

Informationen zum besseren Verständnis zentraler Themen und Hintergrundinformationen zu Fragen im Umfeld der

Bestimmung von 25-OH-Vitamin-D mit dem VHC Vitamin-D Test als Biomarker für die individuelle Beurteilung der Vitamin D Gesamtversorgung

Seit seiner Einführung im Herbst 2017 hat der VHC Vitamin-D Test in Europa weit über 1.500 professionelle Anwender gefunden, die sich aus unterschiedlichsten Aspekten mit 25-OH-Vitamin D als Biomarker beschäftigen und ihn in den Bereichen Diagnostik, Prävention, Therapie, Regeneration, Leistungsoptimierung, Ernährungs- oder Gesundheitsberatung einsetzen.

Dies hat unsere Erwartung bestätigt, dass 25-OH-Vitamin-D ein wichtiger Biomarker ist, der aber erst dann in der Anwendung und Akzeptanz sein wirkliches Potential zeigen kann, wenn er sich einfach und direkt vor Ort aus Kapillarblut bestimmen lässt. Inzwischen werden monatlich bereits über 15.000 Messungen durchgeführt, hauptsächlich von Anwendern, die mit dem VHC Vitamin-D erstmals in der Lage sind, eine quantitative Diagnostik selbst durchführen zu können.

Das es mit dem VHC Vitamin-D 15 Minuten möglich ist, den 25-OH-Vitamin-D-Spiegel präzise wie im Einsendelabor zu messen, das dafür mehrere Stunden, speziell geschultes Personal und teure Ausstattung benötigt, ist das Ergebnis langjähriger Entwicklung, Es war möglich, weil das Know-how von Spezialisten unterschiedlicher Fachgebieten eingebracht wurde. Für die Zulassung als in vitro Diagnostikum musste seine Leistungsfähigkeit geprüft und gezeigt werden, dass er die gleichen Kriterien erfüllt, wie ein Test Kit für ein Fachlabor.

Der zum VHC Vitamin-D Test gehörende UniSampler ermöglicht dem Anwender, auch ohne vorherige Laborerfahrung, mit nur geringem Lernaufwand, eine präzise, kontrollierte Probenahme, Vorbereitung und Testdurchführung wie im Fachlabor durchzuführen. Um sich mit dem Ablauf schnell vertraut zu machen, enthält jede Test Kit Packung detailliertes, bebildertes Schulungsmaterial, zusätzlich zur regulatorisch vorgeschriebenen Testanleitung. Darüber hinaus haben wir ein detailliertes Explainer-Video entwickelt, das den Ablauf der Testung und den Umgang mit dem VHC-Reader auch visuell anschaulich vermittelt.¹ Die Erfahrung unserer Hotline ist, dass unser Schulungsmaterial für die sichere Handhabung des VHC Vitamin-D Tests inzwischen sehr ausgereift ist, weil anfänglich typische Handhabungsfehler neuer Anwender nur noch selten auftreten.

Inzwischen ist die Hotline regelmäßig auch mit grundlegenden Fragestellungen zu übergreifenden Themenfeldern konfrontiert, die sich für Anwender aus der Verknüpfung quantitativer 25-OH-Vitamin-D Diagnostik und unmittelbaren Nutzung als Biomarker für die individuelle Vitamin-D-Beratung entwickeln.

Wir haben festgestellt, dass unsere Anwender, insbesondere wenn sie den VHC Vitamin-D Test seit einiger Zeit routiniert einsetzen, um individuell zu beraten, mitunter spontan verunsichert sind, weil die gemessene 25-OH-Vitamin-D Konzentration nicht der Erwartung entspricht. Die absolute oder prozentuale Abweichung des quantitativen Messergebnisses erscheint „unerklärlich“ hoch und/oder weist in die „falsche“ Richtung. Wenn auch die wiederholte Messung nicht plausibel erscheint, wird von einem Defekt des VHC-Readers oder der Testkassetten ausgegangen.

Das es jedoch ebenso sein kann, dass „unerklärlich“ abweichende Messwerte ganz andere Ursachen haben können, ist meist unbekannt, u.a. weil die tatsächlich mögliche Präzision der Diagnostik falsch eingeschätzt wird oder weil Modelle für die Interpretation der 25-OH-Vitamin-D Konzentration als Biomarker ein falsches Bild über seine tatsächliche Dynamik vermitteln.

Dazu mehr Informationen auf den folgenden Seiten →

¹ Explainer Video zum VHC Vitamin-D <https://vitality-health-check.com/service/explainer>

Verlässlichkeit und Aussagekraft der Testergebnisse

Generell ist der VHC Vitamin-D sehr zuverlässig und sicher in der Handhabung.

Durch die große Zahl von Anwendern und inzwischen 15.000 monatlich durchgeführten Tests kommt es ganz natürlich absolut gesehen zu einem erhöhten Serviceaufwand.

Tatsächlich wird unsere Hotline im Verhältnis unverändert nur sehr selten, bei etwa 0,1% der monatlich durchgeführten Tests kontaktiert.

- Wenn es spontan zu Problemen mit der Testdurchführung oder Fehlermeldungen des VHC-Readers bei der Quantifizierung kommt, sind die Ursachen (insbesondere bei neuen Anwendern) häufig kleine Verständnisfehler oder unbeabsichtigte übersehene Details, die sich im direkten Gespräch unmittelbar erkennen, beheben und nachfolgend vermeiden lassen.
- Die präzise Handhabung des UniSamplers ist ein kritischer Schritt in der Verantwortung des Anwenders. Kleine Ungenauigkeiten bei der Probenahme oder unvollständigen Entleerung der Kapillare, können sich stark auf das quantitative Messergebnis auswirken. Beides ist im Prinzip sicher zu auszuschließen, wenn der Anwender die besonderen Eigenschaften einer Kapillare versteht und seine Arbeit entsprechend der Anleitung kontrolliert. Damit bei Unsicherheiten die Probenahme unmittelbar wiederholt werden kann, liegen jeder Packung Test Kits zusätzliche Reserve-UniSampler bei.
- Mitunter wird aufgrund eines unerwarteten Messergebnisses spontan vermutet, dass der VHC-Reader bei der Messung oder Auswertung selbst nicht (mehr) ordnungsgemäß funktioniert und dann nicht ausreichend nach anderen Ursachen gesucht.
- Selten, aber nicht völlig auszuschließen, ist natürlich auch ein Defekt der Testkassette selbst, durch einen Materialfehler, Temperatur- oder Feuchtigkeitsschaden, was visuell aber meist direkt erkennbar ist. Im Einzelfall kann auch eine Komponente im Vollblut (z.B. ein Medikament) den Testablauf so stark stören, dass die Probe überhaupt nicht in den Teststreifen einläuft. Wird dies beobachtet, werden betroffene Testkassetten unabhängig von der Ursache ersetzt.
- Wenn eine Testung aus Sicht des Anwenders (scheinbar) fehlerfrei ablief aber unerwartete Messwerte lieferte oder vom Ergebnis einer kurz zuvor oder danach erfolgten Messung im Einsendelabor deutlich abweicht, gibt es Fragen hinsichtlich der Verlässlichkeit des VHC Vitamin-D gegenüber einer Labormessung im Einsendelabor und den möglichen Ursachen.
- Häufig ist nicht bewusst, dass auch im Labor die Messung von 25-OH-Vitamin D rein methodenbedingt zu abweichenden Ergebnissen führen kann, weil es unvermeidliche, technische Schwankungen und keine einheitlich verbindlichen Eichstandards gibt².
- Die 25-OH-Vitamin-D Konzentration im Blut ist der „bisher beste“, aber keinesfalls der perfekte Biomarker für die allgemeine Vitamin-D-Versorgung. Gemessen wird ein „Zwischenspeicher“, dessen natürliche Eigendynamik bisher in der Bewertung unberücksichtigt bleibt. Inzwischen wird vermutet, dass es im Tagesverlauf natürliche Schwankungen gibt, ganz ähnlich wie bei anderen Hormonen, die vom Körper selbst produziert werden.³
- Die Messung mit dem VHC Vitamin-D erfolgt aus Vollblut, die Messung im Labor dagegen aus Serum. Auch dies kann eine Ursache für abweichende Messwerte sein, weil der Serumanteil im Vollblut durch Flüssigkeitszufuhr und -Abgabe im Tagesverlauf natürlich schwankt. Da 25-OH-Vitamin-D ausschließlich im Serum transportiert wird, schwankt auch seine Konzentration im Serumtest in gewissem

² Jens Heidrich. Vitamin D messen. Wie bestimmt und interpretiert man den Serumspiegel richtig? DAZ 2016, Nr. 11

³ French, C.B., McDonnell, S.L. & Vieth, R. 25-Hydroxyvitamin D variability within-person due to diurnal rhythm and illness: a case report. J Med Case Reports 13, 29 (2019).

Rahmen, auch wenn die tatsächliche Gesamtversorgung des Körpers unverändert ist. Das Verhältnis von Serum und Zellbestandteilen im Vollblut, der Hämatokrit, schwankt laut einer Metaanalyse von Studien mit insgesamt über 24.000 Probanden ganz natürlich um etwa 12% bei wiederholter Messung in täglichem Abstand⁴.

- Der Hämatokrit kann bei Sportlern, bestimmten Erkrankungen oder aufgrund des Einflusses von Medikamenten auch ganz grundsätzlich stark vom Normalbereich abweichen. Bei Leistungssportlern ist der Serumanteil bei gleicher Gesamtblutmenge oft nur halb so groß, wie in der „Normalbevölkerung“. Im Serumtest wird dies nicht berücksichtigt bei gleicher Vitamin-D-Gesamtversorgung eine doppelt so hohe 25-OH-Vitamin-D Konzentration ermittelt. Der VHC-Vitamin-D Test, der direkt aus Vollblut misst, spiegelt also in diesen Fällen die tatsächliche Gesamtversorgung weit besser wider, als der Serumtest.
- Der Referenzbereich jedes 25-OH-Vitamin-D-Tests, der mit der Eichkurve zur Quantifizierung abgedeckt werden kann, ist stets begrenzt. Nach unten häufig vom Signal-Rausch-Verhältnis. Hier zeigt sich der VHC Vitamin-D Test mit seiner unteren Nachweisgrenze von 3 ng/ml als wenig störanfällig und daher vielen Labortests überlegen, deren Referenzbereich mitunter erst bei 20ng/ml beginnt. Nach oben ist der Referenzbereich von der Verfügbarkeit hochwertiger Kontrollseren begrenzt, die diese Obergrenze tatsächlich noch zuverlässig abdecken. Der für jede Charge geprüfte Referenzbereich des VHC Vitamin-D reicht bis 100 ng/ml, um auch gezielt durch Supplementierung erhöhte Konzentrationsbereiche abzudecken. Wird eine Eichkurve außerhalb des abgesicherten Referenzbereiches angewendet, kann es zu starken Abweichungen kommen⁵.
- Es gibt Hinweise, dass die 25-OH-Vitamin-D-Blutkonzentration bei besonderen Ereignissen im Körper, die einen hohen Vitamin-D-Bedarf erzeugen, die Entnahme aus dem Zwischenspeicher Blut höher ist, als dieser aufgefüllt werden kann. Bei einer Studie zur Stabilität des 25-OH-Vitamin-D-Blutspiegels bei langfristiger Supplementierung wurde zufällig beobachtet, dass die Blutkonzentration innerhalb eines Tages ohne erkennbaren Grund kritisch erniedrigt war und dann am Folgetag eine Infektionskrankheit ausbrach. Vermutet wurde, dass dies zum Zusammenbruch der Immunabwehr führte, die bis dahin den Ausbruch der Infektion noch verhinderte, weil insgesamt der Blutpuffer nicht mehr ausreichend hoch war und nicht schnell genug aufgefüllt werden konnte, um den Bedarf weiterhin zu decken. Der Zusammenhang wurde hier allerdings nur bemerkt, weil dies innerhalb eines längeren Zeitraumes passierte, bei dem aus anderen Gründen täglich mehrfach die Vitamin-D-Spiegel bestimmt wurden⁶.
- Die Höhe des 25-OH-Vitamin-D Blutspiegels wird meist nur im Zusammenhang mit der generellen Aktivierbarkeit davon abhängiger Prozesse gesehen. Sind diese Prozesse jedoch durch ein akutes Ereignis tatsächlich aktiviert, steigt unmittelbar auch der Vitamin-D-Verbrauch der aktivierten Zellen. Um diesen spontan decken zu können, haben sie zunächst interne 25-OH-Vitamin-D-Speicher, die jedoch permanent aufgefüllt werden müssen, um die Aktivierung längerfristig aufrecht zu halten. Dazu entnehmen die Zellen das benötigte 25-OH-Vitamin-D direkt aus dem „kontinuierlich vorbeiströmen“ Zwischenspeicher im Blut. Erheblicher spontaner Zusatzbedarf entsteht z.B. im Zusammenhang mit Entzündungen, inneren und äußeren Wunden, Verbrennungen, Muskelüberlastung, Immunreaktionen, etc. Vielfach ist dieser Zusatzbedarf nur kurzzeitig, kann jedoch bereits vorübergehend den 25-OH-Blutspiegel deutlich senken.

⁴ Poul Thirup. Haematocrit. Within-Subject and Seasonal Variation. Sports Med. Vol 33, pp231–243(2003)

⁵ Jens Heidrich. Vitamin D messen. Wie bestimmt und interpretiert man den Serumspiegel richtig? DAZ 2016, Nr. 11

⁶ French, C.B., McDonnell, S.L. & Vieth, R. 25-Hydroxyvitamin D variability within-person due to diurnal rhythm and illness: a case report. J Med Case Reports 13, 29 (2019).

- Bei „größeren“ Reparaturprozessen, hohen Belastungen, chronischen Entzündungen oder dauerhaften Immunsystemaktivierungen ist unser Körper längerfristig darauf angewiesen, dass ausreichend Nachschub von 25-OH-Vitamin-D im Blut verfügbar ist. Trotz individuell optimierter Supplementierung aufgrund vorheriger Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels bleiben dann die Effekte mitunter weit hinter der Erwartung zurück. Das zusätzlich aufgenommene Vitamin-D3 wird dringend benötigt aber mitunter so rasch verbraucht, dass sich der Blutspiegel selbst kaum erhöht. Erst wenn man deutlich höher supplementiert als allgemein empfohlen, verbleibt ein ausreichender Überschuss, der tatsächlich den Spiegel anhebt und allmählich auch die erhofften Effekte zeigt.
- In der ganzheitlichen Zahnmedizin wird bereits prophylaktisch der 25-OH-Vitamin-D Blutspiegel im Vorfeld chirurgischer Eingriffe auf 80 ng/ml oder darüber angehoben, zur Förderung der komplikationsarmen Wundheilung, guten Regeneration von Knochen und Gewebe sowie der Integration von Implantaten. Der hohe Vitamin-D-Blutpuffer soll sicherstellen, dass die notwendigen Vitamin D abhängigen Prozesse unmittelbar voll aktiviert werden. Die hohe Supplementierung wird in der Nachsorge beibehalten, um den stark steigenden Vitamin-D-Verbrauch durch permanentes Auffüllen abzudecken und zu verhindern dass es zum kritischen Absinken des Blutspiegels kommt, der die optimale Aktivierbarkeit der beteiligten Vitamin D abhängigen Prozesse beeinträchtigen könnte.

Es gibt keine Standard-Antworten bei der Analyse unerwarteter Ergebnisse Wir klären mögliche Ursachen in jedem Einzelfall mit dem Anwender ab

Der größte Einflussfaktor auf das Testergebnis im Verantwortungsbereich des Anwenders ist die optimale Probenahme und Vorbereitung.

Probenahme und Probenvorbereitung mit dem UniSampler

Durch den UniSampler mit der integrierten Probenkapillare und der unmittelbar nachfolgenden direkten Vermischung mit dem Probenpuffer in nur einem weiteren Schritt ist die Probenahme und Vorbereitung beim VHC Vitamin-D gegenüber der traditionellen Abarbeitung eines quantitativen 25-OH-Vitamin-D-Tests im Einsendelabor vergleichsweise sehr gut kontrollierbar und wenig störanfällig.

Die im Deckel des UniSampler eingebaute End-2-End Kapillare ermöglicht eine einfache Probenahme auch ohne spezielle Laborausstattung. Ihr Innenvolumen entspricht exakt der für die quantitative Messung erforderlichen Probenmenge.

Da sie voll transparent ist, lässt sich bereits bei der Probenahme am Finger meist gut erkennen, ob sie vollständig gefüllt ist und auch keine Luftblasen eingeschlossen wurden. Das führt mitunter dazu, dass Anwender sich in der Routine nicht die Zeit nehmen, die Kapillare, wie in unserem Schulungsmaterial beschrieben, stets nochmals genau aus der Nähe im Durchlicht zu betrachten bevor sie beim Zusammenbau des UniSamplers in den Probenpuffer eintaucht.

Das es jedoch nicht genügt darauf zu achten, ob die Kapillare luftblasenfrei gefüllt ist, um Messfehler durch bei der Probenahme auszuschließen ist nicht bewusst, denn

- wird die Kapillare nicht nur am Rand des Blutropfens angesetzt, sondern taucht in ihn ein, kann sich auch außen ein Blut-Film bilden.
- wird die Kapillare nicht schräg von oben sondern schräg von unten an den Tropfen angesetzt, kann unter Umständen ebenso Blut am oberen Ende austreten

Wenn die Kapillare nach der Probenahme stets, wie in unseren Schulungsunterlagen erklärt, nochmals aus der Nähe im Durchlicht betrachtet wird, kann beides sicher erkannt und ausgeschlossen werden. Erfolgt diese, im Prinzip einfach und schnell durchführbare, Kontrolle jedoch nicht ganz aus der Nähe, kann das Messergebnis, durch ein dabei leicht unbewusst übersehenes und zu großes Probenvolumen, ganz erheblich nach oben verschoben werden.

Um die Probenvorbereitung abzuschließen, muss die Probe vom Anwender vor Auftropfen auf die Testkassette vollständig aus der Kapillare entleert und mit Probenpuffer vermischt werden. Beim Zusammenstecken des UniSamplers taucht die Kapillare zwar in den Probenpuffer ein, entleert sich aber nicht selbstständig, weil ihre Saugkraft die Probe in der Kapillare zurückhält. Allein durch das zum Mischen übliche Schütteln durch schnelles, seitliches Hin und Her bewegen wird meist nur ein kleiner Teil der Probe in den Probenpuffer entlassen.

Da dies aber bereits genügt, um den Probenpuffer aufgrund der intensiven Eigenfärbung des Blutes deutlich rot anzufärben, kann fälschlicherweise beim Anwender der Eindruck entstehen, die Probe sei damit bereits ausreichend gemischt, wenn er eine Testung durchführt, ohne zuvor das Schulungsmaterial gelesen zu haben. Das kann dann zur Folge haben, dass trotz korrekter Probenahme letztlich nur ein Bruchteil des erforderlichen Probenvolumens auf die Testkassette aufgetragen wird und das Messergebnis extrem (und unglaublich) niedrig ausfällt.

In unserem Schulungsmaterial und dem Explainer-Video zum VHC Vitamin-D wird daher ausführlich erklärt, dass zum vollständigen Entleeren der Kapillare zusätzlich eine schnelle Schwungbewegung erforderlich ist, die eine ausreichende Zentrifugalkraft erzeugt, um die Probe aus der Kapillare zu entleeren. Ebenso wird dort erläutert wie die vollständige Vermischung abschließend durch Betrachten des UniSamplers im Durchlicht zuverlässig überprüft werden kann.

Es kommt sehr selten vor, dass der VHC-Reader grundsätzlich technisch defekt ist, ohne dass dies unmittelbar erkannt wird.

VHC-Reader

Der VHC-Reader ist im Prinzip ein nahezu wartungsfreies, robustes Gerät. Bei jedem Einschalten führt er einen Funktionstest durch und prüft sich selbst. Natürlich kann es, wie bei jedem technischen Gerät, im Betrieb auch spontan mitunter einen Defekt geben, der zu einem Kontaktfehler führt, was jedoch direkt erkennbar ist, weil der VHC-Reader sich spontan abschaltet, überhaupt nicht einschaltet oder die Fehlfunktion sich auf die Displayanzeige auswirkt.

Einige Male kam es vor, dass sich beim Ein- oder Ausstecken des DataReader-Kabels die Anschlussbuchse von der Platine gelöst hat. Auch dies war unmittelbar ersichtlich, entweder weil die Buchse komplett in VHC-Reader „verschwand“ oder die Stromversorgung über das Kabel nicht mehr funktionierte.

Einige wenige Male, hat sich durch mechanische Beanspruchung auch ein Kontakt im Taster gelöst, was ebenfalls unmittelbar auffiel, weil sich das Gerät nicht mehr einschalten ließ oder ein Wackelkontakt zu „Doppelklicks“ und dadurch unmittelbar ausgelösten Effekten im Display führte.

Bei einigen Geräten kam es nach längerem Betrieb zu einem technischen Defekt in der Displayanzeige. Auch in diesen Fällen, war der Defekt unmittelbar nach dem Einschalten anhand unvollständiger Anzeige der Statusmeldungen im Display erkennbar.

Unabhängig davon, wodurch diese Defekte verursacht wurden, wurden diese Geräte jeweils ersetzt.

Fehleranalyse durch unsere Hotline

Wenn unsere Hotline erst mehrere Tage nach der Messung mit dem Anwender in Kontakt ist, kann am Telefon der Ablauf oft nicht mehr in allen Details nachvollzogen werden. Ist zu diesem Zeitpunkt auch die zugehörige Testkassette bereits entsorgt, lässt sich auch nicht mehr prüfen, ob der Testablauf in der Kassette als technische Ursache für ein unerwartetes Messergebnis in Betracht kommt. Wir tauschen dann vorsorglich sowohl den VHC-Reader als auch die verbliebenen Testkassetten jeweils komplett aus, um alle Komponenten durch unseren Service im Zusammenspiel betrachten zu können. Zusätzlich gehen wir den gesamten Testablauf nochmals im Detail mit dem Anwender durch.

Wenn wir jedoch direkt mit den Anwendern in Kontakt sind, kann der Verlauf meist gemeinsam und ohne Einsendung des Gerätes nachvollzogen und die Ursache identifiziert werden. In vielen Fällen ist dann keine Einsendung des VHC-Readers notwendig, weil wir gemeinsam feststellen, dass

- Bei der Probenvorbereitung nicht sichergestellt und geprüft wurde, dass die Probe vollständig aus der Kapillare entleert und mit dem Probenpuffer vermischt wurde.
- versehentlich die Testkassette in falscher Orientierung in den Adapter eingelegt wurde.
- versehentlich die RFID-Karte mit der zu einem anderen LOT gehörigen vertauscht wurde.
- die Messung versehentlich im Sofort-Modus, statt im Timer-Modus gestartet und dies nicht bemerkt wurde.
- Das interne Zeit- und Datumsfunktion im VHC-Reader versehentlich soweit in die Zukunft verstellt wurde, dass beim Vergleich mit dem auf der RFID-Karte hinterlegten EXPIRY die Messung verweigert wurde, weil der Test aus Sicht des VHC-Readers bereits sein Verfallsdatum überschritten hatte.
- der VHC-Reader im Timer-Modus mit Knopfzellen betrieben wurde und das Batteriewarnsignal übersehen wurde. Werden die Knopfzellen dann vor der nächsten Messung nicht gewechselt, kann dies zum vorzeitigen Abbruch der Messung oder, durch verminderte Leuchtstärke der LEDs, bei der Messung führen.
- die Testkassette bei Betrachtung erkennen lässt, dass der Test nach Probenauftrag nicht vollständig abgelaufen ist oder die Kontrolllinie auf einen Fehler im Testablauf durch Feuchtigkeits- oder Temperaturschaden hinweist.
- Die Filterscheibe im Messfenster des VHC-Readers versehentlich mit dem Finger berührt und durch Schweiß und ggf. weitere Partikel getrübt oder verschmutzt war wodurch das Messergebnis verfälscht wurde.

Von Anfang an haben wir auch bei vermeidbaren, aber nicht unmittelbar erkannten eigenen Fehlerquellen, aus Kulanz die betroffenen Tests ersetzt, denn die Erfahrung hat gezeigt, dass unsere Anwender Fehlerquellen nachfolgend aktiv vermeiden bzw. unmittelbar erkennen und korrigieren und dies auch an ihre Kollegen bzw. Kolleginnen weitergeben.

Das Feedback unserer Anwender aus der Hotline hilft uns regelmäßig Verständnisfehler zu erkennen, unsere Schulungsmaterialien entsprechend zu optimieren oder unser FAQ im Internet gezielt mit Antworten auf typische Fragen zu ergänzen.

„Überschätzte“ Präzision der quantitativen 25-OH-Vitamin-D Diagnostik

Die quantitative Bestimmung von „25-OH-Vitamin-D“ ist ganz generell ein besonderer Laborparameter, der sich nur unter großem technischem Aufwand direkt quantifizieren lässt, der aufgrund der festgelegten maximalen Vergütungsätze im Routinebetrieb auch für ein Großlabor nicht wirtschaftlich ist. Die quantitative Messung erfolgt daher im Einsendelabor in der Regel, genau wie beim VHC Vitamin-D, indirekt über 25-OH-Vitamin-D spezifische Antikörper, die von jedem Hersteller speziell für seinen Test entwickelt werden. Vitamin D ist für eine spezifische Antikörpererkennung ein relativ kleines und daher kein ideales Zielmolekül, um einen Testablauf sicherzustellen, der so kontrolliert abläuft, dass die Präzision des Signals am Ende der Testung optimal im Einklang mit der technischen Genauigkeit der Messung und quantitativen Auswertung anhand der Eichkurve steht.

Methodenbedingte und technische Limitationen

Tatsächlich ist es ein bisher weitgehend „gut gehütetes“ Geheimnis der Labore, dass die quantitative Diagnostik von 25-OH-Vitamin-D mit Hilfe von Antikörpern generell methodenbedingte und technische Limitationen beinhaltet, die zu unvermeidlichen Schwankungen führen. Die (unkommentierte) quantitative Angabe des Messwertes in ng/ml - sogar noch bis auf ein Nachstelle hinter dem Komma - „gaukelt“ jedoch eine Präzision vor, die überhaupt nicht besteht. Für den Labormediziner ist dies nichts ungewöhnliches, denn die tatsächliche Präzision quantitativer immunologischer Tests ist bei vielen Parametern nur eingeschränkt gegeben, ohne dass dies in Verbindung mit der Qualität des Laborpersonals oder der technischen Ausstattung stünde, die regelmäßig in Ringversuchen überprüft wird.⁷

Beim Parameter 25-OH-Vitamin-D sind die (weitgehend nur) im Fachkreis der Laborärzte bekannten Schwankungen erheblich. Hinzu kommt, dass es auch grundsätzliche systemische Abweichungen zwischen Test Kits verschiedener Hersteller gibt, da es für Vitamin D keine weltweit verbindlichen Prüferen gibt. Zudem ist auch die Tatsache, dass bei Ringversuchen noch Abweichungen bis zu +/- 30% vom Zielwert erlaubt sind, damit dem Fachlabor das Testat erteilt wird, ist vielen Anwendern des VHC Vitamin-D nicht bekannt.



290 Vitamine 01 - Serum

25-OH CCF (Vit. D) (µg/l, N = 233)									
Kollektiv	Probe	Zielwert	Bewertungs- bereich		Teilnehmerkollektiv			Quote (%)	
					MW	VK	Anz.	Probe	ges.
Abbott	61	39.0	25.0	- 53.0	39.0	4.90	32	100	96.9
	62	23.9	15.3	- 32.5	23.9	5.27	32	96.9	
Chromsystems, Recipe	61	47.7	30.5	- 64.9	47.7	6.60	18	94.4	94.4
	62	28.9	18.5	- 39.3	28.9	7.65	18	94.4	
Biomerieux, Diasorin	61	34.5	22.1	- 46.9	34.5	9.39	65	100	100
	62	23.1	14.8	- 31.4	23.1	8.57	65	100	
EuroImmun	61	29.6	18.9	- 40.3	29.6	18.7	10	100	100
	62	21.3	13.6	- 29.0	21.3	16.2	10	100	
Bayer Health (Siemens)	61	35.7	22.8	- 48.6	35.7	10.2	8	100	87.5
	62	26.6	17.0	- 36.2	26.6	20.8	8	87.5	
Roche	61	35.5	22.7	- 48.3	35.5	10.5	69	97.1	97.1
	62	24.2	15.5	- 32.9	24.2	9.42	69	100	
andere	61	36.3	23.2	- 49.4	36.3	23.3	31	83.9	80.6
	62	24.1	15.4	- 32.8	24.1	20.5	31	90.3	

Bestehensquote: 95,3%

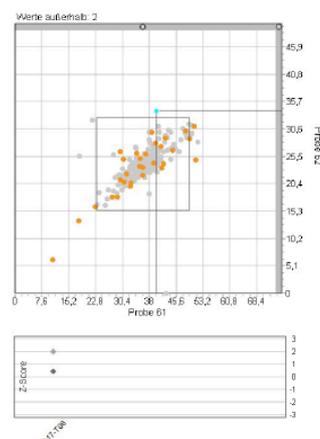


Abb.1 Ringversuch Vitamin D Instand e.V. - Tabelle mit der Einteilung der Ringversuchsteilnehmer nach Hersteller des jeweils verwendeten Test Kits bzw. Automaten. Zielwerte und Bewertungsbereiche werden getrennt nach Gruppen ermittelt.

⁷ Alteri et. al. Vitamin D testing: advantages and limits of the current assays. Europ- J of Clin Nutr (2020) 74:231-247

Um zu berücksichtigen, dass es grundsätzlich auch systemisch bedingte Abweichungen zwischen den Kits und Geräten unterschiedlicher Hersteller gibt sind die in Ringversuchen erwarteten Zielwerte und tolerierten Abweichungen darüber hinaus auch nicht für alle Teilnehmer identisch. Vielmehr erfolgt die Bewertung getrennt in mehreren Gruppen, die jeweils nur Teilnehmer umfassen, die das Test Kit bzw. den Vollautomaten desselben Herstellers für die 25-OH-Quantifizierung verwenden, diese grundsätzlichen, systemisch bedingte Abweichungen nicht zusätzlich ins Gewicht fallen. Für jede dieser Gruppen wird dann getrennt der Mittelwert aller eingesendeten Testergebnisse ermittelt, der dann nur für dies Gruppe als Zielwert gilt, von dem man dann jeweils wieder um +/- 30% abweichen darf.

Wenn Sie dann ein gegenüber dem VHC Vitamin-D Test aus dem Labor abweichendes Ergebnis erhalten und unsere Hotline kontaktieren, weil Sie spontan am eigenen Messergebnis zweifeln, sind sie meist verblüfft, dann aber auch erleichtert, nachdem wir Ihnen die Hintergründe erklärt haben. Sehr häufig stellt sich dabei am Ende heraus, dass ihre prozentuale Abweichung, gegenüber den Kriterien der Ringversuche, tatsächlich im eher niedrigen Bereich liegt und bedeutet, dass sie mit dem VHC Vitamin-D (mindestens) genauso zuverlässig arbeiten und quantitativ messen, wie das Vergleichslabor.

Eichkurve des VHC Vitamin-D wird mit nach dem Goldstandard geprüften Kontrollseren eingestellt

Die Eichkurve für den VHC Vitamin-D wird mit Kontrollseren, die nach dem Goldstandard für die quantitative 25-OH-Vitamin-D Bestimmung (LC-MS-MS) vorgemessen sind eingestellt und für jede Produktionscharge überprüft. Im DEQAS (Vitamin D External Quality Assessment Scheme), einem speziellen internationalen Ringversuch, der in London (England) von einer Organisation organisiert wird, die sich für eine objektive Vergleichbarkeit und Standardisierung der Vitamin D Quantifizierung einsetzt, werden die Konzentrationen der zu messenden Prüfsereen mit der LC-MS-MS Methode vorbestimmt. Diese Messung gilt dann als einheitlicher Maßstab für die Bewertung aller teilnehmenden Testverfahren im Vergleich zueinander.⁸

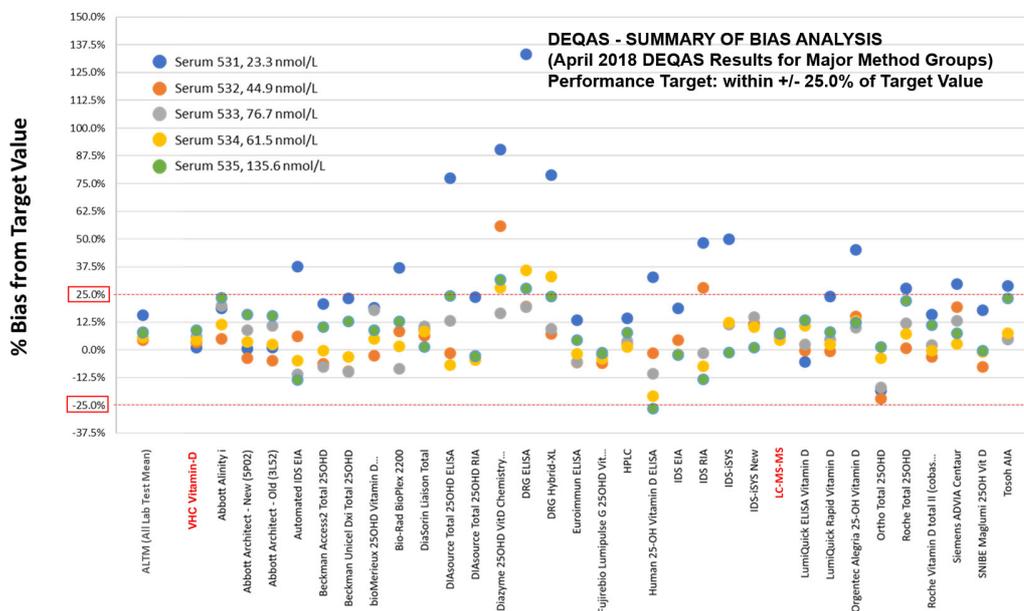


Abb. 2: DEQAS Ringversuch. - Vergleich der Abweichungen verschiedener Hersteller quantitativer 25-OH-Vitamin-D Test Kits bei der Quantifizierung verblindet zugesendeter Serumproben die nach der Goldstandard-Methode LC-MS-MS vorgemessen wurden.

⁸ DEQAS: <http://www.deqas.org>

Beim DEQUAS soll ein möglichst objektiver Vergleich gemacht werden. Es wird daher weder ein Mittelwert aus allen Messungen als Zielwert verwendet, noch werden methodenspezifische Abweichungen gesondert berücksichtigt. Nur wenn das Messergebnis maximal um +/- 25% von der vom DEQAS vorgegebenen LC-MS-MS Quantifizierung abweicht, wird das Testat erteilt.

Am DEQAS haben wir mit dem VHC Vitamin-D Test erfolgreich teilgenommen (s. Abb. 2). Dabei lagen wir mit den Messergebnissen teilweise wesentlich näher am Zielwert nach der Goldstandardmethode, als die Tests bzw. Vollautomaten anderer namhafter Diagnostikfirmen.

Anwendung der Eichkurve oberhalb des durch Kontrollseren abgesicherten Referenzbereiches.

Eine Reihe unserer Anwender nutzt den VHC Vitamin-D, um den 25-OH-Vitamin-D Blutspiegel gezielt weit über den bei vielen Meinungsbildnern allgemein als ausreichend für eine gute, präventive Versorgung vertretenen Konzentrationsbereich von 40-60 ng/ml anzuheben. Das geschieht z.B. in einigen onkologischen Praxen zur Therapieunterstützung Ihrer Patienten, bis in den Bereich von 80-100 ng/ml und ebenso von Sportärzten, zur Leistungssteigerung oder Förderung der Regeneration. Insbesondere unsere zahnmedizinischen Anwender aus dem Bereich der Implantologie heben 25-OH-Vitamin-D Blutspiegel mit Hilfe des VHC Vitamin-D individuell auf 80 ng/ml oder darüber an, bereits präventiv im Vorfeld geplanter Operationen, um Komplikationen zu minimieren und nachfolgend, um die Abheilung, Knochenregeneration oder die Integration der Implantate zu optimieren und zu fördern.

Das ist mit dem VHC Vitamin-D auch möglich, da unsere Eichkurve einen Referenzbereich von 5-100 ng/ml abdeckt und dieser für jede Produktionscharge mit Referenzseren eingestellt und geprüft wird, die nach der Goldstandardmethode (LC-MS-MS) maximal präzise vorquantifiziert sind.

Wenn in diesen hohen Konzentrationsbereichen Vergleichsmessungen mit externen Labortests durchgeführt werden, die stark vom VHC Vitamin-D Messergebnis nach oben abweichen, insbesondere wenn diese Vergleichstestung im Ergebnis nicht im Einklang mit der Erwartung aufgrund der tatsächlichen Höhe der durchgeführten Supplementierung stehen, sollte stets auch der Referenzbereich der Labormethode überprüft werden.

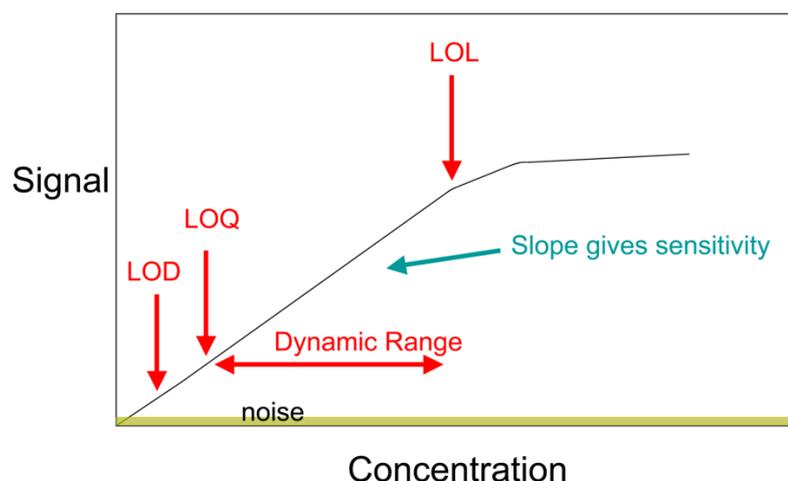


Abb. 3 Beispiel für eine Kalibrationskurve mit Limit of Detection (LOD), Limit of Quantification (LOQ), dem dynamischen Bereich auf den sie durch Kontrollseren angepasst ist und dem Limit of Linearity (LOL), der den Referenzbereich nach oben begrenzt, weil die Kurve außerhalb empfindlich auf kleinste Schwankungen reagiert.

Wenn die Eichkurve des Labors für den von ihm verwendeten Test über ihren tatsächlichen Referenzbereich hinaus angewendet wird, der seitens des Labors durch die ihm zur Verfügung stehenden Prüferen tatsächlich noch zuverlässig abgedeckt wird kann, insbesondere in höheren Konzentrationsbereichen, die Quantifizierung sehr schnell extrem unpräzise werden und bereits sehr kleine Signalveränderungen extreme Auswirkungen auf das Messergebnis haben.

Der VHC-Reader kann rein messtechnisch auch Signale oberhalb der oberen Nachweisgrenze von 100 ng/ml auflösen, doch wir haben festgestellt, dass es nicht ausreichend Prüferen gibt, die nach dem Goldstandard vorquantifiziert sind, und dauerhaft verfügbar wären um die Eichkurve entsprechend noch wesentlich über diese Obergrenze hinaus für jede Charge zuverlässig anpassen zu können. Um aktiv zu verhindern, dass der VHC-Reader versehentlich Signalstärken auch oberhalb des für das jeweilige LOT geprüften Referenzbereiches quantifiziert, ist die RFID-Karte so programmiert, dass die Eichkurve oberhalb dieser Grenze nicht mehr angewendet wird.

Die Verfügbarkeit von hochwertigen Prüferen in hohen Konzentrationsbereichen, insbesondere deutlich oberhalb von 100 ng/ml dürfte auch für Einsendelabore, die die Eichkurven für ihre Tests, anders als beim VHC Vitamin-D, auch intern laufend prüfen und ggf. anpassen müssen, weil bei ihnen der Testhersteller nur bedingten Einfluss auf den kontrollierten Ablauf hat, recht limitiert sein.

Die Obergrenze des Referenzbereich eines Routine-Einsendelabors für die 25-OH-Vitamin-D Bestimmung kann sogar durchaus deutlich niedriger sein als beim VHC Vitamin-D und nicht bei 100 ng/ml sondern nur bei 80 ng/ml oder auch darunter liegen und sollte daher immer überprüft und explizit nachgefragt werden, falls es zu unerwarteten größeren Abweichungen kommt.

25-OH-Vitamin-D als Biomarker für die Versorgung des Körpers mit Vitamin D

Viele unserer Anwender werden durch den VHC Vitamin-D erstmals in die Lage versetzt, zum Thema Vitamin-D nicht nur allgemeine Empfehlungen weiterzugeben zu können, sondern ganz individuell und kompetent zu beraten. Sie können basierend auf dem Messergebnis gezielte Empfehlungen zur Supplementierung geben, um auch größere Versorgungslücken in kurzer Zeit auszugleichen. Der VHC Vitamin-D ist auch dazu geeignet, die Erfolge zu kontrollieren und nachfolgend die individuell geeignete Erhaltungsdosis zu optimieren und ggf. anzupassen.

Im Gegensatz zum Einsendelabor, stehen Sie direkt mit dem jeweiligen Menschen in Kontakt, beraten und betreuen ihn persönlich. Das macht sie viel sensibler als das Labor, ein Testergebnis spontan zu hinterfragen, obwohl die Testung an sich einwandfrei abgelaufen ist und fehlerfrei quantifiziert werden konnte. Sie erkennen unmittelbar, wenn ein „scheinbar fehlerfreies“ Messergebnis nicht der Erwartung entspricht, da sie die betreffende Person kennen und unmittelbar nach Testdurchführung persönlich beraten. Das ist eine völlig andere Situation als bei der Testung im Einsendelabor, da es zwischen Probenahme, Testung und Beratung keinen zeitlichen Verzug gibt. Daher ist es für sie besonders wichtig, die tatsächliche Präzision der Messung des Vitamin-D-Blutspiegels im Hinblick auf die Bewertung relativieren und ggf. auch gegenüber dem Kunden oder Patienten erklären können.

Die 25-OH-Vitamin-D Konzentration ist vermutlich dynamischer als allgemein bekannt.

Gänzlich unberechtigt bleibt bisher in der Diagnostik, insbesondere bei der Bewertung von Kontrollmessungen, dass die 25-OH-Vitamin-D Konzentration im Blut kein stabiler Marker ist, der sich nur allmählich verändert. Es gibt Hinweise, dass er auch im Tagesverlauf ganz natürlich, dynamischen Schwankungen unterliegen könnte. Diese lagen in ersten publizierten Fallbeispielen im Bereich von etwa 20%. Ob es, wie bei vielen Hormonen, auch charakteristische Tagesprofile gibt, an denen man sich zukünftig für die Probenahme zur Diagnostik orientieren könnte, ist jedoch nicht geklärt.

Formeln zum individuellen Ausgleich einer Versorgungslücke sind sichere aber nur erste Richtwerte.

Wir haben gelernt, dass ein VHC Vitamin-D Testergebnis unseren Anwendern mitunter vermutlich auch deswegen unerklärlich erscheint, weil 25-OH-Vitamin-D zwar grundsätzlich ein sehr hilfreicher Biomarker für die Bewertung der Gesamtversorgung mit Vitamin D ist, um z.B. Versorgungslücken individuell zu erkennen und gezielt auszugleichen, aber übersehen wird, dass die Formeln zur individuellen Berechnung der erforderlichen Dauer und Dosierung der Vitamin-D3-Supplementierung zur gezielten Anpassung des 25-OH-Blutspiegels auf einem vereinfachten, im wesentlichen erfahrungsbedingten generellen Modell beruhen. Das Modell stellt sicher, dass die insgesamt durch Supplementierung zugeführte Menge D3 in der Auffüllphase nicht zu einem Blutspiegel führen kann, der „über das Ziel hinaus“ schießt. Es gibt aber individuell eine Vielzahl von Einflussfaktoren, die dazu führen können, dass die Effekte auf den Blutspiegel mitunter erheblich niedriger ausfallen können als erwartet.

Meinungsbildner kümmern sich zu wenig um die Details des Biomarkers 25-OH-Vitamin-D.

Die meisten Fachbücher und Vorträge zur Bedeutung von Vitamin D, seines Stoffwechsels und seinen vielfältigen Effekten behandeln das (komplexe) Themenfeld praxisorientiert aus ärztlicher, bzw. therapeutischer Sicht.

Das Expertenwissen dieser Meinungsbildner beruht dabei meist auf eigenen, im wesentlichen erfahrungsmedizinischen Erkenntnissen, Ihre Beobachtung, dass die Vitamin D vermittelten Effekte offenbar in Zusammenhang mit der Konzentration von 25-OH-Vitamin-D im Blut stehen und durch Supplementierung gezielt beeinflusst werden können ist inzwischen auch in einer stetig steigenden Zahl von Publikationen statistisch nachgewiesen. Das gilt ebenso für die Rolle von Vitamin D und seiner ausreichenden Verfügbarkeit für die Aktivierung und Steuerung hunderter Gene und vieler zentraler Prozesse in unserem Körper.

Das mittlerweile von diesen allgemein akzeptieren Meinungsbildnern zusammengetragene, erfahrungsbasierte Wissen ist sehr beeindruckend und umfangreich. Ihre Bücher und Vorträge richten sich Fachgruppen übergreifend an alle Gesundheits-Profis, die sich in das Thema Vitamin D einarbeiten. Auch für unsere professionellen Anwender des VHC Vitamin-D bilden sie oft eine ganz wesentliche Grundlage und Orientierungshilfe, wenn sie sich tiefer mit der Thematik beschäftigen.

Die Vitamin-D-Diagnostik selbst wird hier allerdings leider bisher nicht wirklich im Detail behandelt, zumindest aber angeregt, den Vitamin-D-Status nicht quantitativ am konkreten Messergebnis, sondern besser semi-quantitativ nach Klassen zu bewerten, die jeweils einen größeren Konzentrationsbereich abdecken, so wie wir das ebenfalls grundsätzlich vorschlagen.

Tatsächliche Genauigkeit und Aussagekraft der quantitativen Diagnostik werden überschätzt

Wenn es um die gezielte Anpassung des Vitamin-D-Spiegels geht, wird durch die Formeln und spezielle Internet-Formulare (Vitamin-D-Rechner) zur detaillierten Berechnung der Dosierung und Dauer der zu empfehlenden Auffüllphase und nachfolgenden Erhaltungsdosis immer davon ausgegangen, dass der quantitative Messwert eine zuverlässige Grundlage ist, um daraus individuell eine Supplementierung zu ermitteln, mit der ein neuer Zielwert quantitativ bis auf +/- 1 ng/ml erreicht werden kann.

Das dabei weder die Genauigkeit der Diagnostik von 25-OH-Vitamin-D als Ausgangswert für die Formel noch zur Kontrolle des erreichten Zielwertes eine derartig präzise Berechnung erlauben, wird jedoch nicht erwähnt. Ebenso wenig wird dort auf die vielfältigen weiteren individuellen Einflussfaktoren eingegangen, die noch wesentlich stärkeren Einfluss haben können als die Präzision der Diagnostik. An anderer Stelle werden sie zwar grundsätzlich erwähnt, aber kein direkter Zusammenhang dargestellt.

Diese Formeln sind grundsätzlich sinnvoll, um auf Basis des VHC Vitamin-D Tests individuell zu beraten, eine sichere Empfehlung zur geeigneten Supplementierung zu geben, um in der Regel einen Blutspiegel im Konzentrationsbereich der semiquantitativen Klasseneinteilung zur Bewertung der Vitamin-D-Versorgung zu erreichen, in dem sich auch der in der Formel eingesetzte „Zielwert“ befindet.

Da die Laborärzte verständlicherweise selbst keine Motivation haben, über Ihren Kreis hinaus, die tatsächlich erreichbare Präzision einer quantitativen 25-OH-Vitamin-D Bestimmung nur selten relativieren und aktiv nach aussen kommunizieren, ist dies vermutlich selbst den meisten Meinungsbildnern nicht bewusst und daher auch kein Thema in ihren Vorträgen und Büchern.

Das viele retrospektiven Studien statistisch zwar oft grundsätzlich gut mit der weitgehend übereinstimmenden Erfahrung der Meinungsbildner korrelieren aber bisher nur selten so signifikant sind, um jeden Zweifel auszuräumen, wird meist dadurch erklärt, dass die Supplementierung nicht individuell ausreichend angepasst worden wäre, um vergleichbar hohe Blutspiegel wie bei den selbst betreuten Fällen zu erreichen, unterhalb derer die Vitamin D abhängigen Prozesse womöglich nicht oder nicht ausreichend aktiviert seien.

Es könnte aber auch vermutet werden, dass eine ausreichende Signifikanz nur deshalb nicht erreicht nachweisbar war, weil die Labordiagnostik selbst nicht als kritischer Faktor erkannt und berücksichtigt wird. Es wäre durchaus denkbar sicher möglich, dass durch Berücksichtigung der systematisch bedingten, konstanten Abweichungen zwischen Test Kits unterschiedlicher Hersteller bei manchen dieser Studien aus einer knapp verfehlten eine ausreichende Signifikanz werden könnte.

Anwender des VHC Vitamin-D Tests stellen wichtige Fragen

Nachdem wir feststellen, dass selbst führende Meinungsbildner, die sich seit vielen Jahren mit dem Biomarker 25-OH-Vitamin-D beschäftigen, keine oder nur unzureichende Kenntnisse über die oben angeführten und weitere Einflussfaktoren im Zusammenhang seiner quantitativen Diagnostik und ihrer Aussagekraft haben, ist es nicht weiter verwunderlich, dass es dazu von unseren Anwendern immer wieder Fragen gibt.

Da unsere Anwender mit Hilfe des VHC Vitamin-D in der Lage sind, Testung und Beratung „aus einer Hand“ durchführen, dann oft auch direkt Vitamin-D3 und weitere Supplemente verkaufen und ihre Kunden/Patienten ggf. auch nachtesten und langfristig betreuen, sind sie unausweichlich „früher oder später“ mit scheinbaren Ungereimtheiten konfrontiert, die bisher nicht allgemein thematisiert werden.

Das diese Ungereimtheiten auftreten, liegt aus unserer Sicht ganz generell an einem (noch) vereinfachten Modell für die Zusammenhänge des Biomarkers 25-OH-Vitamin-D mit der tatsächlichen Vitamin-D-Gesamtversorgung des Körpers. Und vermutlich ebenso, an einem fehlenden Bewusstsein für die tatsächlich realistisch technisch und methodisch erreichbare Präzision und Vergleichbarkeit quantitativer Labormessungen.

Auch wenn man die Präzision der quantitativen Vitamin-D-Diagnostik aus unserer Sicht relativieren muss, wenn man sich der Dynamik des 25-OH-Vitamin-D-Blutspiegel allgemein bewusst wird, ist sie unverändert der Schlüssel, um eine individuelle Beratung überhaupt erst zu ermöglichen, Vitamin-D-Versorgungs-Defizite und Ihre Dimension individuell zu erkennen und ohne Risiko sinnvoll auszugleichen, den Erfolg zu kontrollieren und nachfolgend die erforderliche, individuell oft unterschiedliche, Erhaltungsdosierung zu optimieren.

Bei ordnungsgemäßer, kontrollierter Durchführung ist der VHC Vitamin-D aus unserer Sicht ebenso zuverlässig wie eine externe Labortestung. Es gibt sowohl beim VHC Vitamin-D als auch bei jedem extern durchgeführten Labortest methodisch bedingte Schwankungen in vergleichbarem Umfang. Auch eine externe Labortestung kann im Einzelfall fehlerhafte Ergebnisse liefern, was dem Einsendelabor allerdings nur selten auffällt, solange das Testergebnis innerhalb des Referenzbereiches der Methode bleibt und kein grundsätzlicher Fehler bei der Durchführung und Messung auftritt, da in der Regel kein direkter Bezug zur getesteten Person besteht.

Berlin, im Februar 2020



Dr. rer.nat. Lars von Olleschik-Elbheim
Geschäftsführer Jungbrunnen – Fountain of Youth GmbH