



## Update Vitamin D

-- Hausarztsymposium Geriatrie – Alterstraumatologie 27.10.2016

## Neue Studie zur Monatsdosierung von Vitamin D

### Kommentar von Prof. Dr. med. Heike A. Bischoff-Ferrari, DrPH

Direktorin, Klinik für Geriatrie, UniversitätsSpital Zürich

Lehrstuhl Geriatrie und Altersforschung, Universität Zürich

Direktorin, Zentrum Alter und Mobilität, UniversitätsSpital Zürich und Stadtspital Waid

**Bezug:** Zurich Disability Prevention Studie Zentrum Alter und Mobilität, publiziert am 4.1.2016 in JAMA Internal Medicine<sup>1</sup>

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, Dick W, Willett WC, Egli A. **Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med.2016 Feb 1

### „Was wurde untersucht?“

An der Studie nahmen 200 Personen teil, die in den zwölf Monaten vor Studienbeginn mindestens einmal gestürzt, mindestens 70 Jahre alt waren und selbstständig zu Hause lebten.

**Therapiegruppen:** 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).

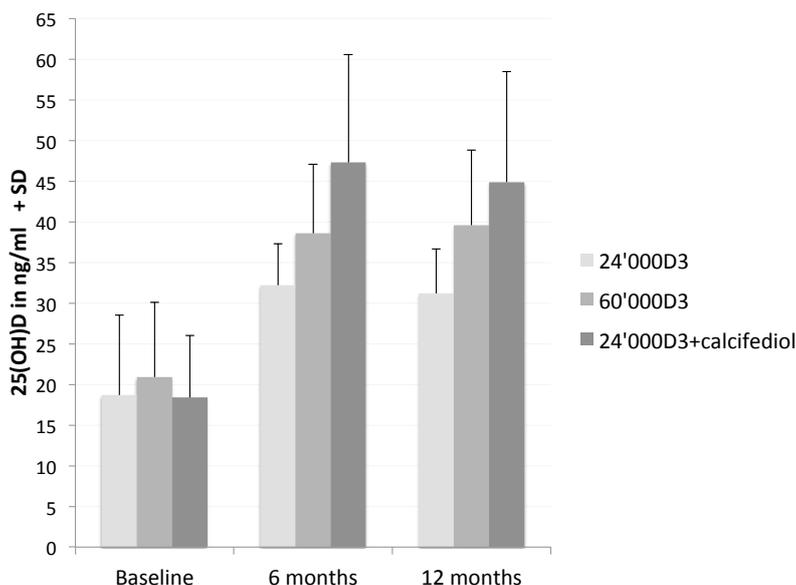
**Untersucht wurde** inwieweit die höheren Monatsdosierungen eine verbesserte Wirkung verglichen zur Referenzgruppe (24'000 IE/Monat Vitamin D = 800 IE/Tag) zeigen. Dies bezogen auf die Beinfunktion und das Sturzrisiko. Die Studiendauer betrug 12 Monate. Die Beinfunktion wurde zu Beginn, und nach 6 und 12 Monaten gemessen. Das Sturzrisiko wurde in monatlichen Telefonaten erfasst. Ausserdem wurde die Muskelmasse und verschiedene Blutwerte des Kalzium-Stoffwechsels und Parathormon erfasst.

## Resultate

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

### 25-Hydroxyvitamin D Blutwerte über 12 Monate:

Absolute Blutspiegel 25-Hydroxyvitamin D Werte im Verlauf:



Bei Studienbeginn, hatten 58% der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen einen Vitamin D Mangel (25(OH)D < 20 ng/ml). **Unter der 12-Monatigen Studiendauer wurde der Vitamin D Mangel in allen 3 Gruppen behoben.** Die hochdosierten Gruppen erreichten nach 6 und 12 Monaten signifikant höhere 25(OH)D Blut-Werte.

**Beinfunktion über 12 Monate:** Bezüglich Beinfunktion zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapie-gruppen. 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 Studienteilnehmer und Teilnehmerinnen im Vorjahr gestürzt. Unter der 12-Monatigen 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 Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen mindestens einmal gestürzt waren, kann ein Vorteil bezüglich Sturzreduktion in der Referenz-Gruppe mit 24'000 IU pro Monat sehr wahrscheinlich angenommen werden, auch ohne eine formelle Plazebo Gruppe im Vergleich. Dies wird weiter gestützt durch die signifikante Verbesserung der Beinfunktion in der 24'000 IE Vitamin D/Monat Referenz-Gruppe.



## Wir haben daher weiter geprüft in wieweit das Sturzrisiko vom erreichten 25-Hydroxyvitamin D Blutspiegeln abhängt

Es zeigte sich ein übereinstimmendes Muster:

- Studienteilnehmer die einen Vitamin D Blutspiegel im unteren Blutspiegel Quartil (25-Hydroxyvitamin D: 21 bis 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 bis 30 ng/ml) von den meisten Studienteilnehmer und Teilnehmerinnen 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 Studienteilnehmer und Teilnehmerinnen in den zwei hohen Monatsdosisgruppen den idealen Blutspiegelbereich von 21 bis 30 ng/ml und erreichten mehrfach den gefährlichen Blutspiegelbereich über 45 ng/ml.

**Ist zu viel Vitamin D nun schädlich für das Sturzrisiko?** Unsere Studie zeigt dass bei Senioren, die schon einmal gestürzt sind, eine hohe **monatliche** Vitamin-D-Dosis gegenüber einer Referenz-Dosis von 24'000 IU/Monat (entspricht 800 IU/Tag) keinen Vorteil bringt, sondern das Sturzrisiko erhöht.

Tatsächlich zeigten die Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen in der Referenz-Monatsdosis mit 24'000 IU die beste Verbesserung in der Beinfunktion und hatten das geringste Sturzrisiko.

Unsere Studie liefert zudem einen wichtigen Hinweis, welcher Vitamin-D-Blutspiegel (25-Hydroxyvitamin D) bezüglich Sturzprophylaxe am besten ist -- nämlich 21 bis 30 ng/ml. Das Ergebnis deckt sich mit den 2012 Empfehlung des Bundesamt für Gesundheit, das für Personen ab 60 Jahren die tägliche Einnahme von 800 IE Vitamin D (entspricht 24'000 IE im Monat) empfiehlt<sup>2</sup>.

**Was genau sind die Gründe für vermehrte Stürze?** Warum Senioren 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 zu Stürzen geschaffen wurden. Diese Hypothese konnten wir allerdings anhand unserer Daten nicht belegen. Alternativ ist möglicherweise ein **hoher Vitamin D Bolus** verglichen zur höher dosierten täglichen Gabe von Vitamin D ungünstig. Dieses Signal wurde in einer Vorstudie von Sanders aus Australien gegeben. In der Sanders<sup>3</sup> Studie führte ein jährlicher oraler Bolus mit 500'000 IE Vitamin D zu einer Zunahme des Sturz und Knochenbruchrisikos bei Senioren mit erhöhtem Hüftbruchrisiko. Eine weitere von uns **favorisierte Hypothese** ist dass es möglicherweise auch für Vitamin D ein zu niedrig (Mangel) und ein zu hoch gibt (> 45 ng/ml). **Dazwischen ein therapeutischer Bereich.**



## **Hatten die hohen Monatsdosierungen eine toxische Wirkung?**

Bezüglich Knochenstoffwechsel zeigte sich in keiner Therapiegruppe eine toxischen Wirkungen: Serum Kalzium Spiegel, Serum Phosphat Spiegel, Serum Kreatinin Spiegel und Serum Parathormon Spiegel unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Therapie Gruppen. Bezüglich Muskelgesundheit zeigte sich in keiner Therapiegruppe eine toxische Wirkung auf Muskeltests oder Muskelmasse.

## **Wie weiter in der Klinik?**

Unsere Studie belegt die Wirksamkeit und Effektivität der monatlichen Referenz-Dosierung von 24'000 IE Vitamin D bezüglich Korrektur des Vitamin D Mangels, Verbesserung der Beinfunktion und Senkung des Sturzrisikos.

Unsere Studie konnte zudem erstmals zeigen, dass bei Senioren, die schon einmal gestürzt sind, eine höhere monatliche Vitamin-D-Dosis verglichen zur Referenz-Dosis von 24'000 IE/Monat keinen Vorteil bezüglich Knochenstoffwechsel bringt und das Sturz-Risiko erhöht. Wir empfehlen die Gabe von 24'000 IE Vitamin D im Monat als sichere und effektive Therapie-Massnahme.

Bezüglich Vitamin D Mangelkorrektur ist wichtig festzuhalten, dass 58% der Teilnehmer und Teilnehmerinnen zu Beginn der Untersuchung einen Vitamin D Mangel hatten. Die Korrektur des Vitamin D Mangels gelang in allen Therapiegruppen, wobei die 24'000 IE Vitamin D Monatsdosis am sichersten und erfolgreichsten Studien-Teilnehmer und Teilnehmerinnen in den idealen Therapie-bereich zwischen 21 und 30 ng/ml (52.5 bis 75 nmol/l) korrigierte. In der 24'000 IE Monatsgruppe erreichte zudem kein Studien-Teilnehmer und Teilnehmerin den gefährlichen Blutwertbereich von über 45 ng/ml (> 112.5 nmol/l).

## **Konklusion: Welche Monatsdosis Vitamin D und welcher Vitamin D-Blutspiegel ist bezüglich Sturzprophylaxe am besten ?**

- Empfohlene sichere und effiziente Monatsdosis: 24'000 IE / Monat
- Empfohlener 25-Hydroxyvitamin D-Blutspiegelbereich bei älteren Menschen mit Sturzereignis: 21 bis 30 ng/ml als Zielbereich; > 45 ng/ml sollte vermieden werden.

1. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine 2016;176:175-83.
2. Bischoff Ferrari HA. Vitamin D Summary Report BAG. <http://www.blv.admin.ch/themen/04679/05108/05869/index.html> 2012.
3. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2010;303:1815-22.