

Vitamin-D-Bolus-Gaben

«Zurich Disability Prevention Trial» auf dem Prüfstand

Bezogen auf neuere Studien zu Vitamin D und Sturzrisiko bei Senioren und Seniorinnen mit Vitamin-D-Mangel zeichnet sich ein therapeutischer Bereich von Vitamin D ab. Während die heute empfohlenen 800 IU Vitamin D pro Tag oder monatlich 24 000 IU Vitamin D das Sturzrisiko senken, begünstigen sehr hohe tägliche Vitamin-D-Gaben von 4000 – 4800 IU oder Bolusgaben von 60 000 IU/Monat oder jährlich 300 000 – 500 000 IU Vitamin D das Sturzrisiko. Prof. Heike Bischoff-Ferrari äussert sich zum «Zurich Disability Prevention Trial».

An der Studie¹ nahmen 200 Personen teil, die in den zwölf Monaten vor Studienbeginn mindestens einmal gestürzt, mindestens 70 Jahre alt waren und selbstständig zu Hause lebten. Die Studienteilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip 3 Behandlungsgruppen zugeordnet.

- **Referenz-Gruppe** erhielt einmal pro Monat die Standarddosis von 24 000 IE Vitamin D
- **Aktiv-Gruppe 1** erhielt einmal pro Monat 60 000 IE Vitamin D
- **Aktiv-Gruppe 2** erhielt einmal pro Monat 24 000 IE Vitamin D plus 300 Mikrogramm Calcifediol (Lebermetabolit von Vitamin D).

Untersucht wurde, inwieweit die höheren Monatsdosierungen eine verbesserte Wirkung verglichen zur Referenzgruppe (24 000 IE/Monat

Vitamin D=800 IE/Tag) zeigen. Dies bezogen auf die Beinfunktion und das Sturzrisiko. Die Studiendauer betrug zwölf Monate. Die Beinfunktion wurde zu Beginn und nach sechs und zwölf Monaten gemessen. Das Sturzrisiko wurde in monatlichen Telefonaten erfasst. Ausserdem wurde die Muskelmasse und es wurden verschiedene Blutwerte des Kalzium-Stoffwechsels und Parathormon erfasst.

Resultate

Zu Beginn der Studie lag das Durchschnittsalter der Teilnehmerinnen und Teilnehmer bei 78 Jahren. 58% der Studienteilnehmer hatten bei Studienbeginn einen Vitamin-D-Mangel mit 25-Hydroxyvitamin D Blutwerten unter 20 ng/ml [ABB. 1].

25-Hydroxyvitamin D Blutwerte über 12 Monate: Bei Studienbeginn, hatten 58% der Studienteilnehmenden einen Vitamin-D-Mangel (25(OH)D < 20 ng/ml). Unter der zwölfmonatigen Studiendauer wurde der Vitamin-D-Mangel in allen drei Gruppen behoben. Die hochdosierten Gruppen erreichten nach sechs und zwölf Monaten signifikant höhere 25(OH)D Blut-Werte.

Beinfunktion über 12 Monate: Bezüglich Beinfunktion zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Nur in der Referenz-Gruppe mit 24 000 IE/Monat zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Beinfunktion über die Zeit.

Sturzrisiko über 12 Monate: Bei Studienbeginn waren alle 200 Studienteilnehmenden im Vorjahr gestürzt. Unter der zwölfmonatigen Studiendauer stürzten 61% (121 von 200), davon

- 48% in der Referenz-Gruppe mit 24 000 IU Vitamin D pro Monat,
- 67% in der Gruppe mit 60 000 IU Vitamin D pro Monat, und
- 66% in der Gruppe mit 24 000 IU Vitamin D plus Calcifediol pro Monat.

Insgesamt zeigte sich bezogen auf das Sturzrisiko ein signifikant höheres Sturzrisiko in den beiden hochdosierten Monatsgruppen verglichen zur Referenz-Gruppe mit 24 000 IE Vitamin D/Monat (konsistentes Muster bezogen auf die Anzahl Stürze).

Da im Vorjahr alle Studienteilnehmenden mindestens einmal gestürzt waren, kann ein Vorteil bezüglich Sturzreduktion in der Referenz-Gruppe mit 24 000 IU pro Monat als sehr wahrscheinlich angenommen werden, auch



Autorin | Prof. Dr. med. Heike A. Bischoff-Ferrari, DrPH

Direktorin, Klinik für Geriatrie,
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
Heike.Bischoff@usz.ch

ohne eine formelle Placebogruppe im Vergleich. Dies wird weiter gestützt durch die signifikante Verbesserung der Beinfunktion in der 24 000 IE Vitamin D / Monat Referenz-Gruppe.

Weiter wurde geprüft, in wieweit das Sturzrisiko vom erreichten 25-Hydroxyvitamin D Blutspiegel abhängt. Es zeigte sich ein übereinstimmendes Muster:

Studienteilnehmer, die einen Vitamin-D-Blutspiegel im unteren Blutspiegel-Quartil (25-Hydroxyvitamin D: 21–30 ng/ml) erreichten, erlitten die wenigsten Stürze.

Dagegen zeigten Studienteilnehmer, die das höchste Blutspiegel-Quartil (25-Hydroxyvitamin D >45 ng/ml) erreichten das höchste Sturzrisiko.

Zudem zeigte sich, dass der «ideale» Blutspiegelbereich mit dem geringsten Sturzrisiko (21–30 ng/ml) von den meisten Studienteilnehmenden in der Referenz-Gruppe mit 24 000 IE / Monat erreicht wurde und niemand aus dieser Gruppe den gefährlichen Blutspiegelbereich von über 45 ng/ml erreichte. Hingegen überschossen viele Studienteilnehmende in den zwei hohen Monatsdosisgruppen den idealen Blutspiegelbereich von 21–30 ng/ml und erreichten mehrfach den gefährlichen Blutspiegelbereich über 45 ng/ml.

Ist zu viel Vitamin D nun schädlich für das Sturzrisiko?

Das *Zurich Disability Prevention Trial* (ZDPT) zeigt, dass bei Senioren, die schon einmal gestürzt sind, eine hohe monatliche Vitamin-D-Dosis von 60 000 IU gegenüber einer Referenz-Monats-Dosis von 24 000 IU / Monat (entspricht 800 IU / Tag) keinen Vorteil bringt, sondern das Sturzrisiko erhöht. Tatsächlich zeigten die Studienteilnehmenden in der Referenz-Monatsdosis mit 24 000 IU die beste Verbesserung in der Beinfunktion und hatten das geringste Sturzrisiko. Der ZDPT liefert zudem einen wichtigen Hinweis, welcher Vitamin-D-Blutspiegel (25-Hydroxyvitamin D) bezüglich Sturzprophylaxe am besten ist – nämlich 21–30 ng/ml. Das Ergebnis deckt sich mit der Empfehlung des Bundesamtes für Gesundheit von 2012, das für Personen ab 60 Jahren die tägliche Einnahme von 800 IE Vitamin D (entspricht 24 000 IE im Monat) empfiehlt.² Hingegen waren die zwei hohen monatlichen Dosierungen und ein erreichter 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel von über 45 ng/ml mit einem erhöhten Sturzrisiko verbunden.

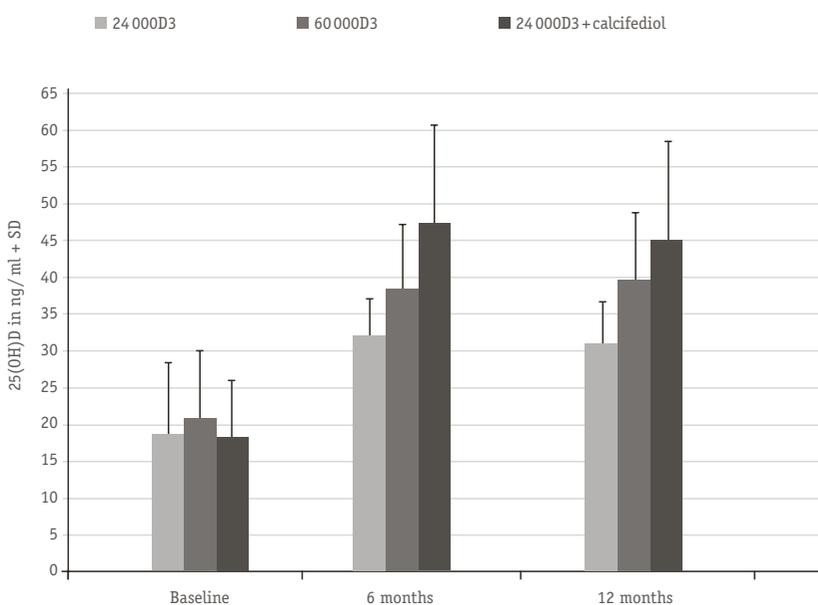
Eine kürzlich erschienene Sekundär-Analyse³ des 2012 publizierten Multi-Dosierungs-Vitamin D Trials von C. Gallagher⁴ unterstützt die Resultate des ZDPT. Auch hier

zeigte sich, dass eine höhere Dosierung (4000–4800 IU Vitamin D / Tag) oder ein hoher erreichter 25-Hydroxyvitamin-D-Blutspiegel von über 45 ng/ml mit einem erhöhten Sturzrisiko verbunden war. Im Gegensatz zu den Teilnehmenden des ZDPT waren die Teilnehmerinnen der Gallagher / Smith Studie im mittleren Alter 66-jährig und nicht aufgrund eines Sturzereignisses eingeschlossen worden.³

Was genau sind die Gründe für vermehrte Stürze mit hohen Vitamin-D-Bolusgaben?

Warum Senioren des ZDPT mit der hohen Monatsdosis mehr gestürzt sind, bleibt unklar. Eine Hypothese ist, dass die physische Aktivität unter dem hohen Bolus möglicherweise zu schnell zunahm und damit mehr Möglichkeiten geschaffen wurden, aktiv zu sein und damit zu stürzen. Diese Hypothese konnte allerdings anhand der vorhandenen Daten nicht belegt werden. Alternativ ist ein hoher Vitamin-D-Bolus verglichen zur höheren täglichen Gabe von Vitamin D möglicherweise ungünstig. Dieses Signal wurde in einer Vorstudie von Sanders aus Australien gegeben. In der Sanders-Studie⁵ führte ein jährlicher oraler Bolus mit 500 000 IE Vitamin D zu einer Zunahme des Sturz- und Knochenbruchrisikos bei Senioren mit erhöhtem Hüftbruchrisiko. Eine kürzlich erschienene grosse Studie von Scragg und Kollegen untersuchte einen monatlichen Bolus von 100 000 IE Vitamin D und konnte trotz vielversprechender mechanistischer Vorstudien keinen Benefit bezüglich Risikosenkung der Herz-Kreislauf-Erkrankungen nachweisen.⁶ Die Autoren diskutierten, dass möglicherweise ein Benefit verpasst wurde, weil Bolusgaben weniger effektiv sind als tägliche Vitamin-D-Gaben. Dieses Argument bezieht sich auf neuere Daten, dass Vitamin D gegenüber 25-Hydroxyvitamin D schneller in Zellen aufgenommen werden kann, aber nur eine kurze Halbwertszeit von wenigen Tagen hat.^{7,8} Eine weitere Hypothese ist, dass es möglicherweise auch für Vitamin D ein «zu niedrig» (Mangel) und ein «zu hoch» gibt (>45 ng/ml). Dazwischen gibt es einen therapeutischen Bereich.

[ABB.1] Absolute Blutspiegel 25-Hydroxyvitamin D Werte im Verlauf



Hatten die hohen Monatsdosierungen eine toxische Wirkung?

Im ZDPT zeigte sich bezüglich Knochenstoffwechsel in keiner Therapiegruppe eine toxische Wirkung: Serum-Kalzium-Spiegel, Serum-Phosphat-Spiegel, Serum-Kreatinin-Spiegel und Serum-Parathormon-Spiegel unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Therapiegruppen. Bezüglich Muskelgesundheit zeigte sich in keiner Therapiegruppe eine toxische Wirkung auf Muskeltests oder Muskelmasse.

Wie weiter in der Klinik?

Bezüglich monatlicher Vitamin-D-Gabe belegt der ZDPT die Wirksamkeit und Effektivität der monatlichen Referenz-Dosierung von 24000 IE Vitamin D bezüglich Korrektur des Vitamin-D-Mangels, Verbesserung der Bein- funktion und Senkung des Sturzrisikos.

Die Studie konnte zudem erstmals zeigen, dass bei Senioren, die schon einmal gestürzt sind, eine höhere monatliche Vitamin-D-Dosis verglichen zur Referenz-Dosis von 24000 IE/Monat keinen Vorteil bezüglich Knochenstoffwechsel bringt und das Sturz-Risiko erhöht. In der Klinik empfiehlt sich daher die Gabe von 24000 IE Vitamin D im Monat als sichere und effektive Therapie-Massnahme im Bolus-Konzept.

Für die Vitamin-D-Mangelkorrektur ist wichtig festzuhalten, dass 58% der Teilnehmenden zu Beginn der Untersuchung einen Vitamin-D-Mangel hatten. Die Korrektur des

Vitamin-D-Mangels gelang in allen Therapiegruppen, wobei die 24000 IE Vitamin-D-Monatsdosis am sichersten und erfolgreichsten Studienteilnehmenden in den idealen Therapiebereich zwischen 21 und 30 ng/ml (52,5 – 75 nmol/l) korrigierte. In der 24000 IE Monatsgruppe erreichte zudem kein Studienteilnehmer und keine Teilnehmerin den gefährlichen Blutwertbereich von über 45 ng/ml (>112,5 nmol/l).

Bezüglich täglicher Vitamin-D-Dosierung besteht eine hohe Evidenz bezogen auf die heutige Empfehlung von 800 IU Vitamin D am Tag.^{9,10} Die kürzlich erschienene Sekundär-analyse des Multi-Dosierungs-Vitamin D Trials von Gallager/Smith weist darauf hin, dass es auch auf der täglichen Dosierungsebene und bezogen auf das Sturzrisiko eine zu hohe Dosierung (4000 – 4800 IE/Tag) gibt.³

Bezüglich hoher täglicher und hoher monatlicher Dosierungen scheint ein erreichter 25(OH)D Zielwert von 21 – 30 ng/ml¹ (monatlich 24000 IE) oder 32 – 38 ng/ml³ (täglich 1600 – 3200 IE) mit dem niedrigsten Sturzrisiko verbunden zu sein. Hingegen korreliert ein erreichter 25-Hydroxyvitamin-D-Blutspiegel von über 45 ng/ml wohl mit einem deutlich erhöhten Sturzrisiko.^{1,3}

Bibliografie

- ¹ Bischoff-Ferrari HA, et al.: Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2016; 176:175 – 183.
- ² Bischoff Ferrari HA: Vitamin D Summary Report BAG. <http://www.blvadmin.ch/themen/04679/05108/05869/indexhtml> 2012.
- ³ Smith LM, Gallagher JC, Suiter C: Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 317 – 322.
- ⁴ Gallagher JC, et al.: Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 425 – 437.
- ⁵ Sanders KM, et al.: Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1815 – 1822.
- ⁶ Scragg R, et al.: Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 608 – 616.
- ⁷ Hollis BW, Wagner CL: Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4619 – 4628.
- ⁸ Heaney RP, Armas LA: Quantifying the vitamin D economy. *Nutrition reviews* 2015; 73: 51 – 67.
- ⁹ Bischoff-Ferrari HA, et al.: Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
- ¹⁰ Bischoff-Ferrari HA: Relevance of vitamin D in fall prevention. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement* 2017; 15: E1 – E7.