der Vergleichsgruppe (Bornholm) hingegen nahmen die Serumbestimmungen von 2016 auf 2017 um 12% und von 2016 bis 2018 um insgesamt 33% **zu**.

▷ Die am häufigsten angekreuzte Option war die Nummer 1 (45.4%), die häufigste Angabe bei der Option „Andere“ war: Müdigkeit...

Quintessenz:

- Wissenschaftliche Belege weisen aus, dass Vitamin D3 keineswegs ein Allheilmittel für jede Art von chronischen Erkrankungen oder Beschwerden ist.
- Für manche klinischen Problembereiche ist die Einnahme jedoch indiziert, für andere wird der Nutzen kontrovers diskutiert, da belastbare Evidenz fehlt.
- Serumbestimmungen von Vitamin D3 sind – bis auf definierte Ausnahmen – nicht sinnvoll.

Die Originalarbeit aus dem *Scandinavian Journal of Primary Health Care* finden Sie unter <https://t1p.de/7gt9>

Kurzmeldungen

- Das Wissenschaftliche Institut der AOK informiert in einer **Analyse über die Entwicklung des GKV-Arzneimittelmarktes in Bezug auf patentgeschützte Arzneimittel**. Im Bericht heißt es, dass die Kosten dieser Medikamente 2019 mit 21,0 Milliarden Euro erneut einen Höchststand erreicht haben.

Damit entfällt nahezu die Hälfte der GKV-Arzneimittelkosten in Höhe von 43,9 Milliarden Euro auf diese Arzneimittel, die gleichzeitig aber nur 6,5 Prozent der Versorgung abdecken. ... Die Gewinnmargen der umsatzstärksten Unternehmen erreichten 2019 weltweit im Schnitt 24,7 Prozent und nahmen damit im Ranking der Branchen den Spitzenplatz ein. Dabei ermöglichen die hohen Preise für patentgeschützte Arzneimittel der Pharmaindustrie hohe Gewinne“.

Den ganzen Bericht finden Sie unter <https://t1p.de/pidj>

- Eine Studie deutscher Autoren zeigt erneut die **nachteiligen Folgen der bezahlten Teilnahme von Ärztinnen und Ärzten an sog. Postmarketing-Anwendungsbeobachtungen (PMAB), die in aller Regel Marketinginstrumente pharmazeutischer Unternehmen sind.**

Die untersuchten (besser: beworbenen) Präparate wurden von den 2.354 PMAB-Teilnehmern sowohl während der Studiendauer als auch ein Jahr danach, signifikant häufiger verordnet als von den 4.642 Ärztinnen und Ärzten einer Kontrollgruppe.

Die Originalarbeit in *PLoS Medicine* finden Sie unter <https://t1p.de/lk2f>

- Seit vielen Jahren gibt es Diskussionen um **Nutzen und Schaden von Kochsalz für die Gesundheit.** Der größte Teil des täglichen Kochsalzkonsums stammt aus prozessierten Lebensmitteln bzw. dem Nachsalzen am Tisch. Die durchschnittlichen Mengen (in den USA 3,6 g/Tag) überschreiten bei weitem das physiologisch Notwendige. Demensprechend votieren auch Leitlinien für eine deutliche Reduktion des Konsums – die *American Heart Association* rät zu einer Grenzmenge von 2.3 g/d, die WHO gar für weniger als 2.0 g/d.

Unter der Überschrift „*Sodium and health – concordance and controversy*“ fassen amerikanische und britische Autoren den aktuellen Stand der Wissenschaft und der Kontroversen zusammen. Die vor kurzem erschienene Publikation aus dem *BMJ* findet sich im Netz unter <https://t1p.de/54zb>

- **Eine Major-Depression behandelt man – einmal von Psychotherapie abgesehen - mit Antidepressiva,** lautet die gängige Lehrmeinung. Alle entsprechenden Publikationen zeigen statistisch signifikante Effekte.

Das sei zwar richtig, sagen dänische und amerikanische Wissenschaftler. **Das geringe Ausmaß dieser Wirkungen würde jedoch den Nutzen für die meisten Patienten erheblich begrenzen, während die unerwünschten Wirkungen riskant seien.**

Sollten Sie an dieser kritischen Analyse in der neuesten Ausgabe von *BMJ Evidence-Based Medicine* interessiert sein – der Artikel ist frei verfügbar <https://t1p.de/m1ka>

Corona

- **In ganz Deutschland steigt seit etlichen Tagen die Zahl positiv getesteter Personen an, die nicht auf lokale Ausbrüche zurückzuführen sind.** Ursache dürften **Urlaubsrückkehrer** aus den Bundesländern sein, deren Sommerferien z.T. bereits im Juni begannen (in Bayern und Baden-Württemberg beginnen sie erst Ende Juli – die Rückkehrwelle wird erst Ende August/Anfang September einsetzen).

Bislang gilt die Vorschrift, dass Rückkehrer aus Ländern, für die eine Reisewarnung des Auswärtigen Amtes gilt, für 14 Tage in Quarantäne müssen (für die Überwachung dieses Personenkreises dürfte die Personalausstattung der Gesundheitsämter kaum ausreichen). **Die Gesundheitsminister der Länder**

haben nun beschlossen, an den wichtigsten Flughäfen des Landes kostenlose PCR-Test anzubieten (eine Testpflicht wird zurzeit rechtlich geprüft; gefordert wird sie u.a. vom bayerischen Ministerpräsidenten Markus Söder).

Die Meinungen, ob solche Tests sinnvoll sind oder nicht, gehen auseinander. Das RKI informierte im *Epidemiologischen Bulletin* vom 16. Juli 2020 über eine im Januar 2020 gebildete, informelle Arbeitsgruppe, die sich zu diesem Thema austauschte (die Bundesministerien für Gesundheit und für Verkehr hätten darin Gaststatus) <https://t1p.de/izy3>. Im dort publizierten Text „**Hinweise für Covid-19-Prozesse im Flugverkehr**“ von Autoren u.a. aus Gesundheitsämtern, dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, dem RKI sowie den Gesundheitsministerien von Bayern, Nordrhein-Westfalen und Hamburg, heißt es wörtlich: „Ein Exit-Screening wird grundsätzlich abgelehnt...“

Interessanterweise diskutiert niemand über die Ausgabe von FFP2-Masken für alle Passagiere (die m.E. von den Fluggesellschaften bezahlt werden müssten). Wer jetzt fragt, warum es denn nun FFP2-Masken sein müssen, sollte sich zwei Dinge ansehen: Zum einen die ► Ansteckungsfahr durch potentiell infektiöse Passagiere auf dem *Mittelplatz*, wogegen auch die effektivste Klimatisierung des Flugzeugs wenig hilft). Und zum anderen ► die durch massiven Lobbydruck zustande gekommenen EU-Regularien, die vorsehen, dass der Mittelplatz frei bleiben soll, *wenn es denn die Belegung des Fluges erlaubt*. Siehe dazu <https://t1p.de/ov2e>

► Wissenschaftler aus der *London School of Hygiene and Tropical Medicine* haben soeben ein **datenbasiertes Simulationsmodell** erstellt, um die Anzahl zu erwartender Infektionsfälle nach unterschiedlichen Testzeitpunkten bzw. Quarantänedauer zu berechnen.

Berechnungsgrundlage waren internationale Flugreisende aus den EU-Ländern und den USA, die im UK ankommen. Die Autoren gehen zudem davon aus, dass das höchste Importrisiko von Reisenden im präsymptomatischen Stadium ausgeht (d.h. dass bei Ankunft am Flughafen *wahrscheinlich* noch kein positives Testergebnis zu erzielen wäre – es sei denn, dass Beschwerden – wenn überhaupt – innerhalb von 1-2 Tagen auftreten würden).

Das Ergebnis dieser Analyse:

▷ Vergleichsgrundlage:

- Keine Quarantäne, kein PCR-Test.
- Eine 14-tägige Quarantäne, die von den betroffenen Personen auch tatsächlich eingehalten wird, resultiere laut Verfasser in *einem* (unerkannt) infektiösen Reisenden in Großbritannien pro Woche.

▷ 14 Tage Quarantäne, negativer PCR-Test an Tag 13. Verminderung der importierten Infektionsfälle um **99%**

▷ 8 Tage Quarantäne, negativer PCR-Test an Tag 7. Verminderung der importierten Infektionsfälle um **94%**

▷ 6 Tage Quarantäne, negativer PCR-Test an Tag 5. Verminderung der importierten Infektionsfälle um **88%**

Wie auch immer Sie zu dieser Analyse stehen: Mir sind keine anderen/besseren Einschätzungen bekannt.

Die noch nicht begutachtete Originalarbeit finden Sie unter <https://t1p.de/82lz>

- **Das Risiko von Infektionsausbrüchen bei Öffnung der Schulen** nach den Sommerferien ist auch noch ein brennendes Thema, das viele Schüler/innen, Eltern und Lehrer/innen umtreibt.

Leider gibt es noch immer keine wirklich belastbaren Daten, um dieses Risiko abzuschätzen.

▷ Die *Corona-KiTa-Studie des Deutschen Jugendinstituts und des Robert Koch-Instituts* hat erst am 22. Juli mit der Registrierung begonnen <https://t1p.de/cw2n>.

▷ Die ersten Ergebnisse der *niederländischen Studie zur Virusübertragung durch Kinder* vom März 2020 ist im Volltext nur auf Holländisch verfügbar <https://t1p.de/vw18> (englische Kurzbeschreibung: <https://t1p.de/xlpz>).

▷ Ein zusammenfassender Kommentar mit den bis Ende April vorliegenden Hinweisen auf eine nur geringe Verbreitungsrate durch Kinder („*Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school*“) aus den *Archives of Disease in Childhood* (University Hospital Southampton) gibt es frei unter <https://t1p.de/203p>. Ein *post-script Addendum* ist am 20. Juli unter <https://t1p.de/zx3p> veröffentlicht worden.

▷ Die (bereits früher erwähnten) *vorläufigen Ergebnisse der Eltern-Kind Covid-19-Studie in Baden-Württemberg* finden sich unter <https://t1p.de/mp06>

▷ Eine aktuelle Übersicht von Autorinnen aus der McGill University im kanadischen Montreal erschien vor wenigen Tagen im *Deutschen Ärzteblatt* <https://t1p.de/bqm0>

Aus anderen Ländern (wie z.B. Israel) sind heftige Ausbrüche nach Öffnung von Schulen bekannt geworden, die allerdings parallel gingen mit einem massiven Ausbruchsgeschehen im ganzen Land. **Das weist auf den allgemeinen Grundsatz hin, dass eine geringe Verbreitung auch bei Kleinkindern und jüngeren Schülern nur dann denkbar ist, wenn in der jeweiligen Gemeinde die Fallzahlen gering sind.**

Welche Nachteile ein reiner online-Unterricht hätte (auf den ein guter Teil der deutschen Schulen gar nicht vorbereitet ist) scheint bei der potentiellen Öffnung von Schulen allerdings nicht alleine das Thema zu sein – es geht auch um Probleme wie die Benachteiligung von Kindern aus bildungsfernen Familien oder die zunehmende Gewalt gegen Frauen, die ihre Berufstätigkeit wegen der Kinderbetreuung unterbrechen oder einstellen müssen.

► **Die bislang vielleicht besten Zahlen zur Infektiosität von Kindern und Jugendlichen stammen von einer koreanischen Studie zur Kontaktnachverfolgung** zwischen dem 20. Januar und dem 27. März 2020 <https://t1p.de/m45z>. Autoren des *Korea Centers for Disease Control and Prevention* analysierten 59.073 Kontakte von 5.706 PCR-testpositiven Indexpatienten (n=10.592 im Haushalt des/der Betroffenen; n=48.481 außerhalb).

Die für diese Diskussion relevanten Ergebnisse sehen Sie in folgender Tabelle

Rates of coronavirus disease among household and nonhousehold contacts, South Korea, January 20–March 27, 2020

Index patient age, y	Household		Nonhousehold	
	No. contacts positive/no. contacts traced	% Positive (95% CI)	No. contact positive/no. contacts traced	% Positive (95% CI)
0–9	3/57	5.3 (1.3–13.7)	2/180	1.1 (0.2–3.6)
10–19	43/231	18.6 (14.0–24.0)	2/226	0.9 (0.1–2.9)
20–29	240/3,417	7.0 (6.2–7.9)	138/12,393	1.1 (0.9–1.3)
30–39	143/1,229	11.6 (9.9–13.5)	70/7,407	0.9 (0.7–1.2)
40–49	206/1,749	11.8 (10.3–13.4)	161/7,960	2.0 (1.7–2.3)
50–59	300/2,045	14.7 (13.2–16.3)	166/9,308	1.8 (1.5–2.1)
60–69	177/1,039	17.0 (14.8–19.4)	215/7,451	2.9 (2.5–3.3)
70–79	86/477	18.0 (14.8–21.7)	92/1,912	4.8 (3.9–5.8)
≥80	50/348	14.4 (11.0–18.4)	75/1,644	4.6 (3.6–5.7)
Total	1,248/10,592	11.8 (11.2–12.4)	921/48,481	1.9 (1.8–2.0)

Daraus lässt sich erkennen, dass **Kinder unter 10 Jahren nur 5.3% der Haushaltsmitglieder ansteckten, Kinder und Jugendliche zwischen 10 und 19 Jahren aber 18.6%** (die höchste Rate unter allen Altersgruppen). Würde man diese Zahlen als Entscheidungsgrundlage für Deutschland nehmen, ergäbe sich für Kleinkinder und jüngere Schüler/innen eine sehr geringe, für Ältere aber eine hohe Infektiosität.

Nun geht es nicht alleine um das Ansteckungsrisiko in verschiedenen Altersgruppen, sondern auch um *gangbare Alternativen zum Unterricht in geschlossenen Räumen*. **Warum kann man nicht im Freien (z.B. mit Überdachung) unterrichten, wenn sich Schüler und Lehrer winterfest anziehen?** Nein, diese Idee stammt nicht von mir, sie wurde *schon vor über hundert Jahren in den USA* (und in Deutschland i.R. der „Naturschulen“) angedacht, wie Sie den folgenden Bildern entnehmen können:



Art class on a New York City roof, 1912. Credit...Philipp Kester/ullstein bild via Getty Images



Open-air school, NYC 1914, Bain News Service, via Library of Congress



New York City, circa 1915. Credit...Bureau of Charities, via Library of Congress

Die Fotos sind einem lesenswerten Artikel aus der New York Times vom 20. Juli entnommen, der unter <https://t1p.de/maw1> zu finden ist.

- Es gibt durchaus auch wissenschaftliche Untersuchungen über die positiven Auswirkungen eines solchen *Outdoor Schoolings* (sogar auf Kinder mit Verhaltensauffälligkeiten). Unter dem Titel **„Impacts of Outdoor Environmental Education on Teacher Reports of Attention, Behavior, and Learning Outcomes for Students With Emotional, Cognitive, and Behavioral Disabilities“** haben US-amerikanische Autorinnen 2018 eine beachtenswerte Analyse in der Zeitschrift *Frontiers in Education* publiziert <https://t1p.de/qb2j>
- Vielleicht interessiert an dieser Stelle auch noch die Nachricht, wie Donald Trump mit den **zunächst zurückhaltenden Empfehlungen der CDC zur Öffnung aller Schulen des Landes umgeht**. Sie waren dem Präsidenten zu hart und mussten - dem politischen Willen der Regierung gehorchend - geändert werden. Vor wenigen Tagen, am 24. Juli erschienen sie dann „in neuem Gewande“ <https://t1p.de/z87v>
- **„Viele afrikanische Länder“**, schreibt Thilo Thielke, freier Berichterstatter für die FAZ, **„befürchten einen Rückfall in finstere Zeiten – weil der Kampf gegen das Coronavirus den Kampf gegen Masern und andere Krankheiten in den Hintergrund treten lässt“**. Er bezieht sich dabei auf das Jahr 2018, als 140.000 Kinder an den Masern starben – eine Zahl, die in 2020 noch deutlich übertroffen werden dürfte.

Lesen Sie den Bericht in der FAZ unter <https://t1p.de/rpo4>

- Mit Afrika beschäftigt sich auch ein Text aus dem *Lancet Infectious Diseases* „COVID-19 in Africa: between hope and reality“ <https://t1p.de/7v3z>
- Ärztinnen und Ärzten unter der Leserschaft der Benefits (insbesondere MFAs), denen einige Patienten auf die Pelle rücken, möchte ich gerne den **Vorschlag eines englischen Kneipenwirts** zeigen, über den die FAZ berichtete <https://t1p.de/zgrp>. Er hat zwischen Tresen und Gastraum einfach einen „angemessen beschrifteten“, **elektrischen Zaun gespannt**.



Aus meiner Sicht sehr empfehlenswert – aber nur für Kolleginnen und Kollegen, die ihrem baldigen Ruhestand entgegensehen ...

Herzliche Grüße

Michael M. Kochen

Jahrgang 41

Nummer 6/2019

Vitamin D (E. Gysling) 21

Vitamin-D-Supplemente sind bei Menschen mit einem erhöhten Risiko eines Vitamin-D-Mangels indiziert. Auch bei allen Säuglingen sind Supplemente bis zum Alter von 1 Jahr notwendig. Bei den meisten jüngeren oder älteren Personen konnte aber bisher kein Vorteil von Vitamin-D-Supplementen nachgewiesen werden.

Update

Vitamin D

E. Gysling

Vitamin D₃ (Colecalciferol), in der Haut unter Einwirkung von UVB-Strahlung gebildet oder über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen, wird im Körper in zwei Hydroxylierungsschritten in der Leber und in den Nieren zu 1,25(OH)₂D₃, dem aktiven *Calcitriol* umgewandelt und wirkt dann als Steroidhormon. Mit Parathormon zusammen reguliert Vitamin D die Kalzium-Homöostase. Vitamin D stimuliert die intestinale Resorption von Kalzium; bei Vitamin-D-Mangel kommt es zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus.

Im Laufe der letzten Jahrzehnte sind viele Aspekte von Vitamin D in ungewöhnlich zahlreichen Studien untersucht worden. Gleichzeitig hat die Verschreibung von Vitamin-D-Präparaten (mit oder ohne Kalzium) sehr stark zugenommen. Im Folgenden sollen der aktuelle Stand des Wissens zu Vitamin D und die sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen zusammenfassend dargestellt werden.

Versorgung und Normwerte

Mit der Nahrung (z.B. mit fetten Fischen, Eigelb) aufgenommenes Vitamin D ist von relativ geringer Bedeutung; allerdings ist zu beachten, dass der Kuhmilch in einzelnen Ländern (z.B. Finnland, Kanada, teilweise in den USA) Vitamin D – meistens 1 µg (40 IE) auf 100 g Milch – obligatorisch zugesetzt wird.¹ Hellhäutige Menschen produzieren in der Regel vom Frühling bis in den Herbst genügend Vitamin D selbst, wenn etwa 5% ihrer Körperoberfläche zwei- bis dreimal wöchentlich für 5 Minuten der Sonne ausgesetzt sind.

Als verlässlichstes Mass für die Vitamin-D-Versorgung gilt der *Blutspiegel von 25-Hydroxycolecalciferol* («25(OH)D₃», Calcifediol). Die Bedeutung dieses Messwertes wird allerdings in verschiedener Hinsicht in Frage gestellt: Die mit verschiedenen

Methoden (und in verschiedenen Laboratorien) gewonnenen Resultate sind nicht verlässlich vergleichbar.² Insbesondere besteht aber keine Einigkeit darüber, welche Spiegel als «normal» oder «optimal» anzusehen sind. Einigermassen anerkannt wird lediglich, dass bei 25(OH)D₃-Werten, die zu Ende des Winters unter 30 nmol/l (12 ng/ml) liegen, mit klinisch manifesten Mangelerscheinungen (Osteomalazie, Rachitis) zu rechnen ist. Dabei muss allerdings die erwähnte Variabilität der mit verschiedenen Methoden erreichten Werte berücksichtigt werden. Oft werden aber auch 25(OH)D₃-Werte unter 50 nmol/l als ungenügend bezeichnet. Entsprechend gehen die Schätzungen, wie häufig ein Vitamin-D-Mangel sei, sehr weit auseinander.

Rachitis

Am Grundsatz, dass Säuglinge bis zum Alter von einem Jahr täglich 10 µg (400 IE) erhalten sollen,³ hat sich in den letzten Jahren nichts geändert. Diese Empfehlung beruht auf jahrzehntelanger Erfahrung und dem Konsens erfahrener Fachleute und gilt für alle gesunden hellhäutigen Kinder. Die Bestimmung von 25(OH)D₃-Spiegeln ist unnötig. Kinder mit einem erhöhten Risiko für eine D-Hypovitaminose (z.B. dunkelhäutige Kinder in nördlichen Ländern, Kinder mit ungenügender Sonnenexposition) sind Kandidaten für eine längerfristige Vitamin-D-Supplementierung.⁴ Die Verabreichung einer höheren Vitamin-D-Dosis (30 µg/Tag) bis zum Alter von 2 Jahren hat jedoch in einer randomisierten Studie in Finnland keinen zusätzlichen Nutzen hinsichtlich Skelett und Infektanfälligkeit erbracht.⁵

Auswirkungen von Supplementen bei Erwachsenen

Während noch in den 1980er Jahren durchaus Zweifel bestanden, ob Vitamin-D-Supplemente einen sinnvollen Beitrag zur Osteoporose-Prophylaxe leisten könnten,⁶ wurden bereits 1994 Kombinationspräparate mit Vitamin D und Kalzium als «attraktive» Option bezeichnet.⁷ In den folgenden Jahren wurde die kombinierte Gabe von Vitamin D und Kalzium mehr und mehr zum obligaten Teil einer Osteoporose-Prophylaxe und -Therapie. Dass Vitamin D zudem weitere positive Auswirkungen haben könnte, wurde jedoch erst in diesem Jahrhun-

dert zu einem Thema. Die weitaus meisten Untersuchungen zu Vitamin-D-Supplementen wurden bei Frauen und Männern durchgeführt, die ein altersgemäss «normales» Leben ausserhalb von Pflegeinstitutionen führten («community-dwelling population»).

Bewegungsapparat

In erster Linie interessieren die Auswirkungen auf die Knochendichte und die Frakturhäufigkeit. Diese sind in sehr zahlreichen Studien untersucht worden, mit unterschiedlichen Resultaten.

In einer aktuellen Meta-Analyse wurden 41 kontrollierte Studien berücksichtigt, in denen die *Knochendichte* gemessen wurde. Zum Vergleich dienten in der Regel Personen, die gar keine Behandlung, ein Placebo oder eine niedrigere Vitamin-D-Dosis erhielten. Untersucht wurde die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule, am Hüftgelenk, am Femurhals, am gesamten Körper oder am Vorderarm. Die Meta-Analyse ergab für *keine* der untersuchten Stellen einen klinisch relevanten Unterschied gegenüber den Kontrollen.⁸

In einer Doppelblindstudie erhielten 311 Personen verschiedene Vitamin-D-Dosen (10 µg, 100 µg oder 250 µg täglich). Die hohen Dosen ergaben innerhalb von drei Jahren eine *geringere* Knochendichte am Radius und an der Tibia als die 10-µg-Dosis.⁹

Eine frühere Meta-Analyse (mit 23 Studien) hatte einen bescheidenen Nutzen von Vitamin-D-Supplementen am Femurhals zeigen können, allerdings mit Heterogenität zwischen den Studien.¹⁰

Zur Frage der *Prävention von Frakturen* liegt schon seit einigen Jahren das weitgehend negative Resultat der grossen «Women's Health Initiative»-Studie vor: 36'000 Frauen erhielten Vitamin D (10 µg/Tag) und Kalzium (1000 mg/Tag) oder Placebo. Während einer Beobachtungszeit von durchschnittlich 7 Jahren hatten diese gesunden Frauen – trotz einer leichten Knochendichte-Zunahme an der Hüfte – in der aktiv behandelten und in der Placebo-Gruppe ungefähr gleich viele Frakturen. Die aktiv behandelten Frauen hatten etwas mehr Nierensteine.¹¹

In den letzten Jahren sind mehrere Übersichten und Meta-Analysen publiziert worden. Von der DIPART-Gruppe («vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials») wurde zusammenfassend über sieben grosse randomisierte Studien mit Vitamin D (mit oder ohne Kalzium) berichtet. Die berücksichtigten Studien umfassten gesamthaft mehr als 68'000 Personen (mit einem mittleren Alter von 70 Jahren, 85% Frauen). In dieser Analyse ergaben kombinierte Vitamin-D-Kalzium-Supplemente ein reduziertes Risiko von Hüftfrakturen und (knapp signifikant) ein allgemein reduziertes Frakturrisiko. Vitamin D allein (10 oder 20 µg/Tag) hatte keine signifikanten Auswirkungen. Alter, Geschlecht und Frakturanamnese spielten keine Rolle.¹²

In neueren Meta-Analysen, die mehr Studien einbezogen haben, konnte aber auch für die Kombination von Vitamin D mit Kalzium *keine Reduktion des Frakturrisikos* gezeigt werden: Gemäss einer Meta-Analyse von 33 (bis im Juli 2017 nachverfolgten) randomisierten Studien ergab sich *weder für Vitamin D noch für Kalzium* bzw. die Kombination beider Wirkstoffe eine signifikante Assoziation mit einem reduzierten Risiko für

Frakturen jeder Art.¹³ Eine andere Meta-Analyse, die sich auf die Anwendung von Vitamin D beschränkte, umfasste 42 Studien und konnte ebenfalls keinen vorteilhaften Einfluss auf die Frakturhäufigkeit nachweisen. Dabei waren höhere Vitamin-D-Dosen nicht wirksamer als niedrigere.⁸

Untersucht wurden auch die Auswirkungen auf die Muskelfunktion und insbesondere auf die *Häufigkeit von Stürzen*. 37 Studien, in der die Stürzhäufigkeit erfasst wurde, sind in der bereits erwähnten Meta-Analyse berücksichtigt. Im Vergleich mit den Kontrollgruppen liess sich *keine* klinisch bedeutsame Reduktion der Stürze feststellen.⁸

In einer Studie wurden verschiedene monatlich verabreichte Vitamin-D-Supplemente verglichen: zwei Gruppen erhielten Vitamin D₃ (Colecalciferol), entweder 600 µg (24'000 IE) oder 1500 µg (60'000 IE), die dritte Gruppe erhielt 600 µg Colecalciferol und zusätzlich 300 µg Calcifediol. Im Vergleich mit der 600-µg-Gruppe stiegen die 25(OH)D₃-Werte unter den höheren Dosen stärker an, die so Behandelten *stürzten jedoch signifikant häufiger*.¹⁴

In einer anderen Studie bei 2256 Frauen über 70 ergab die einmal jährliche Gabe von 12'500 µg (500'000 IE) Vitamin D nach drei Jahren signifikant *mehr Frakturen und Sturzereignisse* als ein Placebo.¹⁵

Eine *Osteomalazie*, gekennzeichnet durch Knochenschmerzen, Muskelschwäche und Frakturen, kann verschiedene Ursachen haben. Laboruntersuchungen zeigen meistens erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase und von Parathormon und reduzierte 25(OH)D₃-Werte. Die Osteomalazie beruht auf einer ungenügenden Mineralisierung des Osteoids in den Metaphysen (sowie während des Wachstums – als Rachitis – im Bereich der Epiphysen). Man nimmt an, dass weltweit am häufigsten ein Vitamin-D- und/oder Kalziummangel für diese Erkrankung verantwortlich ist.¹⁶ Einmal erkannt, kann eine Osteomalazie üblicherweise durch regelmässige Vitamin-D-Gaben zuverlässig behandelt werden.

Risikopersonen

Im Gegensatz zur «Durchschnittsbevölkerung» ist die Vitamin-D-Versorgung bei verschiedenen Gruppen von Menschen gefährdet. Dies betrifft in erster Linie Frauen und Männer, deren Haut kaum der Sonne exponiert ist. Bei diesen Risikopersonen – aber auch bei einem Malabsorptions-Syndrom und einigen anderen Problemen – besteht ein bedeutsames Risiko, dass ihre 25(OH)D₃-Werte nicht genügen.

In einer randomisierten Studie erhielten 3270 Frauen in *Pflege- und Altersinstitutionen* entweder 20 µg Vitamin D + 1200 mg Kalzium täglich oder entsprechende Placebos. Innerhalb von 18 Monaten konnte der 25(OH)D₃-Wert in der aktiv behandelten Gruppe um 162% gesteigert werden; unter aktiver Behandlung traten im gleichen Zeitraum bei 7,5%, unter Placebo aber bei 10,9% (signifikant häufiger) nicht-vertebrale Frakturen auf.¹⁷

Neben den in Pflegeinstitutionen wohnenden gebrechlichen Alten wurden in neueren Jahren in Europa lebende *ethnische Minderheiten* als gefährdete Gruppe erkannt. Dabei handelt es sich oft um dunkelhäutige Personen, die zudem ihre Haut nur wenig der Sonne exponieren. In dieser Gruppe besteht ein hohes Risiko einer D-Hypovitaminose, die auch klinisch fassbare

Konsequenzen (Osteomalazie) haben kann. Vitamin-D-Supplemente (10 bis 20 µg/Tag) gelten hier als indiziert, besonders auch bei Kindern.^{16,18} Systematische Untersuchungen zu dieser Problematik sind noch kaum vorhanden.

Eine Behandlung mit *Zoledronsäure* (Zometa® u.a.) oder mit Denosumab (Prolia®) kann zu einer Hypokalzämie führen, weshalb dabei eine Supplementierung mit Vitamin D und Kalzium notwendig ist. Ob diese Zusatztherapie auch bei anderen Bisphosphonat-Therapien als obligat angesehen werden muss, ist weniger gut dokumentiert.

Schwangerschaft

In der Schweiz werden mehrere Kombinationspräparate mit Vitaminen und Spurenelementen als für schwangere Frauen geeignet bezeichnet. Diese enthalten 5 oder 12,5 µg Vitamin D₃. In mehreren Studien wurde untersucht, ob zusätzliche Vitamin-D-Dosen in der Schwangerschaft einen weiteren Nutzen erbringen könnten. Diese wurden in einer Cochrane-Analyse zusammengefasst, die zum Schluss kommt, höhere Vitamin-D-Dosen könnten allenfalls das Risiko eines Schwangerschafts-Diabetes reduzieren. Das Risiko einer Präeklampsie, einer Frühgeburt oder eines geringen Gewichts des Neugeborenen werde jedoch nur gering oder gar nicht beeinflusst.¹⁹

Andere gesundheitliche Folgen

Niedrige 25(OH)D₃-Werte werden *bei sehr vielen Krankheiten* beobachtet. Dies ist unter anderem bei kardiovaskulären Erkrankungen, Malignomen, Infektionskrankheiten, multipler Sklerose, Störungen des Glukosestoffwechsels sowie bei verschiedenen von einer Entzündung begleiteten Erkrankungen der Fall (siehe Tabelle 1).

In einer systematischen Übersicht wurden 290 Kohortenstudien und 172 randomisierte Studien berücksichtigt. In der Mehrzahl der prospektiv beobachteten Kohorten fand sich ein moderater bis ausgeprägter Zusammenhang zwischen den untersuchten Krankheiten und niedrigen 25(OH)D₃-Werten. Die in randomisierten Studien verabreichten Vitamin-D-Supplemente konnten jedoch zusammengefasst *keinen Einfluss* auf diese Krankheiten nachweisen. Auch in den 34 Studien bei Personen mit einem 25(OH)D₃-Wert unter 50 nmol/l ergaben Vitamin-D-Supplemente von mindestens 50 µg (2000 IE) täglich keine fassbare

Wirkung. Einzig für die Gesamtmortalität fand sich für die Subgruppen mit den höchsten 25(OH)D₃-Werten ein leichter Vorteil gegenüber den Subgruppen mit den niedrigsten Werten. Diese Arbeit kommt zum Schluss, niedrige 25(OH)D₃-Werte seien *nicht Ursache, sondern Marker* verschiedener Erkrankungen.²¹

In einer weiteren grossen Übersichtsarbeit wurden 107 systematische Übersichten und 74 Meta-Analysen von Beobachtungsstudien sowie 87 Meta-Analysen von randomisierten Studien mit Vitamin-D-Supplementen zusammengefasst. Es ergab sich eine Assoziation zwischen Vitamin-D-Status (d.h. den 25(OH)D₃-Werten) und einigen Endpunkten wie Geburtsgewicht und Karies bei Kindern; ein guter Nachweis eines Nutzens von Vitamin D konnte jedoch nicht gefunden werden.²²

Mehr Gewicht ist den Resultaten einer grossen Doppelblindstudie (*VITAL-Studie*) zuzuschreiben, in der 25'871 Personen (wovon 5106 dunkelhäutige) für eine mediane Studiendauer von mehr als fünf Jahren täglich 50 µg Vitamin D allein, 1 g Omega-3-Fettsäuren allein, die Kombination beider Wirkstoffe oder nur Placebo erhielten. Die primären Studien-Endpunkte waren sämtliche Formen von invasivem Krebs und bedeutsame Herz-Kreislauf-Ereignisse (Kombination von Myokardinfarkten, Schlaganfällen, kardiovaskulär bedingten Todesfällen). *Für keinen dieser Endpunkte* ergab sich für das Vitamin-D-Supplement eine signifikant bessere Wirkung als für Placebo. Keine Unterschiede konnten ausserdem in Bezug auf Krebstodesfälle, Karzinome der Brust, der Prostata und des Kolons gefunden werden. Auch für die kardiovaskulären Ereignisse im Einzelnen fand sich kein Unterschied. Die Schlussfolgerung lautet, die untersuchten Endpunkte liessen sich von Vitamin D nicht beeinflussen.²³

Aus der Population der VITAL-Studie wurden Personen mit einem *Typ-2-Diabetes* zu einer ergänzenden Untersuchung (VITAL-CKD) der *Nierenfunktion* eingeladen. Die Intervention war mit derjenigen der grossen Studie identisch; bei 934 Personen konnte diese Zusatz-Studie abgeschlossen werden. Der Endpunkt der Studie entsprach der Änderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) vom Beginn der Studie bis nach 5 Jahren. Der Basiswert der eGFR betrug durchschnittlich 85,8 ml/min/1,73m². Dieser Wert nahm in allen Gruppen um etwa 12 bis 13 ml/min/1,73m² ab, ohne jeden signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.²⁴

Tabelle 1: Erkrankungen, bei denen oft niedrige 25(OH)D₃-Werte beobachtet werden (nach ²⁰)*

Atemwegserkrankungen	Asthma, Atemwegsinfekte, Bronchiektasen, Tuberkulose
Herz-Kreislauf-Krankheiten	Herzinsuffizienz, Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, venöse Thromboembolien
Infektionskrankheiten	Hepatitis C, Sepsis, Virusinfekte
Krebs	Kolonkarzinom, Mammakarzinom
Magen-Darm-Krankheiten	Chronische Pankreatitis, entzündliche Darmkrankheiten
Neurologische Krankheiten	Alzheimer-Demenz, depressive Zustände, multiple Sklerose, Parkinson-Krankheit
Stoffwechselkrankheiten	Diabetes mellitus (Typ-1 und Typ-2), Dyslipidämien, Übergewicht
Varia	Autismus, chronische Schmerzzustände, Gehörverlust, Infertilität, Lupus erythematodes

* Für die hier genannten Erkrankungen konnte bisher kein genügender Nachweis einer vorteilhaften Wirkung von Vitamin-D-Supplementen erbracht werden.

Unerwünschte Wirkungen

In den meisten Studien wurde nur selten über einige wenige Nebenwirkungen berichtet. In den letzten Jahren sind jedoch vermehrt Probleme beobachtet worden, mindestens teilweise, weil Vitamin-D-Präparate auch rezeptfrei erhältlich sind.²⁵ Grundsätzlich ist anzunehmen, dass zwischen den im Blut gemessenen 25(OH)D₃-Spiegeln und unerwünschten Ereignissen eine U-förmige Kurve besteht. Werte über 100 nmol/l könnten mit einem erhöhten Nebenwirkungs-Risiko verbunden sein. Obwohl oft eine Tagesdosis von 100 µg (4000 IE) als oberste verträgliche Menge genannt wird, ist es wahrscheinlich besser, die maximale Tagesdosis auf 50 µg zu beschränken. Wie bereits erwähnt, kommt es vermehrt zu Stürzen und Frakturen, wenn hohe Bolus-Dosen (z.B. monatlich) verabreicht werden. Zu hohe Vitamin-D-Dosen können zu einer *Hyperkalzämie* mit vielfältigen Symptomen und im Extremfall zu renal oder kardial bedingten Todesfällen führen.

Lokaltherapie mit Vitamin D

Calcitriol und die Derivate Calcipotriol und Tacalcitol können zur Lokaltherapie der *Psoriasis vulgaris* verwendet werden. Im Vergleich mit lokal applizierten Kortikosteroiden ist die lokale Vitamin-D-Therapie eher etwas weniger wirksam und auch weniger gut verträglich. Die beiden Wirkprinzipien können jedoch auch kombiniert angewendet werden.

Schlussfolgerungen

- Personen mit einem ausgeprägten Vitamin-D-Mangel (d.h. 25(OH)D₃-Werten unter 30 nmol/l) profitieren von der täglichen Verabreichung von Vitamin D (10 bis 15 µg, maximal 50 µg).
- Säuglinge bis zum Alter von 1 Jahr sollen täglich 10 µg Vitamin D erhalten; 25(OH)D₃-Bestimmungen sind unnötig.
- Bei Risikopersonen (mit geringer Sonnenexposition, dunkler Haut oder gewissen Krankheiten und Therapien) ist eine Vitamin-D-Supplementierung indiziert; die Bestimmung der 25(OH)D₃-Spiegel kann sinnvoll sein.
- Bei Personen, die ein altersgemäss normales Leben ausserhalb von Pflegeinstitutionen führen, sind weder Bestimmungen des 25(OH)D₃-Wertes noch Vitamin-D-Supplemente indiziert. Für die grosse Mehrzahl jüngerer oder älterer Personen ergibt sich nach heutigem Wissen kein gesundheitlicher Vorteil aus der Vitamin-D-Supplementierung.

Literatur

- 1 Itkonen ST et al. *Nutrients* 2018; 10: 1054
- 2 Bjerg LN et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019; 190: 224-33
- 3 Munns CF et al. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 83-106
- 4 Grossman Z et al. *Eur J Paediatr* 2017; 176: 829-31
- 5 Rosendahl J et al. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 646-54
- 6 Whedon GD. *N Engl J Med* 1981; 305: 397-9
- 7 Bucher HC, Schmidt JG. *pharma-kritik* 1994; 16: 13-6
- 8 Bolland MJ et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 847-58
- 9 Burt LA et al. *JAMA* 2019; 322: 736-45
- 10 Reid IR et al. *Lancet* 2014; 383: 146-55
- 11 Jackson RD et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83
- 12 The DIPART Group. *BMJ* 2010 340 : b5463

- 13 Zhao JG et al. *JAMA* 2017; 318: 2466-82
- 14 Bischoff-Ferrari HA et al. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 175-83
- 15 Sanders KM et al. *JAMA* 2010; 303: 1815-22
- 16 Uday S, Högl W. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019; 188: 141-6
- 17 Chapuy MC et al. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42
- 18 Lips P, de Jongh RT. *Bone Rep* 2018; 9: 37-41
- 19 Palacios C et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10: CD013446
- 20 Bolland MJ et al. *BMJ* 2016; 355: i6201
- 21 Autier P et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 76-89
- 22 Theodoratou E et al. *BMJ* 2014; 348: g2035
- 23 Manson JE et al. *N Engl J Med* 2019; 380: 33-44
- 24 de Boer IH et al. *JAMA* 2019 (Nov 8) ; doi: 10.1001/jama.2019.17380
- 25 Taylor PN, Davies JS. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 1121-7

Quiz

Wussten Sie es?

Hier sind die Antworten zum Quiz in der letzten Nummer:

1. Tramadol
 2. Ceftriaxon
 3. Quetiapin
 4. Spironolacton
 5. Salbutamol
 6. Mefenaminsäure
-

Hinweis

Diesem Heft ist ein Bestellschein für die neue Ausgabe des Medikamentenführers «100 wichtige Medikamente» beigelegt. Sie können aber auch im Internet bestellen:

<https://pkweb.ch/2rw3Uba>

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979
in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling, Natalie Marty, Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abopreis für den Jahrgang 41 (2019), 12 Printnummern: 92 Franken
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877
Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch
Druck: Zehnder Print AG, 9500 Wil
© 2019 Infomed Wil. All rights reserved.