

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Mayatepek

Rachitisprophylaxe im Kindesalter
Eine systematische Übersicht für die *Cochrane Collaboration* zum
Nutzen verschiedener Maßnahmen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christian Lerch

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan
Referent: Priv.-Doz. Dr. Thomas Meißner
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Bernd Richter

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Tabellenverzeichnis | II |
| Abbildungsverzeichnis | III |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Rachitis | 1 |
| 1.2 Ernährungsbedingte Rachitiden | 1 |
| 1.3 Systematische Übersichten | 6 |
| 1.4 Die Cochrane Collaboration | 8 |
| 1.5 Fragestellung | 9 |
| 2 Methoden | 10 |
| 2.1 Protokoll und systematische Übersicht | 10 |
| 2.2 Literaturrecherche | 10 |
| 2.3 Kriterien zur Auswahl der Studien | 12 |
| 2.4 Kriterien zur Bewertung der Qualität der Studien | 13 |
| 2.5 Extraktion der Daten | 15 |
| 2.6 Datenanalyse | 16 |
| 2.7 Veränderungen zwischen Protokoll und Übersichtsarbeit | 17 |
| 3 Ergebnisse | 18 |
| 3.1 Beschreibung der Studien | 18 |
| 3.2 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien | 26 |
| 3.3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien | 30 |
| 4 Diskussion | 32 |
| 4.1 Stellungnahme zur Fragestellung | 32 |
| 4.2 Stellungnahme zum methodischen Vorgehen | 32 |
| 4.3 Stellungnahme zu den Ergebnissen | 35 |
| 4.4 Schlussfolgerungen | 37 |
| Literaturverzeichnis | 39 |
| Danksagung | 45 |
| Lebenslauf | 46 |
| Zusammenfassung | 47 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-----|---|----|
| 1.1 | Formen der Rachitis | 1 |
| 1.2 | Stadien der Rachitis | 4 |
| 2.1 | Suchstrategie für MEDLINE via OVID | 11 |
| 3.1 | Ausgeschlossene Studien | 20 |
| 3.2 | Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Studien | 22 |
| 3.3 | Studienqualität | 27 |
| 3.4 | Primäre Endpunkte | 30 |
| 4.1 | Unterschiede zwischen narrativen und systematischen Übersichten | 33 |
| 4.2 | Prävalenz der Rachitis bei verschiedenen diagnostischen Kriterien | 34 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|-----|--|----|
| 1.1 | Pathogenese der ernährungsbedingten Rachitis | 3 |
| 3.1 | Flussdiagramm der Informationsbeschaffung | 19 |

1 Einleitung

1.1 Rachitis

Rachitis ist eine Erkrankung, die ausschließlich Kinder betrifft. Sie tritt vor allem in den Phasen verstärkten Wachstums auf. Allen Formen der Rachitis ist eine gestörte Mineralisation der Wachstumsfugen gemein. Weitere Krankheitsfolgen hängen von der spezifischen Rachitisform ab [36].

Zur Systematik der einzelnen Rachitisformen gibt es verschiedene Ansätze. Kalzium und Phosphat stellen den überwiegenden Teil des mineralischen Knochengewebes dar [27]. Da bei allen Formen der Rachitis Veränderungen des Kalzium-Phosphat-Produktes auftreten, ist eine Einteilung nach dem *initialen* Substratmangel üblich [74]. Somit werden phosphopenische und kalzipenische Rachitiden unterschieden (siehe Tabelle 1.1).

1.2 Ernährungsbedingte Rachitiden

Nach neueren Erkenntnissen ist die isolierte Betrachtung von Kalzium- und Vitamin D-Mangel-Rachitis nicht mehr gerechtfertigt, sie werden unter dem Begriff der ernährungsbedingten Rachitiden (engl. *nutritional rickets*) zusammengefasst [17, 65].

Die ernährungsbedingte Rachitis entsteht in einem Kontinuum zwischen ausgeprägtem Vitamin D-Mangel bei adäquater Kalziumzufuhr einerseits und einem deutlichen Kalziummangel bei ausreichender Versorgung mit Vitamin D andererseits. Neben der exogenen Zufuhr von Kalzium und Vitamin D und der endogenen Synthese von Vitamin D gibt es verschiedene modifizierende Faktoren.

Im Folgenden wird mit dem Begriff „Rachitis“ jeweils die ernährungsbedingte Rachitis beschrieben.

1.2.1 Physiologie und Pathophysiologie

Ausführlich werden allgemeine Aspekte zu Vitamin D, Kalzium, Phosphat, Parathormon und Knochenstoffwechsel in verschiedenen Übersichtsarbeiten [25, 53, 64] dargestellt. Hier wird eine kurze Zusammenfassung gegeben.

Tabelle 1.1: Formen der Rachitis

| Phosphopenische Rachitiden | Kalzipenische Rachitiden |
|--|-------------------------------------|
| Frühgeborenenosteopathie | Vitamin D-Mangel |
| Familiäre hypophosphatämische Rachitis | Vitamin D-abhängige Rachitis Typ I |
| Tumorinduzierte hypophosphatämische Rachitis | Vitamin D-abhängige Rachitis Typ II |
| Fanconi-Syndrom | Kalziummangel |

1 Einleitung

Ultraviolettes Licht (Wellenlänge zwischen 290 und 315 nm, sog. UV-B) leitet den Beginn der endogenen Synthese des Vitamin D ein. Das in der Haut gespeicherte Provitamin D₃ wird durch die Energie des UV-B photolysiert, wodurch Previtamin D₃ entsteht. Dieses wandelt sich spontan in Vitamin D₃ um. Somit führt eine geringe Exposition gegenüber UV-B auf sehr nördlichen oder südlichen Längengrade [67, 87], Luftverschmutzung [1], kurze Aufenthaltszeit unter freiem Himmel [80], Bedeckung der Haut [55], die Verwendung von Sonnenschutzmitteln [26] oder hoher Gehalt des Hautpigmentes Melanin [40] zu einer verminderten Produktion von Vitamin D₃. Des Weiteren ist die Syntheseleistung im Alter reduziert. Da Vitamin D₃ endogen gebildet werden kann, ist es kein Vitamin im eigentlichen Sinn; unter bestimmten Umständen wie Lichtmangel kann es jedoch zu einem essentiellen Nährstoff werden.

Exogene Quellen für Vitamin D sind sowohl Vitamin D₃ als auch Vitamin D₂. Nur wenige Nahrungsmittel enthalten relevante Mengen an Vitamin D. Menschliche Muttermilch enthält beispielsweise nur eine geringe Konzentration an Vitamin D, was einen relevanten Aspekt für ausschließlich Muttermilch-ernährte Säuglinge darstellt. Daraus leitet sich ab, dass auch Ernährungsgewohnheiten die Versorgung mit Vitamin D beeinflussen.

Vitamin D (so werden Vitamin D₃ und Vitamin D₂ zusammengefasst) wird in der Leber zu 25-Hydroxy-Vitamin D und dann in der Niere zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin D hydroxiliert. Letztere Form stellt das biologisch aktive Vitamin D dar. Somit können Leber- und Nierenerkrankungen die Bildung der aktiven Form des Vitamin D beeinträchtigen.

1,25-Dihydroxy-Vitamin D entfaltet seine biologische Wirkung über den Vitamin D-Rezeptor (VDR), ein intrazelluläres Protein aus der Familie der Steroidhormon-Schilddrüsenhormon-Retinolsäure-Rezeptoren. Untersuchungen zur Rolle von Polymorphismen des VDR für das Auftreten von Rachitis zeigten unterschiedliche Ergebnisse [28, 46].

Der VDR reguliert über das Vitamin D Response Element die Gentranskription von Proteinen, die den Transfer von Kalzium im Darmlumen in die Kapillaren regulieren. Es wird angenommen, dass nur 10 % der intestinalen Kalziumaufnahme unabhängig von dem geschilderten Mechanismus erfolgt [8]. Weiterhin kann die Resorption von Kalzium reduziert werden durch die Komplexbildung mit Oxalaten oder Phytaten.

Ein erhöhtes Parathormon führt über die Induzierung einer 24-Hydroxylase zu einem Abbau von 1,25-Dihydroxyvitamin D.

Bei Kalziummangel wirkt Vitamin D auch auf den VDR im Knochengewebe. Die induzierte Maturation der Osteoklasten führt zum Auslösen von Knochengewebe und dadurch zur Freisetzung von Kalzium. Es ist nicht klar, ob Vitamin D auch eine direkte Rolle bei der Knochenbildung spielt.

Im weiteren Verlauf führt die Hypokalzämie zur gegenregulatorischen Erhöhung des Parathormons (PTH), das durch Aktivierung von Osteoklasten zum Knochenabbau und somit zur Freisetzung von Kalzium führt. Damit wird der zuvor erniedrigte Kalziumspiegel wieder normalisiert. Ein erhöhter PTH-Spiegel führt zur Erhöhung der renalen Phosphat-Ausscheidung, womit eine Hypophosphatämie entsteht. Dieser Zustand ist ebenfalls entscheidend für die gestörte Mineralisation des Knochens.

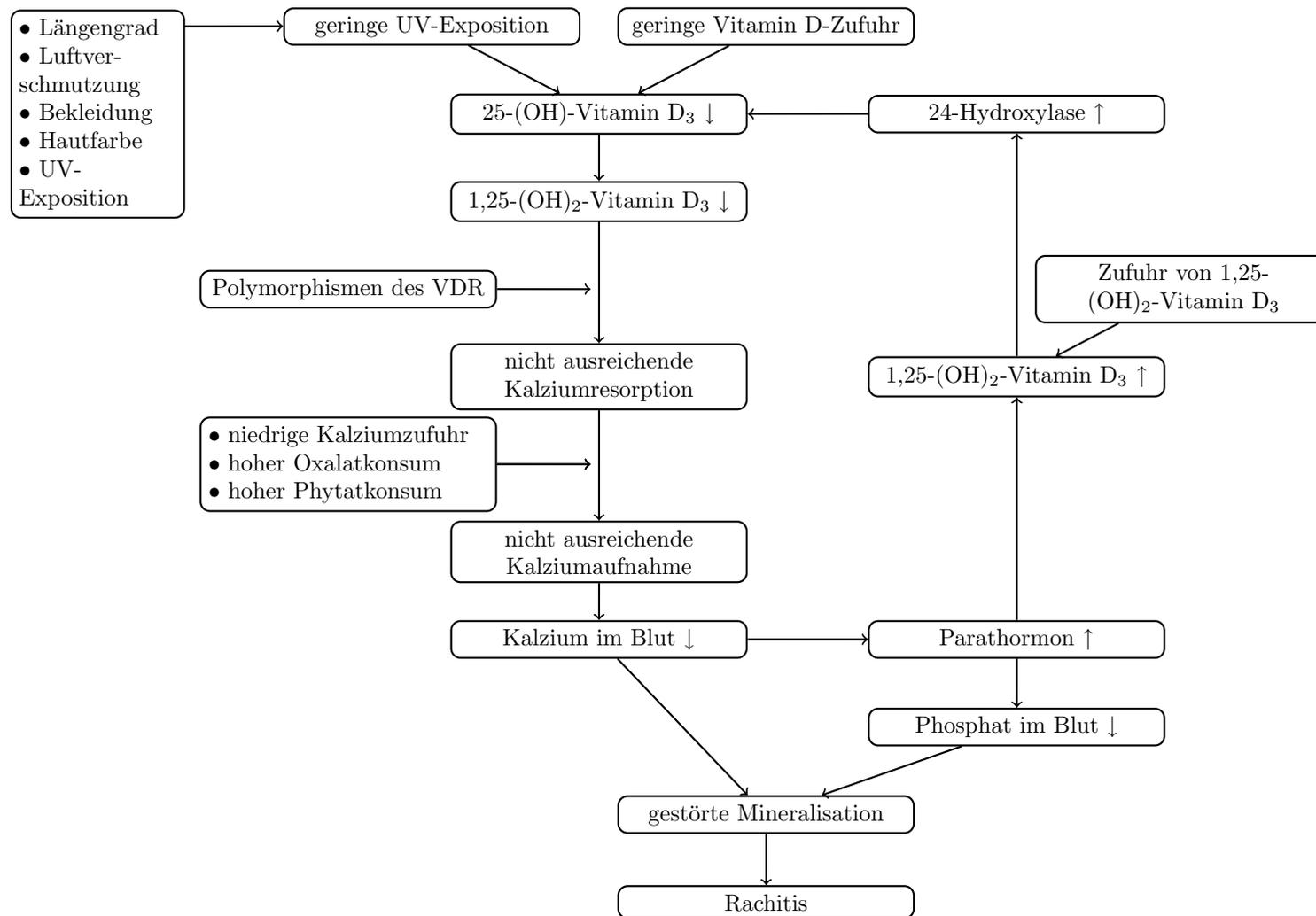


Abbildung 1.1: Pathogenese und modifizierende Faktoren der ernährungsbedingten Rachitis (geändert und ergänzt nach Shaw [79])

1 Einleitung

Tabelle 1.2: Stadien der Rachitis

| Aspekt | Stadium | | |
|----------|---------|----|-----|
| | I | II | III |
| Kalzium | ↓ | ⇔ | ↓ |
| Phosphat | ↓ – ↑ | ↓ | ↓ |
| PTH | ⇔ | ↑ | ↑ |

1.2.2 Laborbefunde

Eine aktive Rachitis geht mit einer erhöhten Alkalischen Phosphatase im Blut einher. Die weiteren veränderten biochemischen Befunde sind stadienabhängig (siehe Tabelle 1.2) [29, 48, 49]. Neben den Konzentrationen von Kalzium, Phosphat und PTH im Blut finden sich Änderungen der Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin.

Je nach Anteil des Vitamin D-Mangels an der Pathogenese der Rachitiserkrankung kann die Konzentration des 25-Hydroxy-Vitamin D im Blut vermindert sein.

1.2.3 Radiologie

Radiologische Veränderungen lassen sich am besten in den Skelettbereichen nachweisen, in denen das rascheste Wachstum erfolgt. Im Röntgenbild zeigt sich ein irregulärer Rand der Metaphysen, verbreiterte oder becherförmige Metaphysen und eine gestörte Mineralisation der Epiphysenknorpel. Die gleichzeitig bestehende Osteomalazie führt zu einer verminderten Mineralisation der Diaphysen [81].

1.2.4 Klinik

Das klinische Bild ist altersabhängig und auch davon abhängig, ob mehr der Vitamin D- oder der Kalziummangel im Vordergrund steht [29, 48, 64, 79, 84]: Für das frühe Säuglingsalter gilt die Kraniotabes als hinweisendes, aber insgesamt unspezifisches Symptom einer Rachitis. Unter Kraniotabes versteht man auffällig weiche Schädelknochen am Hinterkopf, die sich leicht eindrücken lassen aber spontan wieder in die normale Form finden. Kinder unter sechs Monate fallen meist durch hypokalzämische Krampfanfälle auf. Später treten typische Verformungen der Knochen auf: Verformungen der gewichttragenden Extremitäten (Arme beim krabbelnden Kind, Beine beim laufenden Kind); Schwellung der Handgelenke, der Knie oder der Knöchel; Schwellung des Knochen-Knorpel-Überganges der Rippen (sog. Rachitischer Rosenkranz) oder Verformung des weichen Brustkorbes durch Zug des Zwerchfelles (sog. Harrison-Furche). Des Weiteren kann eine muskuläre Hypotonie oder eine verzögerte motorische Entwicklung auftreten. Weitere Störungen betreffen die Zahnentwicklung. Bei älteren Kindern und Jugendlichen führen meist Knochenschmerzen zur Diagnose.

1.2.5 Geschichtliche Aspekte der ernährungsbedingten Rachitis

Die wahrscheinlich ersten Beschreibungen der Rachitis finden sich bei Homer (etwa 8. Jahrhundert v. Chr.) und Soran von Ephesus (etwa 100 n. Chr.). Galenos von Pergamon († 216 n. Chr.) beschrieb erstmals die typischen Knochenveränderungen der Rachitis.

Im 17. Jahrhundert wurden durch Daniel Whistler und Francis Glisson die ersten Monographien über Rachitis vorgelegt.

Im Zeitalter der Industrialisierung war Rachitis eine sehr weit verbreitete Erkrankung; als Folge der Veränderungen der Lebensumstände stieg die Häufigkeit von Rachitis in West- und Mitteleuropa und in Nordamerika deutlich an. Am Ende des 19. und zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden Prävalenzen von bis zu 50 % berichtet [31], bei konsekutiven Autopsien zeigten sich Zeichen der Rachitis bei 80 bis 90 % der Kinder [57, 73].

Die präventive Gabe von Lebertran erfolgte lange vor der Entdeckung des Vitamin D. Nach dessen Isolierung wurde die Prophylaxe als kontinuierliche oder Stoßprophylaxe vorgenommen. Damit und mit einer nochmaligen Änderung der Lebensumstände, die zu mehr Lichtexposition im Kindesalter führte, wurde die Rachitis zur nunmehr seltenen Erkrankung.

Erste Untersuchungen zur geographischen Verbreitung von Rachitis bestätigten den zuvor gefundenen Zusammenhang mit dem Sonnenlicht. Missionare berichteten nur von wenigen Erkrankten in sonnenreichen, meist tropischen Ländern.

Weitergehende Information über die Wissenschaftsgeschichte von Rachitis und Vitamin D finden sich in Übersichtsarbeiten [37, 70].

Aktuellere Angaben zur Häufigkeit und Verbreitung der Rachitis finden sich im folgenden Abschnitt.

1.2.6 Häufigkeit

Drei Aspekte müssen bei der Beschreibung der Häufigkeit der ernährungsbedingten Rachitis beachtet werden.

1. Die diagnostischen Kriterien beeinflussen die beobachteten Häufigkeiten erheblich [62].
2. Mit dem Lauf der Zeit veränderten sich die beobachteten Häufigkeiten.
3. Die im Abschnitt Physiologie und Pathophysiologie erwähnten Einflussfaktoren zeigen, dass die Ätiologie der ernährungsbedingten Rachitis sehr unterschiedlich sein kann, was ebenfalls bedacht werden sollte.

Für den letzten der o. g. Punkte ist folgende Einteilung hilfreich:

1. Hellhäutige Kinder
2. Kinder mit mittlerer oder dunkler Hautfarbe, die in ihrem Herkunftsland leben
3. Kinder mit mittlerer oder dunkler Hautfarbe, die in einer Region leben, in der die UV-B-Bestrahlung niedriger ist als in ihrem Herkunftsland

1 Einleitung

In der ersten Gruppe spielt der Mangel an Vitamin D eine wesentliche Rolle für das Auftreten einer ernährungsbedingten Rachitis. In einer Studie in den West Midlands, Vereinigtes Königreich, wurde nur 1 Kind von 24 an Rachitis erkrankten Kindern (definiert durch radiologische Veränderungen oder durch hypokalzämische Krampfanfälle) als „weiß“ beschrieben, was einer Inzidenzrate von 0,4 pro 100 000 Kindern unter fünf Jahren pro Jahr entsprach [9]. In der Türkei fanden sich bei 10 % der Kinder zwischen 3 und 36 Monaten klinische und biochemische Veränderungen [5]. 1968 hatten 15 % aller Kinder unter einem Jahr in Griechenland biochemische Veränderungen [50]. Für Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen auf 400 pro Jahr geschätzt [49].

In der zweiten Gruppe entsteht Rachitis sowohl wegen Kalzium- als auch Vitamin D-Mangel. In Nigeria hatten 9 % der Kinder zwischen sechs Monaten und drei Jahren klinische Zeichen der Rachitis [68]. 1994 fanden sich in Tibet bei 66 % aller Kinder über zwei Jahre klinische Zeichen [32].

Migrierte Kinder oder Kinder von Migranten stellen die dritte Gruppe dar. In der Studie in den West Midlands, Vereinigtes Königreich (s. o. [9]) betrug die Inzidenzrate für Rachitis bei Kindern unter fünf Jahren südasiatischer Herkunft 38 pro 100 000 und Jahr, bei Kindern schwarz-afrikanischer oder afrikanisch-karibischer Herkunft 95 pro 100 000 und Jahr. Bei einer aktuellen 10-Jahres-Übersicht aus Michigan, Vereinigte Staaten, wurden von 58 eingeschlossenen Kindern 47 als afrikanisch-amerikanischer Herkunft beschrieben [51].

1.2.7 Prävention

Die Prävention der Rachitis ergibt sich aus der Pathogenese. Leitlinien empfehlen die Supplementation von Vitamin D für bestimmte Risikogruppen [19, 30, 38, 60]. Alternativ kann die Verfügbarkeit von Vitamin D auch durch ausreichende Sonnenexposition oder Ernährung mit Vitamin D-reichen Lebensmitteln erreicht werden. Des Weiteren ist eine ausreichende Kalziumzufuhr notwendig.

1.2.8 Therapie

Gemäß der Pathophysiologie besteht die Therapie aus der Substitution von Kalzium, Vitamin D oder beidem.

Verschiedene Therapieschemen sind etabliert, z. B. die Gabe von Vitamin D 5000 IE pro Tag für vier Wochen, anschließend für drei Wochen 1000 IE pro Tag; während dieser sieben Wochen Kalzium-Supplementation mit 500 bis 1000 mg pro Tag [74]. Etabliert ist auch eine sog. „Stoßtherapie“ mit der Gabe von 600 000 IE Vitamin D an einem Tag [78].

1.3 Systematische Übersichten

Die vorliegende Arbeit wurde als systematische Übersicht abgefasst. Die genaueren methodischen Aspekte werden im Kapitel 2 erwähnt, spezifische Eigenschaften systematischer Übersichten werden in Kapitel 4 aufgeführt.

1 Einleitung

Das EbM-Glossar des Deutschen Netzwerks für Evidenzbasierte Medizin e.V. [20] definiert systematische Übersichten wie folgt:

„Sekundärforschung, bei der zu einer klar formulierten Frage alle verfügbaren Primärstudien systematisch und nach expliziten Methoden identifiziert, ausgewählt und kritisch bewertet und die Ergebnisse extrahiert und deskriptiv oder mit statistischen Methoden quantitativ (Meta-Analyse) zusammengefasst werden. Nicht jeder systematische Review führt zu einer Meta-Analyse.“

Wichtiger Aspekt bei der Erstellung von systematischen Übersichten ist die Offenlegung der Methoden der Informationsbeschaffung, -bewertung und -synthese.

Der Gegensatz zur systematischen Übersicht stellt die herkömmliche Übersicht (engl. *narrative review*) dar.

Wesentliche Aspekte systematischer Übersichten werden in den nächsten Abschnitten kursorisch dargestellt.

1.3.1 Validität und Verzerrung

Die externe Validität beschreibt die Übertragbarkeit einer Studie auf den Alltag, somit die Anwendbarkeit der Studienergebnisse. Sie ist immer situationsabhängig und kann deswegen nicht im Rahmen einer systematischen Übersicht beurteilt werden.

Die interne Validität dagegen ist studienabhängig und kann somit im Rahmen einer systematischen Übersicht beurteilt werden. Eine Studie gilt dann als intern valide, wenn das Risiko für systematische Fehler (also Verzerrung, engl. *bias*) gering ist.

Einen ausführlichen Überblick über die verschiedenen Arten der Verzerrung gibt Sackett [71], für Interventionen ist die folgende Einteilung hilfreich:

1. Selektionsbias
Beschreibt die Vergleichbarkeit der untersuchten Teilnehmergruppen. Ein adäquates Randomisierungsverfahren und die Geheimhaltung der erstellten Zuordnungsfolge bis zur definitiven Zuordnung der Teilnehmer zu den einzelnen Gruppen stellen die relevanten Aspekte dar.
2. Durchführungsbias
Beschreibt die vergleichbare Behandlung während der Durchführung der Studie. Wesentlich dafür ist die Verblindung von Teilnehmern und Behandlern.
3. Verschleißbias
Beschreibt den Verlust von Teilnehmern im Verlauf der Studie. Bei unterschiedlichem Ausmaß und bei unterschiedlichen Gründen (Nebenwirkungen, Unwirksamkeit der Therapie etc.) kann so eine Verzerrung entstehen.
4. Messungsbias
Beschreibt die unterschiedliche Erhebung der Endpunkte, was z. B. im Rahmen von unverblindeten Studien denkbar ist.

1.3.2 Heterogenität

Studien zur gleichen Thematik können sich unterscheiden, u. a. in ihren Ergebnissen. Dieser Umstand wird als Heterogenität beschrieben; sie erklärt sich folgendermaßen [33]:

1. Klinische Heterogenität durch unterschiedliche Teilnehmer, Interventionen und Endpunkte
2. Methodische Heterogenität durch unterschiedlichen Studienaufbau und unterschiedliche Studienqualität
3. Statistische Heterogenität beschreibt die Unterschiede zwischen den Studienergebnissen und kann ein Resultat der ersten beiden Ursachen für Heterogenität sein.

Letztere Form der Heterogenität kann durch statistische Verfahren geprüft oder quantifiziert werden, z. B. mittels eines χ^2 -Testes oder der I^2 -Statistik [34, 35].

Die Beurteilung der Heterogenität im Rahmen einer systematischen Übersicht ist notwendig zur Entscheidung, ob die eingeschlossenen Studien quantitativ (im Sinne einer Meta-Analyse) oder qualitativ zusammengefasst werden können. Heterogene Studien können nicht verlässlich zusammengefasst werden.

1.3.3 Meta-Analyse

Finden sich im Rahmen einer systematischen Übersicht ausreichend homogene Studien, so kann mit einer Meta-Analyse der gewichtete Effekt zusammenfassend berechnet werden. Es handelt sich um ein statistisches Verfahren, das die Aussagekraft gegenüber den einzelnen Studien erhöhen kann. Weitere Informationen finden sich in der aktuellen Ausgabe des *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [33].

1.4 Die Cochrane Collaboration

Die vorliegende Arbeit wurde als Review für die *Cochrane Collaboration* erstellt. Dies ist eine internationale, gemeinnützige Organisation, die nach dem britischen Epidemiologen Sir Archibald Leman Cochrane (1909-1988) benannt wurde. Durch die Erstellung, Aktualisierung und Verbreitung von systematischen Übersichten sollen allen im Gesundheitswesen beteiligte (explizit auch Patienten) aktuelle und valide Informationen zur Verfügung gestellt werden.

Die Collaboration ist in verschiedene Entitäten wie nationale oder regionale Zentren und (meist krankheits- oder organspezifische) Gruppen aufgeteilt. In Deutschland sind drei Entitäten angesiedelt: das Deutsche Cochrane Zentrum in Freiburg, die *Metabolic and Endocrine Disorders Group* in Düsseldorf und die *Haematological Malignancies Group* in Köln.

Die Veröffentlichung erfolgt vierteljährlich in *The Cochrane Library*, Verlag John Wiley & Sons Ltd.

1.5 Fragestellung

Die ernährungsbedingte Rachitis stellt eine heterogene Erkrankung dar, deren Entstehung von Ernährung, Verhalten und Lebensumstände beeinflusst wird. Drei größere Gruppen von Kindern können zusammengefasst werden.

In Asien, Afrika und im Mittleren Osten ist mehrfach eine hohe Prävalenz festgestellt worden. Dies war mit der herkömmlichen Sichtweise der Rachitis als Vitamin D-Mangelerkrankung nicht kongruent.

Kinder, die diesen Regionen entstammen, nun aber in Ländern leben, in denen Rachitis nicht oder nicht mehr häufig anzutreffen ist, stellen eine weitere Gruppe dar, der in der Betrachtung der Rachitis Beachtung geschenkt werden muss.

Zuletzt muss die Gruppe der Kinder betrachtet werden, die in Regionen leben, in denen die ernährungsbedingte Rachitis heutzutage viel seltener auftritt als früher. Ob die etablierte Rachitisprophylaxe mit Vitamin D oder die veränderten Lebensumstände dafür verantwortlich sind, ist unklar. Anzumerken ist jedoch, dass auch in dieser Gruppe Rachitis wieder zunehmend beobachtet wird.

Zusammengefasst ist die ernährungsbedingte Rachitis auch heutzutage eine Erkrankung mit anhaltend hoher Krankheitslast, so dass sich die Frage stellt, wie damit umzugehen ist.

Die Pathogenese der Rachitis gibt einige Möglichkeiten der Prävention vor. Die konkrete Fragestellung für die vorliegende Arbeit, die als systematische Übersicht durchgeführt wurde, war es nun, die Wertigkeit dieser verschiedenen Interventionen zu bestimmen:

Welche Effekte (Wirksamkeit und Nebenwirkungen) haben Maßnahmen, die zur Prävention der ernährungsbedingten Rachitis eingesetzt werden?

2 Methoden

Die Beschreibung der Methoden erfolgt in Anlehnung an die Gliederung des *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [33].

2.1 Protokoll und systematische Übersicht

Das methodische Vorgehen wurde prospektiv geplant und in Form eines Protokolls veröffentlicht (siehe [52]).

Änderungen der Methodik für die Übersicht sind im Abschnitt 2.7 (Seite 17) beschrieben.

2.2 Literaturrecherche

Zur Identifizierung relevanter Studien wurden verschiedene Quellen genutzt.

2.2.1 Datenbanken

In folgenden Datenbanken wurde nach Studien gesucht:

- *The Cochrane Library* (Ausgabe 3, 2006)
- MEDLINE (via OVID bis August 2006)
- EMBASE (via OVID bis August 2006)
- LILACS (bis August 2006)

Die Suchstrategie für die Datenbankrecherche in MEDLINE via OVID ist in Tabelle 2.1 (Seite 11) dargestellt; diese wurde für andere Datenbanken modifiziert.

2.2.2 Referenzlisten

Als weitere Quelle dienten die Referenzlisten von Studien, Übersichtsartikeln und Lehrbüchern.

2.2.3 Experten

Mit der Frage nach relevanten nicht-publizierten Studien wurden als Experten die Autoren von Studien, Übersichtsartikeln und Lehrbüchern kontaktiert.

2 Methoden

Tabelle 2.1: Suchstrategie für MEDLINE via OVID

| | |
|---|------------------------------|
| 1 | exp RICKETS |
| 2 | rickets.tw |
| 3 | rachiti\$.tw |
| 4 | exp OSTEOMALACIA |
| 5 | osteomalac\$ |
| 6 | exp VITAMIN D Deficiency |
| 7 | (vitamin\$-D adj defic\$.tw |
| 8 | (defic\$ adj vitamin\$-D).tw |
| 9 | or/1-8 |

| | |
|----|-----------------------------|
| 10 | exp CALCIUM/ |
| 11 | exp VITAMIN D/ |
| 12 | exp Ergocalciferols |
| 13 | exp CHOLECHALCIFEROL/ |
| 14 | (calcium or vitamin\$ D).tw |
| 15 | sunlight\$.tw |
| 16 | exp SUNLIGHT/ |
| 17 | or/10-16 |

| | |
|----|---|
| 18 | exp Dietary Supplements/ |
| 19 | supplement\$.tw |
| 20 | (defic\$ or poor\$ or poverty or lack\$ or limit\$.tw |
| 21 | 18 or 19 or 20 |
| 22 | 17 and 21 |
| 23 | 22 or 9 |

| | |
|----|--------------------------------------|
| 24 | exp Infant, Newborn/ |
| 25 | exp INFANT/ |
| 26 | exp CHILD/ |
| 27 | (infant\$ or newborn\$ or child\$.tw |
| 28 | or/24-27 |
| 29 | 23 and 28 |

| | |
|----|--|
| 30 | exp Infant, Premature/ |
| 31 | ((preterm\$ or prematur\$) adj infant\$.tw |
| 32 | 30 or 31 |
| 33 | 29 not 32 |
| 34 | limit 33 to human |

2.2.4 Studienregister

Zur Identifizierung laufender oder geplanter Studien wurde das *metaRegister of Clinical Trials* (<http://www.controlled-trials.com/mrct>) durchsucht.

2.3 Kriterien zur Auswahl der Studien

Die Auswahl der Studien erfolgte nach folgenden Kriterien.

2.3.1 Studienart

Berücksichtigt wurden randomisierte, quasi-randomisierte und nicht-randomisierte klinische Studien und prospektive Kohortenstudien.

2.3.2 Studienteilnehmer

Die Übersicht beschränkte sich auf reif geborene Kinder, die gesund waren bzw. nicht an Krankheiten litten, die das Erkrankungsrisiko für Rachitis erhöhen.

2.3.3 Intervention

Berücksichtigung fanden *aktive* Interventionen, die mit dem Ziel der Rachitisprophylaxe eingesetzt wurden. Erwartet wurden die Supplementation von Vitamin D, Kalzium oder beidem, die vermehrte Sonnenexposition oder die Kombination dieser Interventionen.

2.3.4 Vergleich

Plazebo oder keine Vergleichsbehandlung wurden berücksichtigt.

2.3.5 Zielgröße

Folgende Zielgrößen wurden berücksichtigt.

2.3.5.1 Primäre Zielgrößen

- Auftreten von Rachitis
- Nebenwirkungen der Intervention

2.3.5.2 Sekundäre Zielgrößen

- Sterblichkeit
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Kosten

2.3.5.3 Kovariaten, Effektmodifizierer und Confounder

- unterschiedliche Gruppen von Kindern (siehe Abschnitt 1.2.6, Seite 5)
- Compliance bezüglich der Intervention
- Ernährung der Kinder
- Alter der Kinder

2.3.6 Studiendauer

Die notwendige Interventions- bzw. Nachbeobachtungsdauer wurde vom Alter der Studienteilnehmer abhängig gemacht: für Kinder jünger als ein Jahr eine Dauer von drei Monaten, für Kinder älter als ein Jahr eine Dauer von sechs Monaten.

2.3.7 Praktisches Vorgehen

Zum Ablauf der Auswahl der Studien siehe Abbildung 3.1, Seite 19.

Durch den Autor der vorliegenden Arbeit wurden zunächst anhand von Titel, Abstrakt oder beidem alle Publikationen ausgeschlossen, die entweder nicht die ernährungsbedingte Rachitis thematisierten oder Publikationen, die dies in Form von Editorialen, Kommentaren, Fallberichten, Fallserien etc. taten.

Danach wurden durch beide Autoren des Reviews mit der Betonung auf Vollständigkeit anhand von Titel, Abstrakt oder beidem Publikationen ausgewählt, die eine Beschreibung einer Studie möglich erscheinen ließen; diese wurden im Volltext beschafft. Mittels der o. g. Einschlusskriterien wurde bei diesen Studien zunächst dieser rein inhaltliche Aspekt geprüft, zuletzt auch der Qualitätsaspekt.

2.4 Kriterien zur Bewertung der Qualität der Studien

Bewertet werden kann die *interne* Validität. Eine hohe Qualität beschreibt, dass ein geringes Risiko für systematische Fehler (engl. *bias*) vorliegt.

Die *externe* Validität beschreibt die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf entsprechende Populationen oder Teilnehmer. Dies ist nicht Gegenstand der hier vorgenommenen Qualitätsbewertung.

2.4.1 Allgemeine Qualitätskriterien für kontrollierte Studien

Die allgemeinen Qualitätskriterien für kontrollierte Studien wurden modifiziert nach Schulz [76] und Jadad [43].

- Erfolgte die Randomisierung mit einem adäquaten Verfahren?
- War die Zuordnung zur entsprechenden Gruppe adäquat verdeckt?
- Waren die Teilnehmer und Behandler bezüglich der Intervention geblindet?

- Wurden alle Studienabbrecher beschrieben?
- Erfolgte die Analyse mittels des „intention to treat“-Ansatzes?
- Waren die Beurteiler des Studienziels bezüglich der Intervention geblindet?

2.4.2 Allgemeine Qualitätskriterien für Kohortenstudien

Für Kohortenstudien fanden die modifizierten Kriterien von Downs [21] und Deeks [16] Anwendung.

- Wurden die Eigenschaften der in die Studie eingeschlossenen Teilnehmer ausreichend beschrieben?
- Waren die zur Studienteilnahme angefragten Teilnehmer repräsentativ für ihre Population?
- Waren die Teilnehmer repräsentativ für ihre Population?
- War die Behandlung (Behandler, Orte, Einrichtungen) repräsentativ für die Behandlung, die der Großteil der Population erhält?
- War die Verteilung der spezifischen Störgrößen (engl. *confounder*) in den einzelnen Gruppen ausreichend beschrieben?
- Wurden die Teilnehmer in den verschiedenen Gruppen aus der gleichen Population rekrutiert?
- Wurden die Teilnehmer in den verschiedenen Gruppen im gleichen Zeitraum rekrutiert?
- War die Compliance bezüglich der Intervention zuverlässig?
- Waren die Beurteiler der wesentlichen Zielgrößen für die Intervention geblindet?
- War die Erfassung von Intervention und Zielgröße adäquat?
- War die Analyse für unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten adjustiert?
- Wurde der Anteil der Teilnehmer berücksichtigt, bei denen keine Nachbeobachtung erfolgte?
- Wurde die Vergleichbarkeit der Ausgangslage berücksichtigt?
- Wurden in der Analyse für Confounder adjustiert?
- Erfolgte die Bestimmung der Zielgrößen *a priori*?

2.4.3 Spezielle Qualitätskriterien

Die speziellen Qualitätskriterien wurden spezifisch für die Fragestellung festgelegt.

- Welche Kriterien wurden zur Diagnose oder zum Ausschluss von Rachitis angewandt?
- Galten die gleichen Kriterien für alle Gruppen?
- Wurde versucht, eine floride oder überstandene Rachitis vor Studienbeginn oder Beginn der Exposition auszuschließen?
- Wurde untersucht, ob Kinder in der Plazebo-Gruppe oder in der Gruppe ohne Intervention eine *andere* Intervention als die Studienintervention erhielten (sog. Kontamination)?
- Wurden Kinder mit Erkrankungen, die das Risiko für Rachitis erhöhen, identifiziert und ausgeschlossen?

2.5 Extraktion der Daten

Die Extraktion der Daten erfolgte durch die beiden Autoren mittels eines eigens entworfenen Vordruckes.

Folgende Aspekte wurden berücksichtigt:

- Allgemeines
veröffentlicht/nicht-veröffentlicht, Titel, Autor(en), Zitat/Quelle, Kontaktadresse des Autors, Land, städtisch/ländlich, Sprache der Veröffentlichung, Jahr der Publikation, mehrfache Publikation, Sponsor, Umstände
- Eigenschaften
Design, Dauer, Randomisierung (und Methode), verdeckte Zuordnung (und Methode), Verblindung (Teilnehmer, Behandler, Beurteiler der Zielgröße), Test der Verblindung
- Intervention
Plazebo als Vergleich, Spezifika der Intervention (Dosis, Art der Verabreichung, zeitliche Aspekte), Spezifika des Vergleiches (Dosis, Art der Verabreichung, zeitliche Aspekte), Komedikation (Dosis, Art der Verabreichung, zeitliche Aspekte)
- Teilnehmer
Sampling (randomisiert/nach Vorliebe), Ausschlusskriterien, Gesamtzahl, Zahl in der Vergleichsgruppe, Geschlecht, Alter, Hautfarbe, diagnostische Kriterien, Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn (inklusive Begleiterkrankungen), Bestimmung der Compliance, Studienabbrecher/Teilnehmer ohne Nachbeobachtung (Gründe, Beschreibung), Untergruppen

- Zielgröße
Zielgrößen (auch: was ist die Hauptzielgröße), andere Vorkommnisse, Dauer der Nachbeobachtung, Qualität des Berichtes über die Zielgrößen
- Ergebnisse
für Zielgrößen und Zeiten der Bestimmung (inklusive eines Maßes für die Varianz), falls notwendig adaptiert, Art der Analyse (z. B. „intention to treat“)

2.6 Datenanalyse

2.6.1 Art der Daten und des Effektschätzers

Erwartet wurden dichotome Daten, nämlich die Zahl der an Rachitis Erkrankten und die Zahl der Nichterkrankten.

Das relative Risiko (engl. *relative risk* oder *risk ratio*) des unerwünschten Ereignisses (hier: Auftreten von Rachitis) stellt einen angemessenen Effektschätzer dar [15]. Die Angabe erfolgte mit dem 95 %-Konfidenzintervall.

2.6.2 Intention to treat-Analyse

Es wurde festgelegt, dass die Analyse nach dem Intention to treat-Prinzip erfolgen soll.

2.6.3 Meta-Analyse

Eine Meta-Analyse wurde wegen der geringen Zahl und ausgeprägter Heterogenität der eingeschlossenen Studien nicht durchgeführt.

Geplant war eine Meta-Analyse auf der Basis des *random effects*-Modell [18].

2.6.4 Heterogenität

Bedeutsame Heterogenität gleich welcher Ursache wurde als wahrscheinlich angesehen [34, 35], falls:

1. χ^2 -Test mit $\alpha=0,1$ oder
2. I^2 -Statistik mit $I^2 \geq 50$ %

2.6.5 Analyse der Subgruppen

Da keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, entfiel die Analyse der Subgruppen.

Geplant war die Berücksichtigung folgender Aspekte:

1. Unter Berücksichtigung der beschriebenen Gruppen (siehe Abschnitt 1.2.6, Seite 5)
2. Ernährung mit Muttermilch
3. Verschleierung der Mutter während Schwangerschaft, Stillzeit oder beidem

4. Art der Applikation

A priori wurde festgelegt, dass die dadurch gewonnenen Ergebnisse lediglich als hypothesengenerierend angesehen werden würden.

2.6.6 Sensitivitätsanalyse

Da keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, entfiel die Sensitivitätsanalyse.

Geplant war, folgende Aspekte zu berücksichtigen:

1. Erneute Analyse unter Ausschluss nicht-veröffentlichter Studien
2. Erneute Analyse mit Berücksichtigung der Studienqualität
3. Erneute Analyse unter Ausschluss sehr großer Studien oder Studien mit langer Laufzeit
4. Erneute Analyse unter Ausschluss von Studien mit folgenden Kriterien: diagnostische Kriterien, Publikationssprache, Art des Sponsoring, Land, kein primärer Konsens bei der Auswahl der Studie.

Ein weiteres Maß für die Robustheit stellen Wiederholungen der Analyse mit verschiedenen Effektschätzern (Risikodifferenz, *odds ratio*) und verschiedenen statistischen Modellen (Modell mit festen Effekten) dar.

2.7 Veränderungen zwischen Protokoll und Übersichtsarbeit

2.7.1 Studienart

Als optimal wurden randomisierte, kontrollierte Studien angesehen. Falls diese nicht oder in nicht ausreichender Zahl gefunden würden, war schon im Protokoll geplant, andere *vergleichende* Studien, also Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, aufzunehmen. Für die Übersicht wurde *nach* Zusammenschau der Ergebnisse der Informationsbeschaffung, aber *vor* Kenntnisnahme der Studienergebnisse festgelegt, lediglich prospektive Studien, also randomisierte, kontrollierte Studien und prospektive Kohortenstudien zu berücksichtigen.

2.7.2 Studiendauer

Im Protokoll sollte für prospektive Studien die Interventions- bzw. Nachbeobachtungsdauer mindestens drei Jahre betragen. Dies wurde für die Übersicht wie oben angegeben modifiziert. Grund dafür war, dass keine entsprechenden Studien vorlagen.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studien

3.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche ergab 7542 Zitate, von denen zur weiteren Beurteilung 221 im Volltext beschafft wurden. Die übrigen Zitate wurden anhand von Titel, Abstract oder beidem ausgeschlossen, da sie für die Fragestellung nicht relevant waren. Nach Beurteilung der Volltexte wurden letztendlich vier Studien eingeschlossen.

Für Details des Selektionsprozesses wird auf Abbildung 3.1, Seite 19 verwiesen, die nach den Kriterien von QUOROM (*Quality of Reporting of Meta-Analyses*) [56] erstellt wurde.

3.1.2 Übereinstimmung in der Artikelauswahl

Die Übereinstimmung der beiden Autoren der systematischen Übersicht, eine Studie als potentiell relevant zu bewerten, betrug 74 % (berechnet als Cohen's κ).

3.1.3 Fehlende Daten

Alle Autoren der eingeschlossenen Studien wurden kontaktiert.

Bei Beser und Cakmakci [5] wurden nach näheren Angaben bezüglich der Zuteilung der einzelnen Teilnehmer zu den Gruppen gefragt. Wir erhielten keine Antwort.

Du u. a. [22] wurden mit der Frage kontaktiert, ob eine eingehende körperliche Untersuchung bezüglich Rachitis stattfand, was bejaht wurde.

Bei Duhamel u. a. [23] wurde angefragt, ob die beiden Studienteilnehmer, die zu Beginn der Studie radiologische Zeichen einer Rachitis aufwiesen, identisch waren mit den beiden Teilnehmern, die am Ende der Studie Rachitiszeichen im Röntgen-Bild zeigten. Wir erhielten keine Antwort.

Strand u. a. [82] wurden kontaktiert, um die absoluten Zahlen der einzelnen Gruppen zu erhalten. Die Daten sind in der Beschreibung der eingeschlossenen Studien enthalten. Genauere Daten für Teilnehmer, die für die Vitamin D- und Kalziumgabe compliant waren, waren nicht verfügbar.

3.1.4 Ausgeschlossene Studien

Zwei Studien [61, 85] wurden nach sorgfältiger Durchsicht ausgeschlossen, da eine hohe oder stark differierende Rate von Studienabbruchern ein hohes Risiko für Verzerrung bedeutet (siehe Tabelle 3.1, Seite 20).

3 Ergebnisse



Abbildung 3.1: Flussdiagramm der Informationsbeschaffung

3 Ergebnisse

Tabelle 3.1: Ausgeschlossene Studien

| | |
|--------------------------|---|
| Nguema-Asseko u. a. [61] | Nach drei Monaten deutlicher Gruppenunterschied des Anteils der Studienabbrecher (Interventionsgruppe 9 %, Vergleichsgruppe 29 %, gesamt 19 %), nach sechs Monaten Anteil der Studienabbrecher 34 %, somit hohes Verzerrungspotential |
| Thacher u. a. [85] | Anteil der Studienabbrecher 40 %, somit hohes Verzerrungspotential |

3.1.5 Eingeschlossene Studien

Es wurden vier Studien eingeschlossen: Beser und Cakmakci [5], Du u. a. [22], Duhamel u. a. [23], Strand u. a. [82].

Für Details siehe Tabelle 3.2, Seite 22.

3.1.5.1 Interventionen

Vergleiche Beser und Cakmakci [5] untersuchten Vitamin D versus keine Intervention. Du u. a. [22] testeten eine mit Kalzium angereicherte Milch gegen eine mit Kalzium und Vitamin D angereicherte Milch gegen keine Intervention. Duhamel u. a. [23] untersuchten Vitamin D gegen Plazebo. Strand u. a. [82] untersuchten eine kombinierte Intervention aus Kalzium- und Vitamin D-Gabe und Information der Eltern über Ernährung im Kindesalter gegenüber keiner Intervention.

Zahl der Studienzentren Drei der vier eingeschlossenen Studien hatten ein Studienzentrum, die Studie von Duhamel u. a. [23] hatte vier Studienzentren.

Region Die Untersuchungen von Du u. a. [22] und Strand u. a. [82] wurden in China durchgeführt, von Beser und Cakmakci [5] in der Türkei und von Duhamel u. a. [23] in Frankreich.

Weitere Informationen Beser und Cakmakci [5] rekrutierten Kinder aus einer Ortschaft. Du u. a. [22] führten eine Cluster-Studie durch, Kinder wurden aus Schulen rekrutiert. Duhamel u. a. [23] testeten Krankenhauspatienten. Strand u. a. [82] führten ebenfalls eine Cluster-Studie durch, rekrutiert wurde aus verschiedenen Ortschaften.

Behandlung vor Studienbeginn Angaben zur Behandlung vor Studienbeginn wurden nicht gemacht.

3.1.5.2 Methodik

Dauer der Intervention In den eingeschlossenen Studien lag die Dauer der Intervention zwischen sechs Monaten und zwei Jahren.

Dauer der Nachbeobachtung In der Studie von Strand u. a. [82] lag die Nachbeobachtungszeit zwischen 0 und 6 Monaten. In den übrigen eingeschlossenen Studien war die Dauer der Nachbeobachtung gleich der Dauer der Intervention.

Publikationssprache Duhamel u. a. [23] veröffentlichten in französischer Sprache, die übrigen Studien wurden auf englisch veröffentlicht.

3.1.5.3 Teilnehmer

Alter und Geschlecht Die Teilnehmer der eingeschlossenen Studien waren zwischen einem Monat und 15 Jahren alt. Du u. a. [22] schlossen ausschließlich Mädchen ein.

Ein- und Ausschlusskriterien In drei der vier eingeschlossenen Studien wurden die Teilnehmer als gesund beschrieben. Duhamel u. a. [23] rekrutierten Krankenhauspatienten, bei denen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Nieren und andere Erkrankungen, die den Stoffwechsel von Vitamin D oder Phosphat beeinflussen, ausgeschlossen wurden. Beser und Cakmakci [5] schlossen vor Studienbeginn Patienten mit klinischen Zeichen der Rachitis aus, Strand u. a. [82] schlossen Kinder mit Herzfehlern aus.

Diagnostische Kriterien für Rachitis Beser und Cakmakci [5] gingen schrittweise vor: klinische Zeichen führten zu Röntgen- und Labordiagnostik. Duhamel u. a. [23] verwendeten radiologische Kriterien. Du u. a. [22] und Strand u. a. [82] diagnostizierten Rachitis ausschließlich klinisch.

Begleiterkrankungen Begleiterkrankungen wurden von keiner der eingeschlossenen Studien beschrieben.

Begleitmedikation Über Begleitmedikation wurden keine Angaben gemacht.

3.1.5.4 Studienendpunkte

Beser und Cakmakci [5], Strand u. a. [82] erfassten nur das Auftreten von Rachitis als Studienendpunkt.

Duhamel u. a. [23] bestimmten Kalzium, Phosphat, 25-Hydroxy-Vitamin D, intaktes Parathormon und Alkalische Phosphatase im Blut und fertigten Röntgenaufnahmen des Handgelenkes an; zwischen primären und anderen Studienendpunkten wurde nicht unterschieden.

Du u. a. [22] untersuchten Knochenmineralgehalt, Knochenfläche, Knochenmineraldichte, Körperzusammensetzung, 25-Hydroxy-Vitamin D, intaktes Parathormon, Kalzium im Blut, Kalzium/Kreatinin-Quotient im Urin, Gewicht, Länge, Sitzhöhe, klinische Rachitiszeichen; nach primären oder anderen Studienendpunkten wurde nicht unterschieden.

Tabelle 3.2: Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Studien

| Aspekt | Studie | | | |
|---------------------------------|-----------------------------|--|--|--|
| | Beser und Cakmakci [5] | Du u. a. [22] | Duhamel u. a. [23] | Strand u. a. [82] |
| Intervention 1 (I1) | Vitamin D 400 IU/Tag per os | angereicherte Milch mit im Mittel Kalzium 245 mg/Tag per os | Vitamin D ₃ 100 000 IU alle 3 Monate per os | Empfehlungen: ausschließliche Muttermilch-ernährung ab Geburt, Beginn der Beikost nach 5 Monaten, Abstillen mit 12 bis 18 Monaten. Vitamin D 300 IU/Tag per os in den ersten 12 Monaten. Kalzium 378 mg/Tag per os zwischen 5 und 24 Monaten |
| Intervention 2 (I2) | keine | angereicherte Milch mit im Mittel Kalzium 245 mg/Tag per os und Vitamin D ₃ 133 IU/Tag per os | keine | keine |
| Kontrolle (K) | keine Intervention | keine Intervention | Plazebo | keine Intervention |
| Dauer der Intervention (Monate) | 12 | 24 | 9 | 24 |
| Dauer des Follow-up (Monate) | 12 | 24 | 9 | bis 30 ¹ |
| Alter bei Einschluss | 3-36 Monate | 10 Jahre | 12,5 (1,5) Jahre ² | 1 Monat ³ |

¹Da Querschnittsuntersuchung uneinheitliches Follow-up, Bereich von 6 bis 30 Monaten, im Mittel I1: 18,2 Monate, K: 15,6 Monate

²Mittelwert (Standardabweichung)

³ab einem Alter von einem Monat wurden Kinder in die Studie aufgenommen, teils kam es zu mehrmonatigen Verzögerungen

Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Studien (*Fortsetzung*)

| Aspekt | Studie | | | |
|--------------------------|--|---|---|--|
| | Beser und Cakmakci [5] | Du u. a. [22] | Duhamel u. a. [23] | Strand u. a. [82] |
| Geschlecht (Prozent) | unklar | weiblich: 100 | männlich: 51 weiblich: 49 | I1: männlich 50, weiblich 50 K: männlich: 63, weiblich 37 |
| Region | Türkei, Orte um Akcaabat | China, Peking | Frankreich, Städte nördlich der Loire | China, Provinz Shanxi |
| ethnische Gruppe | unklar | unklar | unklar | unklar |
| sozioökonomischer Status | unklar | unklar | unklar | unklar |
| Teilnehmerzahl | I1: 302 K: 374 gesamt: 676 | I1: 238 I2: 260 K: 259 gesamt: 757 | I1: 32 K: 34 gesamt: 66 | I1: 183 K: 46 gesamt: 229 |
| Einschlusskriterien | Ausschluss Rachitis | ohne Krankheiten, die Knochenentwicklung beeinflussen | Krankenhausaufenthalt | unklar |
| Ausschlusskriterien | siehe oben | siehe oben | gastrointestinale, nephrologische oder andere Erkrankungen, die Vitamin D- oder Phosphatstoffwechsel beeinflussen | unklar ⁴ |
| Beginn der Studie (Jahr) | 1990 | 1999 | 1996 | 1997 |
| Setting | gemeindebasiert | Cluster-Studie mit Schulen | krankenhausbasiert | Cluster-Studie mit Gemeinden |
| Erhebung der Endpunkte | stufenweise: erst klinisch, dann Labor und Röntgen | klinisch | radiologisch | klinisch |

⁴Zwei Kinder mit Herzfehlern wurden nicht in die Studie aufgenommen

Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Studien (*Fortsetzung*)

| Aspekt | Studie | | | |
|---------------------------|--|--|---|--|
| | Beser und Cakmakci [5] | Du u. a. [22] | Duhamel u. a. [23] | Strand u. a. [82] |
| primäre Endpunkte | Auftreten von Rachitis | Knochenmineralgehalt, Knochenfläche, Knochenmineraldichte, Körperzusammensetzung, 25-OH-Vitamin D, intaktes Parathormon, Kalzium im Blut, Kalzium/Kreatinin-Quotient im Urin, Gewicht, Länge, Sitzhöhe, Klinische Zeichen der Rachitis | Kalzium und Phosphat im Blut und im Urin, Alkalische Phosphatase, intaktes Parathormon, 25-OH-Vitamin D, Röntgen | Auftreten von Rachitis |
| weitere Endpunkte Ziel | keine Untersuchung der Primärprävention | nicht differenziert (s. o.) Untersuchung der Wirkungen einer Nahrungsergänzung mit Milch für chinesische präpubertäre Mädchen in Peking | nicht differenziert (s. o.) Veränderung des Kalziums und des 25-OH-Vitamin D und Parathormon unter wiederholten Vitamin D-Gaben im Winter | keine Wirksamkeit dieses Präventionsprogrammes |
| Bemerkungen | keine | keine | Zahl der Teilnehmer: 2 Kinder, die zu Beginn und am Ende der Studie radiologische Zeichen einer Rachitis zeigten, wurden durch uns ausgeschlossen | Teilnehmer: inklusive einer kleinen Zahl von Frühgeborenen, I1: 8,2 %, C1: 4,3 % Zahl der Teilnehmer: basiert auf den analysierten Teilnehmern, Zahl der eingeschlossenen Teilnehmer 259, Zahl der Studientevollender 245 |

Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Studien (*Fortsetzung*)

| Aspekt | Studie | | | |
|-------------------------|------------------------|---------------|--------------------|-------------------|
| | Beser und Cakmakci [5] | Du u. a. [22] | Duhamel u. a. [23] | Strand u. a. [82] |
| Zahl der Studienzentren | 1 | 1 | 4 | 1 |
| Publikationssprache | englisch | französisch | englisch | englisch |

3.2 Methodische Qualität der eingeschlossenen Studien

Für Details siehe Tabelle 3.3, Seite 27.

3.2.1 Übersicht

Alle eingeschlossenen Studien waren Parallelstudien.

Interrater-Übereinstimmung für die wesentlichen Qualitätsindikatoren war 100 % (berechnet als Cohen's κ).

3.2.2 Randomisierung und Verdeckung der Zuteilung

Die Untersuchung von Beser und Cakmakci [5] wurde als kontrollierte Studie bewertet. Die anderen eingeschlossenen Studien waren randomisierte kontrollierte Studien, zwei davon (Du u. a. [22], Strand u. a. [82]) mit einem Cluster-Design.

Keine der randomisierten Studien machte Angaben zur Methode der Randomisierung oder zur Verdeckung der Zuteilung.

3.2.3 Verblindung

Beser und Cakmakci [5], Strand u. a. [82] verwandten kein Plazebo, entsprechend waren die Teilnehmer nicht verblindet. Die Studie von Duhamel u. a. [23] wurde ohne weitere Angaben als doppelblind beschrieben. Du u. a. [22] machten keine Angaben zur Verblindung.

Keine Publikation berichtete eine Überprüfung der Verblindung.

3.2.4 Definition der Studienendpunkte

Keine der eingeschlossenen Studien definierte explizit den primären Endpunkt. Beser und Cakmakci [5], Strand u. a. [82] untersuchten jedoch nur einen Endpunkt.

3.2.5 Intention to treat- (ITT) und Per Protocol-Analyse, fehlende Daten

Beser und Cakmakci [5] gaben keine zusammenfassende statistische Größe an, das relative Risiko wurde durch uns auf der ITT-Basis berechnet. Für die Studie von Strand u. a. [82] wurde das relative Risiko anhand der analysierten Patienten berechnet. Bei den übrigen beiden Studien wurden sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe keine Rachitisfälle beobachtet.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde Imputation für fehlende Endpunktdaten angewandt.

3.2.6 Studienabbrecher

Alle eingeschlossenen Studien berichteten die Zahl der Studienabbrecher. Du u. a. [22] machten nähere Angaben zu den Gründen dafür.

Tabelle 3.3: Studienqualität

| Aspekt | Studien | | | |
|---|------------------------|-----------------|--------------------|------------------------|
| | Beser und Cakmakci [5] | Du u. a. [22] | Duhamel u. a. [23] | Strand u. a. [82] |
| Art der Studie | kontrolliert | randomisiert | randomisiert | randomisiert |
| Art der Randomisierung | nicht anwendbar | unklar | unklar | unklar |
| Einheit der Randomisierung | nicht anwendbar | Cluster | Individuen | Cluster |
| Randomisierung stratifiziert für Studienzentren | nicht anwendbar | nicht anwendbar | unklar | nicht anwendbar |
| Randomisierungsverhältnis | nicht anwendbar | unklar | unklar | unklar |
| Verdeckung der Zuteilung | nicht anwendbar | unklar | unklar | unklar |
| Studienteilnehmer repräsentativ | ja | unklar | unklar | ja |
| Erhebung des Endpunktes | direkt | direkt | direkt | direkt |
| beschriebene Verblindung | nicht anwendbar | doppelblind | doppelblind | nicht anwendbar |
| tatsächliche Verblindung | nicht anwendbar | unklar | unklar | nicht anwendbar |
| Verblindung überprüft | nicht anwendbar | unklar | nicht anwendbar | unklar |
| primärer Endpunkt | definiert ² | unklar | unklar | definiert ⁵ |
| Zahl der primären Endpunkte | 1 | unklar | unklar | 1 |
| Zahl der weiteren Endpunkte | 0 | 12 | 8 | 2 |
| Gesamtzahl der Endpunkte | 1 | 12 | 8 | 3 |
| Studienprotokoll zuvor veröffentlicht | unklar | unklar | unklar | unklar |
| Berechnung der Trennschärfe | unklar | unklar | unklar | unklar |
| Fallzahlberechnung | unklar | unklar | unklar | unklar |
| Art der Analyse | ITT ³ | ITT | ITT | „as analysed“ |
| <i>intention to treat</i> definiert | nicht anwendbar | nicht anwendbar | nicht anwendbar | nicht anwendbar |
| Umgang mit fehlenden Endpunktdaten | unklar | unklar | unklar | unklar |
| Zahl der gescreenten Teilnehmer | unklar | unklar | unklar | unklar |

²da nur ein Endpunkt beschrieben³*intention to treat*

Studienqualität (Fortsetzung)

| Aspekt | Studien | | | |
|---|---------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------------|
| | Beser und Cakmakci [5] | Du u. a. [22] | Duhamel u. a. [23] | Strand u. a. [82] |
| Zahl der randomisierten/eingeschlossenen Teilnehmer | I1 ⁴ : 302 K: 374 | I1: 238 I2: 260 K: 259 | I1: 32 K: 34 | gesamt: 259 |
| Zahl der Teilnehmer, die die Studie zu Ende führten | I1: 293 K: 369 | I1: 209 I2: 242 K: 259 | I1: 32 K: 32 | gesamt: 245 |
| Zahl der ausgewerteten Teilnehmer | - | - | - | I1: 183 C1: 46 gesamt: 229 |
| Beschreibung der Studienabbrecher | nein | ja | nein | nein |
| Zahl der Studienabbrecher | 14 | 59 | 3 | 14 |
| Studienabbrecher in Prozent | 2 | 8 | 5 | 5 |
| Studienabbrecher-Rate in Gruppen vergleichbar | ja | ja | ja | ja |
| berechnete Fallzahl erreicht | unklar | unklar | unklar | unklar |
| Anpassung für multiple Endpunkte | nicht anwendbar | ja | nein | nein |
| Baseline-Charakteristika vergleichbar | unklar ⁵ | ja | ja | ja |
| Behandlung neben Intervention vergleichbar | unklar | unklar | unklar | unklar |
| <i>compliance</i> gemessen | unklar | ja | ja | ja |
| Kovarianten berücksichtigt | unklar | unklar | unklar | unklar |
| Komorbiditäten berücksichtigt | unklar | unklar | unklar | unklar |
| Komedikation berücksichtigt | unklar | unklar | unklar | unklar |
| Studienabbrecher berücksichtigt | ja | ja | ja | ja |
| Spezifische Einwände | nein | nein | nein | nein |
| Finanzierung | unklar | nicht kommerziell | unklar | nicht kommerziell |

⁴I1, I2: Interventionsgruppe 1,2; K: Kontrollgruppe

⁵Gruppenbildung erfolgte mit dem Ziel der Strukturgleichheit

Studienqualität (*Fortsetzung*)

| Aspekt | Studien | | | |
|--------------------|---|---|---|---|
| | Beser und Cakmakci [5] | Du u. a. [22] | Duhamel u. a. [23] | Strand u. a. [82] |
| Publikationsstatus | reguläre Ausgabe einer Zeitschrift mit <i>peer review</i> |

3 Ergebnisse

Tabelle 3.4: Primäre Endpunkte

| Aspekt | Studien | | | |
|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| | Beser und Cakmakci [5] | Du u. a. [22] | Duhamel u. a. [23] | Strand u. a. [82] |
| Rachitis | I1: 0/302 K1: 14/374 | I1: 0/238 I2: 0/260 K1: 0/259 | I1: 0/32 K1: 0/34 | I1: 100/183 K1: 33/46 |
| unerwünschte Wirkungen | nicht untersucht | nicht untersucht | Hyperkalzämie I1: 0/32 K1: 0/34 | nicht untersucht |

I1, I2: Interventionsgruppe 1,2; K: Kontrollgruppe

3.2.7 Compliance

Du u. a. [22], Duhamel u. a. [23] kontrollierten die Compliance, in dem die Einnahme der Studienmedikation direkt beobachtet wurde.

3.2.8 Sponsoring

Zwei der vier Studien berichteten über Sponsoring: Die Studie von Strand u. a. [82] wurde von einer Nichtregierungsorganisation gesponsort. Die Untersuchung von Du u. a. [22] wurde gesponsort von einer Organisation, die sich durch die Milchsteuer und durch Gelder der Australischen Regierung finanzierte.

3.2.9 Veröffentlichungsstatus

Alle eingeschlossenen Studien wurden in regulären Ausgaben von Zeitschriften mit *peer review* veröffentlicht.

3.3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.3.1 Primäre Endpunkte

3.3.1.1 Rachitis

Beser und Cakmakci [5] rekrutierten Kinder im Alter von 3 bis 36 Monate in einer ländlichen Gegend der Türkei mit dem Ziel, eine Vollerhebung durchzuführen. Zunächst wurden Kinder mit klinischen Zeichen der Rachitis ausgeschlossen. Die verbleibenden Kinder wurden verteilt auf zwei Gruppen mit ähnlich sozioökonomischem und kulturellem Hintergrund und ähnlichem Ernährungsstatus. Die Interventionsgruppe erhielt Vitamin D 400 IU/Tag per os für 12 Monate; die Kontrollgruppe erhielt kein Placebo. Am Ende der Studie wurde ein stufenweiser Ansatz gewählt: klinische Zeichen führten zur Röntgen- und Labordiagnostik. In der Interventionsgruppe trat kein Fall von Ra-

3 Ergebnisse

chitis bei 302 Kindern auf. In der Kontrollgruppe erkrankten 14 von 374 Kindern an Rachitis. Das relative Risiko lag bei 0,04 (95 %-Konfidenzintervall 0 - 0,71).

Strand u. a. [82] untersuchten mittels einer Cluster-Studie im ländlichen China eine kombinierte Intervention. Diese bestand aus Förderung des ausschließlichen Stillens ab Geburt, Beginn der Fütterung mit Beikost ab dem Alter von fünf Monaten, Abstillen zwischen 12 und 18 Monaten, Vitamin D 300 IU/Tag per os in den ersten zwölf Lebensmonaten und Kalzium 378 mg/Tag vom 5. bis 24. Lebensmonat. Zum Zeitpunkt der Untersuchung bezüglich der Studienendpunkte waren die Kinder zwischen 6 und 30 Monate alt, was bedeutet, dass ein Teil der Kinder noch die Intervention erhielt, während ein anderer Teil bereits postinterventionell war. In der Interventionsgruppe trat bei 100 von 183 Kindern eine Rachitis auf; in der Kontrollgruppe erkrankten 33 von 46 Kindern. Das relative Risiko lag bei 0,76 (95 %-Konfidenzintervall 0,61 - 0,95). Es gab eine erhebliche Non-compliance zumindest mit der Kalzium- und Vitamin D-Supplementation.

In den Studien von Du u. a. [22] und Duhamel u. a. [23] erkrankte kein Kind an Rachitis.

Für Details siehe Tabelle 3.4, Seite 30.

3.3.1.2 Nebenwirkungen

Duhamel u. a. [23] berichteten, dass keine Hyperkalzämien beobachtet wurden. Die übrigen Studien untersuchten Nebenwirkungen nicht.

3.3.2 Sekundäre Endpunkte

3.3.2.1 Mortalität

Nicht untersucht.

3.3.2.2 Lebensqualität

Nicht untersucht.

3.3.2.3 Kosten

Nicht untersucht.

4 Diskussion

4.1 Stellungnahme zur Fragestellung

Die Fragestellung dieser Arbeit ergab sich aus Berichten zur anhaltenden Krankheitslast durch Rachitis in vielen Regionen der Erde und der zunehmenden Zahl an Berichten über das Wiederauftreten von Rachitis in Regionen, in denen Rachitis zuvor zur seltenen Erkrankung wurde.

Nach dem Wissen des Autors ist weder eine systematische Übersicht noch ein Health Technology Assessment zur Prävention der ernährungsbedingten Rachitis veröffentlicht worden. Eine kürzlich erschienene Veröffentlichung [13] befasst sich zwar u. a. mit der Supplementation von Vitamin D im Hinblick auf den Knochenstoffwechsel, orientiert sich aber zur Beurteilung lediglich an der Vitamin D-Konzentration im Blut.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine aktuelle Übersicht über die Effekte der Maßnahmen zur Prävention der Rachitis zu geben. Dabei sollte eine umfassende, globale Perspektive eingenommen werden.

4.2 Stellungnahme zum methodischen Vorgehen

Das methodische Vorgehen wurde von zwei Fragen bestimmt:

1. In welcher Form kann eine valide Übersicht über die Rachitisprophylaxe erstellt werden?
2. Welche Bedeutung für den Nutzen verschiedener Verfahren haben unterschiedliche Diagnosekriterien?

In den nächsten beiden Abschnitten wird auf diese Fragen eingegangen:

4.2.1 Systematische Übersicht

Systematische Übersichten unterscheiden sich von herkömmlichen, narrativen Übersichten in vielerlei Aspekten. Wesentlich ist die Offenlegung des Vorgehens, die den Entstehungsprozess der systematischen Übersicht transparent und damit nachvollziehbar macht [14]:

1. explizite Fragestellung, die die relevanten Patienten/Teilnehmer, die Intervention, den Vergleich und die Endpunkte beschreibt,
2. ausführliche Suchstrategie, die oftmals sehr breit gefasst wird, sowohl was die Suchbegriffe als auch die Quellen (Datenbanken, Handsearching, Kontakt zu Experten und Autoren) angeht,

Tabelle 4.1: Unterschiede zwischen narrativen und systematischen Übersichten, modifiziert nach Cook u. a. [12], Petticrew [63]

| Aspekt | narrative Übersicht | systematische Übersicht |
|-----------------------|--|---|
| Fragestellung | oft breit | oft fokussierte klinische Frage |
| Quellen und Recherche | üblicherweise nicht angegeben, möglicherweise verzerrt, kein Anspruch auf Erfassen aller Studien | umfangreiche Quellen und explizite Suchstrategie, Versuch der Minimierung von Verzerrung |
| Studienauswahl | üblicherweise nicht angegeben, möglicherweise verzerrt | kriterien-basierte Auswahl, einheitlich angewandt |
| Bewertung | schwankend, oft ohne Berücksichtigung von Studienart oder Studienvalidität | kritische Bewertung, systematische Erfassung der Studienmethodik, Bewertung der Wahrscheinlichkeit der Verzerrung und der möglichen Heterogenität |
| Folgerungen | manchmal evidenz-basiert, keine Differenzierung zwischen validen und weniger validen Studien | üblicherweise evidenz-basiert, basierend auf den Studien mit höchster Validität |

3. offengelegte Kriterien, anhand derer Studien ein- oder ausgeschlossen und auch nach ihrer internen Validität bewertet werden,
4. falls möglich, Zusammenfassung der Ergebnisse, entweder quantitativ i. S. einer Meta-Analyse oder qualitativ i. S. einer narrativen Synthese,
5. Einordnung des Gesamtergebnisses in den Kontext hinsichtlich klinischer Relevanz oder Einfluss von Qualitätsaspekten (wie Heterogenität oder Verzerrung).

Unterschiede zwischen systematischen und narrativen Übersichten sind in Tabelle 4.1 aufgeführt.

Ein weiterer Aspekt, der noch herausgestellt werden muss, ist der sog. *reference bias*. Es wurde nachgewiesen, dass in herkömmlichen Übersichten die Auswahl der Referenzen, mit denen Aussagen belegt werden sollen, oft in Abhängigkeit von der subjektiven Bewertung eines Therapieverfahrens erfolgt [72]. D. h. befürwortet ein Autor ein bestimmtes Therapieverfahren, so werden in den Referenzen Studien genannt, die eine Wirksamkeit des Verfahrens bestätigten; Studien, die die Wirksamkeit nicht bestätigten, wurden dagegen nicht zitiert.

Anzumerken ist noch, dass es Fragestellungen gibt, für die sich systematische Übersichten weniger eignen: zum Beispiel können neue, gerade erst aufkommende Behandlungsformen oft nur unzulänglich damit dargestellt werden. Auch umfassende Übersichten, die eher im Sinne eines Lehrbuchkapitels verfasst werden, sind oftmals narrativ besser darstellbar [11]. Für diese narrativen Übersichten stellen systematische Übersichten jedoch eine gute Quelle dar.

Tabelle 4.2: Prävalenz der Rachitis in China bei verschiedenen diagnostischen Kriterien, modifiziert nach [83]

| diagnostische Kriterien | Rate (%) |
|--|----------|
| klinische Zeichen (chinesische Methode) | 41,6 |
| fünf signifikante klinische Zeichen | 34,0 |
| radiologisch | 73,3 |
| klinisch + radiologisch + 25-OH-Vitamin D | 21,0 |
| klinisch + 25-OH-Vitamin D | 29,0 |
| klinisch + Alkalische Phosphatase | 5,2 |
| klinisch + radiologisch + Alkalische Phosphatase | 3,7 |

Systematische Übersichten der *Cochrane Collaboration* gelten als methodisch gründlicher im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten [42]. In Hinblick auf den Einfluss des Sponsoring sind industrie-gesponsorte systematische Übersichten von geringerer Gründlichkeit und empfehlen eher die Anwendung der untersuchten Intervention [45]. Nicht industrie-gesponsorte systematische Übersichten waren in ihren Schlussfolgerungen ähnlich vorsichtig wie Übersichten der *Cochrane Collaboration*.

Die Fragestellung für die vorliegende Arbeit war sehr konkret und konnte somit in der Form einer systematischen Übersicht bearbeitet werden; die beschriebenen Vorteile konnten damit wahrgenommen werden. Die Ansiedelung der *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group* am Universitätsklinikum Düsseldorf legte nahe, die systematische Übersicht für die *Cochrane Collaboration* zu verfassen.

4.2.2 Diagnose der Rachitis

Wie schon oben erwähnt, war die Festlegung der diagnostischen Kriterien für die Rachitis von essentieller Bedeutung, ebenso die Frage nach den Auswirkungen unterschiedlicher Diagnosekriterien.

Über die Auswirkungen unterschiedlicher Diagnosekriterien zur Bestimmung der Häufigkeit der Rachitis gibt es unterschiedliche Angaben und Untersuchungsergebnisse.

Dunnigan und Henderson [24] beschreiben ein Modell, in dem sich nach dem Vitamin D-Mangel zunächst biochemische Veränderungen („*biochemical rickets*“) und dann radiologische Veränderungen („*radiological rickets*“) einstellen. Erst danach würde Rachitis klinisch manifest. In einer Übersicht von Peach [62] wurden die Prävalenzen von Rachitis bei Kindern in Großbritannien in Abhängigkeit vom Diagnoseverfahren dargestellt. Im Allgemeinen wird das o. g. Modell bestätigt, d. h. die Prävalenz einer Rachitis ist am höchsten, wenn man lediglich veränderte Laborparameter (Kalzium, Phosphat, Alkalische Phosphatase, 25-Hydroxy-Vitamin D) als Diagnosekriterium fordert, gefolgt von Diagnose anhand radiologischer Kriterien und am geringsten, wenn ausschließlich klinische Kriterien angewandt werden.

Es gibt jedoch auch gegenteilige Meinungen (z. B. [7]), die vor allem bei der Anwendung „weicher“ klinischer Kriterien ein Überschätzen der Rachitisprävalenz vermuten.

4 Diskussion

Tabelle 4.2, 34 zeigt die unterschiedlichen Prävalenzen anhand unterschiedlicher diagnostischer Kriterien in einer aktuellen Studie aus China [83]. Für die klinischen Diagnosekriterien und für die radiologische Diagnose fanden sich die höchsten Prävalenzen, letztere sogar noch höher als für die klinischen Kriterien. Insgesamt wird die Hypothese des Überschätzens der Rachitisprävalenz durch Diagnose mittels ausschließlich klinischer Kriterien gestärkt.

Wie in der Diskussion dieser Veröffentlichung [83] erwähnt, repräsentieren die unterschiedlichen Diagnosearten auch unterschiedliche Aspekte der Erkrankung. Ein erniedrigtes 25-Hydroxy-Vitamin D beschreibt lediglich den Anteil der Hypovitaminose an der Pathogenese der Rachitiserkrankungen; bei dem mittlerweile propagierten Modell der ernährungsbedingten Rachitis ist jedoch eine relative Beziehung von Vitamin D und Kalzium anzunehmen (siehe Abschnitt 1.2, Seite 1). Die Alkalische Phosphatase repräsentiert den Aktivitätsgrad der Erkrankung; klinische Zeichen der Rachitis zusammen mit einer erhöhten Alkalischen Phosphatase zeigen eine aktive Rachitis an. Klinische Zeichen mit normwertiger Alkalischer Phosphatase weisen auf eine bereits überstandene Rachitis hin. Radiologische Veränderungen sind Zeichen der längeren Dauer der Kalzium- und/oder Vitamin D-Deprivation.

Wie schon mehrfach in dieser Arbeit betont, stellt die ernährungsbedingte Rachitis eine Erkrankung dar, die in vielen ihrer Aspekte heterogen ist. Somit ist die Übertragbarkeit jedes einzelnen Aspektes, so auch der Diagnostik, nicht als gegeben anzunehmen.

Durch die Ausführungen in diesem Abschnitt wird verdeutlicht, dass die diagnostischen Kriterien der ernährungsbedingten Rachitis nicht eindeutig oder generell akzeptiert sind.

Für die vorliegende Arbeit wurde festgelegt, dass die Diagnose der Rachitis entweder durch klinische Symptome oder durch radiologische Veränderungen erfolgen sollte. Weitere Untersuchungen sollten die Diagnose der ernährungsbedingten Rachitis sichern und gleichzeitig symptomatische Formen (Rachitis im Rahmen gastrointestinaler oder renaler Erkrankungen) oder hereditäre Formen (Vitamin D-resistente Rachitis) ausschließen.

Die eingeschlossenen Studien verwandten unterschiedliche Kriterien: Du u. a. [22] und Strand u. a. [82] nutzten lediglich klinische Kriterien. Bereket [4] ging von klinischen Kriterien aus, die weiteren Untersuchungen erfolgten radiologisch und laborchemisch. Duhamel u. a. [23] nutzten ausschließlich radiologische Veränderungen zur Diagnose der ernährungsbedingten Rachitis.

4.3 Stellungnahme zu den Ergebnissen

Es konnten lediglich vier Studien eingeschlossen werden. Obwohl in unterschiedlichen Regionen (Türkei vs. China) und mit unterschiedlichen Interventionen (Vitamin D-Gabe vs. Gabe von Vitamin D, Kalzium und zusätzlicher Information der Eltern über Rachitis) durchgeführt, zeigten beide Studien bei Kindern bis zu einem Alter von etwa drei Jahren [4, 82], dass die Präventionsmaßnahmen wirksam sind. Bei Kindern über 10 Jahren traten in beiden Studien [22, 23] weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe Rachitiserkrankungen auf; eine Wirksamkeit der Intervention ist also nicht aufzuzeigen. Auch hier wurden die Studien in unterschiedlichen Regionen (Frankreich vs. China) durchgeführt.

4 Diskussion

Zur Einordnung der eigenen Ergebnisse werden im Folgenden Leitlinien und Empfehlungen aufgeführt:

Die deutschen Empfehlungen zur Rachitisprophylaxe stammen aus dem Jahr 1982 [19]. Demnach sollen alle Kinder mit 400 bis 500 IE Vitamin D₃ pro Tag supplementiert werden, beginnend am Ende der ersten Lebenswoche bis zum Ende des ersten Lebensjahres. Kinder, die wegen nicht ausreichender Sonnenposition eine entsprechend geringe endogene Vitamin D₃-Synthese haben, sollen weiter supplementiert werden. Über die Dauer heißt es: „Diese Aussage gilt sinngemäß für das ganze Wachstumsalter“. Die Supplementation soll auch erfolgen, wenn mit Vitamin D angereicherte Säuglingsmilch verwendet wird. Die Versorgung mit Kalzium und Phosphat wird als „in der Regel gegeben“ angesehen.

In einer Publikation der *World Health Organization* [44] wird vom Neugeborenen- bis zum Erwachsenenalter eine Zufuhr von 200 IE Vitamin D pro Tag empfohlen, falls wegen bestimmter Umstände (wie Längengrad, Jahreszeit, Altern, Pigmentierung der Haut, Kleidungsgewohnheiten, Sonnenschutz) eine ausreichende eigene Vitamin D-Synthese nicht gewährleistet ist. Die empfohlene Kalziumzufuhr steigt von Geburt bis zum 10. Lebensjahr von 300 auf 700 mg pro Tag, für Adoleszente zwischen 10 und 18 Jahren werden täglich 1300 mg bei westlicher, an tierischen Proteinen reiche Ernährung und 1000 mg bei Ernährung mit lediglich 20 bis 40 g tierischer Proteine pro Tag angegeben. Auf das relative Verhältnis von Vitamin D- und Kalzium-Zufuhr wird nochmals hingewiesen.

Nach der Leitlinie der *American Academy of Pediatrics* [30] liege der Bedarf an Vitamin D bei 200 IE pro Tag, beginnend in den ersten beiden Lebensmonaten bis zum Ende der Adoleszenz. Die Empfehlung zur Supplementation gilt für alle (gestillten und ungestillten) Säuglinge, bis diese mehr als 500 ml einer Säuglingsmilch/-nahrung zu sich nehmen und für ältere Kinder und Jugendliche, die kaum sonnenexponiert sind, weniger als 500 ml einer mit Vitamin D angereicherten Milch oder keine Multivitamin-supplemente (inklusive Vitamin D) zu sich nehmen.

Ein Consensus-Statement aus Australien und Neuseeland [60] empfiehlt die tägliche Gabe von 400 IE Vitamin D für gestillte Säuglinge dunkelhäutiger oder verschleierter Frauen. Ältere Kinder sollten ebenfalls täglich 400 IE Vitamin D erhalten, falls sie dunkelhäutig sind, verschleiert, aus verschiedenen Gründen einer reduzierten Sonnenexposition ausgesetzt sind oder Begleiterkrankungen haben. Die Kalziumzufuhr sollte je nach Alter zwischen 210 und 1800 mg pro Tag betragen.

Auch einzelne Autoren oder kleinere Arbeitsgruppen haben Empfehlungen zur Prävention der Rachitis gegeben:

Chesney [10], ein amerikanischer Kinderarzt, empfiehlt drei Maßnahmen zur Rachitisprävention: Vitamin D-Gabe für Schwangere, eine ausreichende Sonnenexposition für Kleinkinder und eine tägliche Gabe von 400 IE Vitamin D.

Ähnlich eindeutig äußern sich Welch u. a. [88], ebenfalls aus amerikanischer Perspektive. In Bezug auf die Vitamin D-Supplementation bis zum Kleinkindalter heißt es:

„We do not believe that additional research is required to support a practice that nearly a century of experience has shown to be safe, cheap, and effective.“

Bishop [6], ein britischer Kinderarzt, ist der Meinung, dass vollgestillte Säuglinge eine Vitamin D-Supplementation erhalten sollen bis die Ernährung mit einer üblichen Mischkost erfolgt. Ältere Kinder können durch ausreichende Sonnenexposition vor Rachitis geschützt werden; die Verhaltensänderung in diese Richtung soll durch entsprechende Informationen der Eltern erreicht werden.

Pettifor [66], ein südafrikanischer Kinderarzt, gibt keine Empfehlungen zur Rachitisprophylaxe, da keine ausreichenden Daten zum Nutzen solcher Maßnahmen vorliegen. Stattdessen fordert er, dass weitere Untersuchungen durchgeführt werden müssen.

Bei diesen Empfehlungen und Meinungsartikeln ist die Zielpopulation meist unklar. Der Zielparameter jedoch war immer die Verhinderung des Auftretens einer Rachitis und/oder das Erreichen einer notwendigen Knochenmasse. Andere (mögliche) Vorteile einer Vitamin D-Supplementation im Kindesalter, die nicht das Knochensystem betreffen, wurden dem Anschein nach bei der Formulierung der Empfehlung nicht berücksichtigt.

4.4 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit zeigt auf, dass es nur spärliche Informationen zur Prävention der ernährungsbedingten Rachitis gibt. Als Folge dieser Unklarheit geben aktuellere Leitlinien und Editoriale unterschiedliche Ansichten wider. Das Spektrum reicht von der Forderung nach mehr Studien bevor prophylaktische Maßnahmen begonnen werden bis zur Vitamin D-Gabe für alle bei quasi belegtem Nutzen.

Bei einer spärlichen Informationslage erscheint folgendes Zitat als hilfreich [2]:

„Absence of evidence is not evidence of absence.“

Gemeint ist, dass eine Unterscheidung zwischen dem Fehlen von Belegen für einen Nutzen einerseits und dem belegten fehlendem Nutzen andererseits getroffen werden muss.

Die Schlussfolgerungen, die sich aus dieser Arbeit ergeben, können sich folglich nicht nur aus der beschriebenen Studienlage herleiten.

Die Krankheitslast der ernährungsbedingten Rachitis ist anhaltend hoch. Dies wird dokumentiert durch die Häufigkeiten (siehe Abschnitt 1.2.6, Seite 5) und durch aktuelle Fallberichte zu den kurzfristigen Folgen: pathologische Frakturen [75], Osteochondrosis dissecans [69], akute Herzinsuffizienz [54] oder hypokalzämische Krampfanfälle [75, 77]. Längerfristige Folgen sind Deformitäten der langen Röhrenknochen, die meist jedoch keine Operation erforderlich machen [47, 86]. Eine Fall-Kontroll-Studie untersuchte Kinder unter fünf Jahren in Äthiopien, die wegen einer Pneumonie stationär behandelt wurden. Eine Rachitiserkrankung erhöhte die Wahrscheinlichkeit für eine stationär behandlungsbedürftige Pneumonie um den Faktor 13 [58].

Längerfristige Folgen von Vitamin D-Mangel sind ebenfalls beschrieben: Eine weitere Fall-Kontroll-Studie assoziierte die Gabe von Vitamin D im Kleinkindalter mit einem verminderten Auftreten von Diabetes mellitus Typ 1 [41]. Epidemiologische Studien setzten eine Unterversorgung mit Vitamin D in Zusammenhang mit Multipler Sklerose

4 Diskussion

[59], rheumatoider Arthritis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Infektionserkrankungen wie Tuberkulose, arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, und verschiedenen malignen Erkrankungen (wie Kolon-, Mamma- oder Prostatakarzinome). In einer Meta-Analyse randomisierter Studien führte die Vitamin D-Supplementation zu einer geringen Gesamt mortalität [3]. Eine ausführliche Übersicht über die nicht das Knochensystem betreffenden Wirkungen von Vitamin D findet sich bei Dusso u. a. [25] und Holick [39].

Unter Einbeziehung dieser Informationen ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

Berücksichtigt man die heterogene Pathogenese der ernährungsbedingten Rachitis in den unterschiedlichen Regionen und den verschiedenen Altersklassen, so wird deutlich, dass die Wirksamkeit von präventiven Maßnahmen oft nur für die jeweilige Population nachgewiesen werden kann. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen ist nicht regelhaft möglich. Gerade diese Tatsache zeigt nochmals die Notwendigkeit für eine Vielzahl von Studien auf, wobei die Wahl der Kontrollgruppe in Regionen, in denen eine Rachitisprophylaxe bereits etabliert ist, abgewogen werden muss. Ein weiterer Aspekt stellen die neueren Erkenntnisse über die nicht das Knochensystem betreffenden Wirkungen von Vitamin D dar. Auch hier sind noch weitere Studien notwendig.

Bis deren Ergebnisse vorliegen, scheint es zweckmäßig, bis zum Kleinkindalter Vitamin D, Kalzium oder beides zu supplementieren; ältere Kinder sollten Vitamin D, Kalzium oder beides erhalten, wenn sie in bestimmten Regionen (Afrika, Asien, Mittlerer Osten) leben oder dorthier stammen.

Literaturverzeichnis

- [1] AGARWAL, K.S. ; MUGHAL, M.Z. ; P.UPADHYAY ; BERRY, J.L. ; MAWER, E.B. ; PULIYEL, J.M.: The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. In: *Arch Dis Child* 87 (2002), S. 111–113
- [2] ALTMAN, D.G. ; BLAND, J.M.: Absence of evidence is not evidence of absence. In: *BMJ* 311 (1995), S. 485
- [3] AUTIER, P. ; GANDINI, S.: Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Arch Intern Med* 167 (2007), S. 1730–1737
- [4] BEREKET, A.: Rickets in developing countries. In: *Endocr Dev* 6 (2003), S. 220–32
- [5] BESER, E. ; CAKMAKCI, T.: Factors affecting the morbidity of vitamin D deficiency rickets and primary protection. In: *East Afr Med J* 71 (1994), S. 358–362
- [6] BISHOP, N.: Rickets today—children still need milk and sunshine. In: *N Engl J Med* 341 (1999), S. 602–604
- [7] BISHOP, N.: The global burden of rickets. In: COMBS, G.F. (Hrsg.): *Improving Health and Economic Development: Approaches to Preventing Diet-Related Rickets – An International Symposium*, Cornell University, 2001, S. 18–22
- [8] BRONNER, F.: Mechanisms of intestinal calcium absorption. In: *J Cell Biochem* 88 (2003), S. 387–93
- [9] CALLAGHAN, A.L. ; MOY, R.J.D. ; BOOTH, I.W. ; DEBELLE, G. ; SHAW, N.J.: Incidence of symptomatic vitamin D deficiency. In: *Arch Dis Child* 91 (2006), S. 606–607
- [10] CHESNEY, R.W.: Vitamin D deficiency and rickets. In: *Rev Endocr Metab Disord* 2 (2001), S. 145–151
- [11] COLLINS, J.A. ; FAUSER, B.C.J.M: Balancing the strengths of systematic and narrative reviews. In: *Hum Reprod Update* 11 (2005), S. 103–104
- [12] COOK, D.J. ; MULROW, C.D. ; HAYNES, R.B.: Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. In: *Ann Intern Med* 126 (1997), S. 376–380
- [13] CRANNEY, A. ; HORSLEY, T. ; O'DONNELL, S. ; WEILER, H. ; PUIL, L. ; OOI, D. ; ATKINSON, S. ; WARD, L. ; MOHER, D. ; HANLEY, D. ; FANG, M. ; YAZDI, F. ; GARRITTY, C. ; SAMPSON, M. ; BARROWMAN, N. ; TSERTSVADZE, A. ; MAMALADZE, V.: Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. In: *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* (2007), S. 1–235
- [14] DAVIES, H.T.O ; CROMBIE, I.K.: *What is a systematic review?* Vol 1, No 5. Hayward Medical Publications, UK. 2001
- [15] DEEKS, J.J.: Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. In: *Stat Med* 21 (2002), S. 1575–1600
- [16] DEEKS, J.J. ; DINNES, J. ; D'AMICO, R. ; A.J., Sowden. ; SAKAROVITCH, C. ; SONG, F. ; PETTICREW, M. ; ALTMAN, D.G. ; INTERNATIONAL STROKE TRIAL

Literaturverzeichnis

- COLLABORATIVE GROUP ; EUROPEAN CAROTID SURGERY TRIAL COLLABORATIVE GROUP: Evaluating non-randomised intervention studies. In: *Health Technol Assess* 7 (2003), S. iii–x, 1–173
- [17] DELUCIA, M.C. ; MITNICK, M.E. ; CARPENTER, T.O.: Nutritional rickets with normal circulating 25-hydroxyvitamin D: a call for reexamining the role of dietary calcium intake in North American infants. In: *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003), S. 3539–45
- [18] DERSIMONIAN, R. ; LAIRD, N.: Meta-analysis in clinical trials. In: *Control Clin Trials* 7 (1986), S. 177–188
- [19] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR SOZIALPÄDIATRIE: Rachitisprophylaxe. Ratschläge für Ärzte, Krankenschwestern und Hebammen. In: *Sozialpädiatrie* 4 (1982), S. 517
- [20] DEUTSCHES NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN: *EbM-Glossar*. – URL <http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/glossar>
- [21] DOWNS, S.H. ; BLACK, N.: The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. In: *J Epidemiol Community Health* 52 (1998), S. 377–384
- [22] DU, X. ; ZHU, K. ; TRUBE, A. ; ZHANG, Q. ; MA, G. ; HU, X. ; FRASER, D.R. ; GREENFIELD, H.: School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10-12 years in Beijing. In: *Br J Nutr* 92 (2004), S. 159–168
- [23] DUHAMEL, J.F. ; ZEGHOUD, F. ; SEMPÉ, M. ; B., Boudailliez ; ODIÈVRE, M. ; LAURANS, M. ; GARABÉDIAN, M. ; MALLET, E.: [Prevention of vitamin D deficiency in adolescents and pre-adolescents. An interventional multicenter study on the biological effect of repeated doses of 100,000 IU of vitamin D3]. In: *Arch Pediatr* 7 (2000), S. 148–153
- [24] DUNNIGAN, M.G. ; HENDERSON, J.B.: An epidemiological model of privational rickets and osteomalacia. In: *Proc Nutr Soc* 56 (1997), S. 939–956
- [25] DUSSO, A.S. ; BROWN, A.J. ; SLATOPOLSKY, E.: Vitamin D. In: *Am J Physiol Renal Physiol* 289 (2005), S. F8–28
- [26] FARRERONS, J. ; BARNADAS, M. ; RODRÍGUEZ, J. ; RENAU, A. ; YOLDI, B. ; LÓPEZ-NAVIDAD, A. ; MORAGAS, J.: Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers. In: *Br J Dermatol* 139 (1998), S. 422–427
- [27] FERNÁNDEZ-TRESGUERRES-HERNÁNDEZ-GI, I. ; ALOBERA-GRACIA, M.A. ; CANTO-PINGARRÓN, M. del ; BLANCO-JEREZ, L.: Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. In: *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 11 (2006), S. E47–E51
- [28] FISCHER, P.R. ; THACHER, T.D. ; PETTIFOR, J.M. ; JORDE, L.B. ; ECCLESHALL, T.R. ; FELDMAN, D.: Vitamin D receptor polymorphisms and nutritional rickets in Nigerian children. In: *J Bone Miner Res* 15 (2000), S. 2206–2210
- [29] FRASER, D. ; KOOH, S.W. ; SCRIVER, C.R.: Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. In: *Pediatr*

Literaturverzeichnis

- Res* 1 (1967), S. 425–435
- [30] GARTNER, L.M. ; GREER, F.R. ; SECTION ON BREASTFEEDING AND COMMITTEE ON NUTRITION, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. In: *Pediatrics* 111 (2003), S. 908–910
- [31] HARDY, A.: Rickets and the rest: child-care, diet and the infectious children's diseases, 1850-1914. In: *Soc Hist Med* 5 (1992), S. 389–412
- [32] HARRIS, N.S. ; CRAWFORD, P.B. ; YANGZOM, Y. ; PINZO, L. ; GYALTSEN, P. ; HUNDES, M.: Nutritional and health status of Tibetan children living at high altitudes. In: *N Engl J Med* 344 (2001), S. 341–347
- [33] HIGGINS, J.P.T. (Hrsg.) ; GREEN, S. (Hrsg.): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 [updated February 2008]*. The Cochrane Collaboration, 2008
- [34] HIGGINS, J.P.T. ; THOMPSON, S.G.: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. In: *Stat Med* 21 (2002), S. 1539–1558
- [35] HIGGINS, J.P.T. ; THOMPSON, S.G. ; DEEKS, J.J. ; ALTMAN, D.G.: Measuring inconsistency in meta-analyses. In: *BMJ* 327 (2003), S. 557–560
- [36] HOCHBERG, Z.: Rickets: it's not just vitamin D deficiency. In: *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 8 (2001), S. 23–28
- [37] HOCHBERG, Z.: Rickets—past and present. Introduction. In: *Endocr Dev* 6 (2003), S. 1–13
- [38] HOCHBERG, Z. ; BEREKET, A. ; DAVENPORT, M. ; WAAL, H.A. Delemarre-Van de ; DE SCHEPPER, J. ; LEVINE, M.A. ; SHAW, N. ; SCHOENAU, E. ; COEVERDEN, S.C. van ; WEISMAN, Y. ; ZADIK, Z.: Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. In: *Horm Res* 58 (2002), S. 39–51
- [39] HOLICK, M.F.: Vitamin D deficiency. In: *N Engl J Med* 357 (2007), S. 266–281
- [40] HOLICK, M.F. ; MACLAUGHLIN, J.A. ; DOPPELT, S.H.: Regulation of cutaneous previtamin D₃ photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. In: *Science* 211 (1981), S. 590–593
- [41] HYPÖNEN, E. ; LÄÄRÄ, E. ; REUNANEN, A. ; JÄRVELIN, M.R. ; VIRTANEN, S.M.: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. In: *Lancet* 358 (2001), S. 1500–1503
- [42] JADAD, A.R. ; COOK, D.J. ; JONES, A. ; KLASSEN, T.P. ; TUGWELL, P. ; MOHER, M. ; MOHER, D.: Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. In: *JAMA* 280 (1998), S. 278–280
- [43] JADAD, A.R. ; MOORE, R.A. ; CARROLL, D. ; JENKINSON, C. ; REYNOLDS, D.J. ; GAVAGHAN, D.J. ; MCQUAY, H.J.: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? In: *Control Clin Trials* 17 (1996), S. 1–12
- [44] JOINT FAO/WHO EXPERT CONSULTATION ON HUMAN VITAMIN AND MINERAL REQUIREMENTS: *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. World Health Organization, 2004
- [45] JØRGENSEN, A.W. ; HILDEN, J. ; GØTZSCHE, P.C.: Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs:

- systematic review. In: *BMJ* 333 (2006), S. 782
- [46] KANEKO, A. ; URNAA, V. ; NAKAMURA, K. ; KIZUKI, M. ; SEINO, K. ; INOSE, T. ; TAKANO, T.: Vitamin D receptor polymorphism among rickets children in Mongolia. In: *J Epidemiol* 17 (2007), S. 25–29
- [47] KARIM, F. ; CHOWDHURY, A.M. ; GANI, M.S.: Rapid assessment of the prevalence of lower limb clinical rickets in Bangladesh. In: *Public Health* 117 (2003), S. 135–144
- [48] KRUSE, K.: Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. In: *J Pediatr* 126 (1995), S. 736–741
- [49] KRUSE, K.: Aktuelle Aspekte der Vitamin-D-Mangel-Rachitis. In: *Monatschr Kinderheilkd* 148 (2000), S. 588–95
- [50] LAPATSANIS, P. ; DELIYANNI, V. ; DOXIADIS, S.: Vitamin D deficiency rickets in Greece. In: *J Pediatr* 73 (1968), S. 195–202
- [51] LAZOL, J.P. ; CAKAN, N. ; KAMAT, D.: 10-year case review of nutritional rickets in Children’s Hospital of Michigan. In: *Clin Pediatr (Phila)* 47 (2008), S. 379–384
- [52] LERCH, C. ; MEISSNER, T.: Interventions for the prevention of nutritional rickets in terb born children (Protocol). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 3. Art. No.: CD006164 (2006)
- [53] LEVINE, M.A.: Normal mineral homeostasis. Interplay of parathyroid hormone and vitamin D. In: *Endocr Dev* 6 (2003), S. 14–33
- [54] MAIYA, S. ; SULLIVAN, I. ; ALLGROVE, J. ; ARCHER, N. ; TULLOH, R. ; DAUBENEY, P. ; MALONE, M. ; MOK, Q. ; YATES, R. ; BRAIN, C. ; BURCH, M.: Hypocalcaemia and Vitamin D deficiency: an important, but preventable cause of life threatening infant heart failure. In: *Heart* 94 (2008), S. 581–584
- [55] MATSUOKA, L.Y. ; WORTSMAN, J. ; DANNENBERG, M.J. ; HOLLIS, B.W. ; LU, Z. ; HOLICK, M.F.: Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3. In: *J Clin Endocrinol Metab* 75 (1992), S. 1099–1103
- [56] MOHER, D. ; COOK, D.J. ; EASTWOOD, S. ; OLKIN, I. ; RENNIE, D. ; STROUP, D.F.: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. In: *Lancet* 354 (1999), S. 1896–1900
- [57] MORSE, J.L: The frequency of rickets in infancy in Boston and Vicinity. In: *J Am Med Assoc* 34 (1900), S. 724–726
- [58] MUHE, L. ; LULSEGED, S. ; MASON, K.E. ; SIMOES, E.A.: Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. In: *Lancet* 349 (1997), S. 1801–1804
- [59] MUNGER, K.L. ; LEVIN, L.I. ; HOLLIS, B.W. ; HOWARD, N.S. ; ASCHERIO, A.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. In: *JAMA* 296 (2006), S. 2832–2838
- [60] MUNNS, C. ; ZACHARIN, M.R. ; RODDA, C.P. ; BATCH, J.A. ; MORLEY, R.M. ; CRANSWICK, N.E. ; CRAIG, M.E. ; CUTFIELD, W.S. ; HOFMAN, P.L. ; TAYLOR, B.J. ; GROVER, S.R. ; PASCO, J.A. ; BURGNER, D. ; COWELL, C.T. ; PAEDIATRIC ENDOCRINE GROUP AND PAEDIATRIC BONE AUSTRALASIA: Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. In: *Med J Aust* 185 (2006), S. 268–272

Literaturverzeichnis

- [61] NGUEMA-ASSEKO, B. ; GANGA-ZANDZOU, P.S. ; OVONO, F. ; LENDOYE, E. ; LEMAMY, G.J. ; AKENDENGUE, B. ; NGOU MILAMA, E.: [Vitamin D status in Gabonese children]. In: *Arch Pediatr* 12 (2005), S. 1587–1590
- [62] PEACH, H.A.: A critique of survey methods used to measure the occurrence of osteomalacia and rickets in the United Kingdom. In: *Community Medicine* 6 (1984), S. 20–8
- [63] PETTICREW, M.: Systematic reviews from astronomy to zoology: myths and misconceptions. In: *BMJ* 322 (2001), S. 98–101
- [64] PETTIFOR, J.M.: *Nutritional rickets*. S. 541–65. In: GLORIEUX, F.H. (Hrsg.) ; PETTIFOR, J.M. (Hrsg.) ; JÜPPNER, H. (Hrsg.): *Pediatric bone*. Amsterdam : Academic Press, 2003
- [65] PETTIFOR, J.M.: Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? In: *Am J Clin Nutr* 80 (2004), S. 1725S–9S
- [66] PETTIFOR, J.M.: Vitamin D and/or calcium deficiency rickets in infants and children: a concern for developing countries? In: *Indian Pediatr* 44 (2007), S. 893–895
- [67] PETTIFOR, J.M. ; MOODLEY, G.P. ; HOUGH, F.S. ; KOCH, H. ; CHEN, T. ; LU, Z. ; HOLICK, M.F.: The effect of season and latitude on in vitro vitamin D formation by sunlight in South Africa. In: *S Afr Med J* 86 (1996), S. 1270–1272
- [68] PFITZNER, M.A. ; THACHER, T.D. ; PETTIFOR, J.M. ; ZOAKAH, A.I. ; LAWSON, J.O. ; ISICHEI, C.O. ; FISCHER, P.R.: Absence of vitamin D deficiency in young Nigerian children. In: *J Pediatr* 133 (1998), S. 740–744
- [69] QUAN, A.W. ; BEALL, D.P. ; BERRY, E.R. ; LY, J.Q. ; SWEET, C.F. ; FISH, J.R.: A case of osteochondritis dissecans in rickets. In: *Emerg Radiol* 11 (2005), S. 219–221
- [70] RAJAKUMAR, K.: Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. In: *Pediatrics* 112 (2003), S. e132–5
- [71] SACKETT, D.L.: Bias in analytic research. In: *J Chronic Dis* 32 (1979), S. 51–63
- [72] SCHMIDT, L.M. ; GOTZSCHE, P.C.: Of mites and men: reference bias in narrative review articles: a systematic review. In: *J Fam Pract* 54 (2005), S. 334–338
- [73] SCHMORL, G.: Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Histologie und Pathogenese. In: *Erg Inn Med und Kinderheilk* 3 (1909), S. 403–454
- [74] SCHNABEL, D. ; HAFFNER, D.: Diagnostik und Therapie der Rachitis. In: *Monatschr Kinderheilkd* 153 (2005), S. 77–90
- [75] SCHNADOWER, D. ; AGARWAL, C. ; OBERFIELD, S.E. ; FENNOY, I. ; PUSIC, M.: Hypocalcemic seizures and secondary bilateral femoral fractures in an adolescent with primary vitamin D deficiency. In: *Pediatrics* 118 (2006), S. 2226–2230
- [76] SCHULZ, K.F. ; CHALMERS, I. ; GRIMES, D.A. ; ALTMAN, D.G.: Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. In: *JAMA* 272 (1994), S. 125–128
- [77] SEERAT, I. ; GREENBERG, M.: Hypocalcaemic fit in an adolescent boy with undiagnosed rickets. In: *Emerg Med J* 24 (2007), S. 778–779
- [78] SHAH, B. R. ; FINBERG, L.: Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: a preferred method. In: *J Pediatr* 125 (1994), S. 487–490
- [79] SHAW, N.J.: Vitamin D deficiency rickets. In: *Endocr Dev* 6 (2003), S. 93–104

Literaturverzeichnis

- [80] SPECKER, B.L. ; VALANIS, B. ; HERTZBERG, V. ; EDWARDS, N. ; TSANG, R.C.: Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. In: *J Pediatr* 107 (1985), S. 372–376
- [81] STATES, L.J.: Imaging of rachitic bone. In: *Endocr Dev* 6 (2003), S. 80–92
- [82] STRAND, M.A. ; PENG, G. ; ZHANG, P. ; LEE, G.: Preventing rickets in locally appropriate ways: a case report from north China. In: *Int Q Community Health Educ* 21 (2002/2003), S. 297–322
- [83] STRAND, M.A. ; PERRY, J. ; JIN, M. ; TRACER, D.P. ; FISCHER, P.R. ; ZHANG, P. ; XI, W. ; LI, S.: Diagnosis of rickets and reassessment of prevalence among rural children in northern China. In: *Pediatr Int* 49 (2007), S. 202–209
- [84] THACHER, T.D.: Calcium-deficiency rickets. In: *Endocr Dev* 6 (2003), S. 105–25
- [85] THACHER, T.D. ; FISCHER, P.R. ; ISICHEI, C.O. ; ZOAKAH, A.I. ; PETTIFOR, J.M.: Prevention of nutritional rickets in Nigerian children with dietary calcium supplementation, E-mail, 17.11.2004.
- [86] THACHER, T.D. ; FISCHER, P.R. ; PETTIFOR, J.M.: The usefulness of clinical features to identify active rickets. In: *Ann Trop Paediatr* 22 (2002), S. 229–237
- [87] WEBB, A.R. ; KLINE, L. ; HOLICK, M.F.: Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. In: *J Clin Endocrinol Metab* 67 (1988), S. 373–378
- [88] WELCH, T.R. ; BERGSTROM, W.H. ; TSANG, R.C.: Vitamin D-deficient rickets: the reemergence of a once-conquered disease. In: *J Pediatr* 137 (2000), S. 143–145

Danksagung

Mein großer Dank geht an Herrn Priv.-Doz. Dr. Thomas Meißner für die Unterstützung hinsichtlich der klinischen Aspekte dieser Arbeit und für die sehr angenehme Zusammenarbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Bernd Richter danke ich sehr für die Unterstützung bei den methodischen Gesichtspunkten dieser Arbeit und für die Übernahme des Korreferats.

Lebenslauf

| | |
|-----------|--|
| 1977 | geboren in Landau in der Pfalz |
| 1996 | Allgemeine Hochschulreife Otto-Hahn-Gymnasium Landau in der Pfalz |
| 1996–1997 | Zivildienst Pflege und Betreuung geistig behinderter Kinder |
| 1998–2004 | Studium der Humanmedizin Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf |
| 2004–2007 | Tätigkeit als Assistenzarzt Kinder- und Jugendmedizin |
| seit 2007 | wissenschaftlicher Mitarbeiter <i>Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group</i> , Abteilung für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf |
| seit 2008 | Fernstudium der Klinischen Epidemiologie University of Newcastle, Australien |

Zusammenfassung

Die ernährungsbedingte Rachitis betrifft Kinder im Wachstumsalter. Auslöser ist die nicht ausreichende Versorgung mit Kalzium, Vitamin D oder beidem, je nach Lebensumständen. Als Folgen stehen die Störungen der Knochenentwicklung im Vordergrund, die zu Schmerzen und Deformitäten führen. Folgen außerhalb des Skelettsystems sind beispielsweise Krampfanfälle oder eine verzögerte motorische Entwicklung.

Mit der vorliegenden Arbeit wurden erstmals Nutzen und Schaden verschiedener Maßnahmen, die zur Prävention der Rachitis eingesetzt werden, im Rahmen einer systematischen Übersicht untersucht. Dies geschah für die Cochrane Collaboration. Die relevanten Studien wurden durch Suchen in der Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE und in Referenzlisten verschiedener Publikationen identifiziert. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, kontrollierte klinische Studien und prospektive Kohortenstudien, die Maßnahmen zur Prävention der ernährungsbedingten Rachitis gegenüber Placebo oder keiner Intervention verglichen haben. Die minimale Studiendauer wurde mit drei Monaten für Kinder unter einem Jahr und mit sechs Monaten für Kinder über einem Jahr festgelegt. Unabhängig voneinander erfolgte die Studienselktion, die Bewertung der Studienqualität und die Datenextraktion durch zwei Autoren.

Ausgehend von 7542 Abstracts erfüllten letztlich nur vier Studien die geforderten Kriterien und konnten in die Analyse eingeschlossen werden. An diesen Studien nahmen zusammen 1700 Kinder und Jugendliche teil. Die Studiendauer lag zwischen neun Monaten und zwei Jahren. Drei Studien wurden als randomisiert-kontrollierte Studie durchgeführt, zwei davon als cluster-randomisierte Studie; die vierte Studie ist am besten als eine kontrollierte Studie anzusehen. In der Türkei führte die Vitamin D-Prophylaxe bei Kindern bis zu einem Alter von drei Jahren zu einem deutlich reduziertem Auftreten von Rachitis mit einem relativem Risiko von 0,04 (95 %-Konfidenzintervall 0 - 0,71). Trotz deutlicher Nicht-Compliance zeigte sich auch in einer chinesischen Studie eine Reduktion der Rachitiserkrankungen durch Vitamin D- und Kalzium-Supplementation und Ernährungsberatung (relatives Risiko 0,76, 95 %-Konfidenzintervall 0,61 - 0,95) bei Kinder bis zu einem Alter von drei Jahren. In beiden Studien, die ältere Kinder untersuchten (einmal in Frankreich, einmal in China), traten sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe keine Rachitisfälle auf.

Zusammenfassend liegen nur wenige Daten vor. Bis neue Daten eine bessere Beurteilung der Rachitisprophylaxe ermöglichen, scheint es – angesichts der teils hohen Prävalenz und der guten Verträglichkeit der Interventionen – ratsam, präventive Maßnahmen wie die Vitamin D- oder Kalzium-Supplementation in Gruppen mit hohem Risiko (Säuglinge und Kleinkinder; Kinder, die in Afrika, Asien oder dem Mittleren Osten leben oder von dort stammen und jetzt in Ländern leben, in denen Rachitis nicht häufig ist) durchzuführen.

