

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Kalziumsupplementierung
und kardiovaskuläres Risiko**

Berlin, den 24.09.2010
www.akdae.de

Zur generellen Prophylaxe der Osteoporose und dadurch bedingter Frakturen wird eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D₃ empfohlen, z. B. durch tägliche Sonnenlichtexposition von Armen und Gesicht über mindestens 30 Minuten oder orale Gabe von Vitamin D₃. Zusätzlich sollte die Zufuhr von etwa 1000 mg Kalzium pro Tag mit der Nahrung angestrebt werden (1;2). Kalzium ist insbesondere in Milch und Milchprodukten, einigen Gemüsen (z. B. Brokkoli, Grünkohl, Fenchel, Lauch) und Mineralwässern enthalten. Sowohl zur Prophylaxe einer Osteoporose und von Frakturen als auch im Rahmen der Basistherapie einer Osteoporose werden Kalziumsupplemente nur empfohlen, wenn eine ausreichende Aufnahme über die Nahrung nicht gewährleistet ist.

Aufgrund von Hinweisen auf die protektive Wirkung einer hohen Kalziumzufuhr auf kardiovaskuläre Erkrankungen wurde 2008 von Bolland et al. eine randomisierte, placebokontrollierte Studie zu den Effekten einer Kalziumsubstitution auf Knochendichte und Frakturinzidenz nachträglich hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse ausgewertet (3;4). In der Studie wurden 1471 gesunde postmenopausale Frauen im Alter über 55 Jahren über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet. Keine der Frauen wurde wegen einer Osteoporose behandelt oder hatte 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen unterhalb des mittleren Normbereiches von 25 nmol/l. Als primäre Endpunkte der erneuten Analyse der Studiendaten wurden Herzinfarkte, Schlaganfälle und plötzlicher Tod ausgewertet. Nach etwa drei Jahren zeigten sich in der mit Kalzium behandelten Gruppe signifikant mehr Herzinfarkte als in der Placebogruppe (45 Ereignisse bei 31 Frauen gegenüber 19 Ereignissen bei 14 Frauen, $p = 0,01$). Auch der zusammengesetzte Endpunkt aus Herzinfarkt, Schlaganfall und plötzlichem Tod trat häufiger in der mit Kalzium behandelten als in der Placebogruppe auf (101 Ereignisse bei 69 Frauen vs. 54 Ereignisse in 42 Frauen der Placebogruppe, $p = 0,008$). Diese Auswertung von Bolland et al. muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da die in dieser Studie durchgeführte Post-hoc-Analyse von Ergebnissen mit nachträglicher Einführung eines neuen, zusammengesetzten Endpunktes nur eine Hypothesenformulierung, jedoch keine sichere Aussage erlaubt.

Von derselben Arbeitsgruppe wurde nun eine aktuelle Metaanalyse zum kardiovaskulären Risiko von Kalziumsupplementen überwiegend ohne zusätzliche Gabe von Vitamin D veröffentlicht (5). Sie soll nach Angaben im Abstract auf 15 placebo-

kontrollierten, randomisierten Studien mit insgesamt etwa 20.000 Patienten beruhen. Eingeschlossen wurden Studien mit einer Dauer von mehr als einem Jahr und mindestens 100 Teilnehmern im Alter über 40 Jahre, in denen eine Kalziumsupplementierung von ≥ 500 mg/Tag mit Placebo verglichen wurde. Auch in dieser Metaanalyse findet sich ein geringfügig, aber statistisch signifikant erhöhtes Risiko von Myokardinfarkten unter Kalziumsupplementierung (HR = 1.27, 95% CI 1.01–1.59). Nicht signifikante Risikoerhöhungen zeigen sich für den Endpunkt Schlaganfall, den zusammengesetzten Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und plötzlichem Tod und für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache.

Aus Sicht der AkdÄ müssen die Ergebnisse dieser Metaanalyse aufgrund methodischer Mängel jedoch kritisch hinterfragt werden. So ist z. B. die Angabe im Abstract falsch, dass die Metaanalyse auf 15 Studien basiert. Es werden zwar 15 Studien identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllen, da aber für vier dieser Studien keine Information zu kardiovaskulären Outcomes vorhanden sind, beruht die Metaanalyse maximal auf 11 Studien. In fünf dieser elf Studien trat weder in der Kalzium- noch in der Placebogruppe ein Myokardinfarkt auf, sodass die Autoren die Analyse für den Endpunkt Myokardinfarkt nur anhand von sechs Studien durchführen konnten. Da Studien ohne Ereignisse („zero events“) nicht eingeschlossen wurden, kann das Gesamtergebnis in Richtung einer Risikoerhöhung (hier eines Myokardinfarkts) verschoben worden sein (6).

Für fünf der Studien, die in die Metaanalyse zum Myokardinfarkt eingingen, lagen die individuellen Patientendaten vor. In den Originalpublikationen einiger dieser fünf Studien finden sich Abweichungen zu den in der Metaanalyse genannten Zahlen zu aufgetretenen Ereignissen wie Todesfällen, Herzinfarkten und Schlaganfällen. Da die Autoren der Metaanalyse nicht auf diese Abweichungen eingehen und plausibel erklären, bleiben Fragen offen.

In keiner der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien waren Ereignisse wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod ein primärer Endpunkt. Die Studien wurden vielmehr vorwiegend mit Osteoporoseendpunkten durchgeführt (Knochendichte, Frakturinzidenz, „low-trauma fracture“), eine Studie auch mit dem Endpunkt kolorektales Adenom. Myokardinfarkte und die anderen Endpunkte wurden als Nebenwir-

kungen bzw. sekundäre Endpunkte erfasst. In der RECORD-Studie, die die meisten Patienten einschloss, waren die Patienten im Schnitt zwischen 77 und 78 Jahren alt. Informationen zu möglichen Endpunkten wurden über Fragebögen zum Selbstauffüllen bei den Studienteilnehmern alle vier Monate erhoben und bei Angabe von Ereignissen weiter verfolgt (7). Hinsichtlich des Alters der Studienteilnehmer ist vorstellbar, dass Angaben zu unerwünschten Ereignissen unvollständig waren und dass sich bei fehlenden Angaben in der Kalzium- und Placebogruppe eine Verzerrung ergeben haben könnte.

Zu anderen Ergebnissen als die Metaanalyse von Bolland et al. kommt eine ebenfalls in diesem Jahr publizierte randomisierte, placebokontrollierte Studie bei älteren australischen Frauen (Alter: $75,1 \pm 2,7$ Jahre) (8). Diese Untersuchung hatte als kombinierten primären Endpunkt Tod oder erstmalige Hospitalisierung aufgrund atherosklerotischer vaskulärer Erkrankung unter Kalziumsubstitution im Vergleich zu Placebo. Ein Unterschied im Risiko für den primären Endpunkt zeigte sich zwischen der mit Kalzium behandelten und der Placebogruppe nicht.

Zusammenfassend ist aus Sicht der AkdÄ aufgrund der bislang vorliegenden Daten ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte durch Kalziumsupplemente nicht ausreichend belegt. Die in der aktuellen Metaanalyse von Bolland et al. untersuchte alleinige Gabe von Kalzium zur Korrektur einer osteoporotischen Stoffwechselstörung ohne eine zusätzliche Gabe von Vitamin D wird in den gültigen deutschen Leitlinien nicht empfohlen (1). Andererseits ist auch der Nutzen einer kombinierten Substitution von Kalzium und Vitamin D zur Prävention von Frakturen begrenzt und abhängig von Faktoren wie der Kalziumzufuhr über die Nahrung, der Vitamin-D-Serumkonzentration, dem Lebensalter, einer Unterbringung in einem Pflegeheim und dem Ausgangsrisiko für Frakturen (9). Es gibt keine aussagekräftigen Daten, die belegen, dass eine Kalziumsupplementierung bei Menschen mit normaler Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung von Nutzen ist. Andererseits ließen sich negative Auswirkungen wie ein erhöhtes Risiko für Nierensteine nachweisen (10). Kalziumsupplemente können deshalb nicht generell empfohlen werden. Es müssen vielmehr Risikogruppen identifiziert werden, die voraussichtlich von einer zusätzlichen Kalziumgabe profitieren. Bei jedem Patienten sollten zunächst das Frakturrisiko sowie die Kalziumaufnahme über die Nahrung und die Versorgung mit Vitamin D eingeschätzt werden,

um dann entscheiden zu können, ob ein Nutzen durch Supplemente zu erwarten ist. Die Gesamtkalziumaufnahme (Nahrung plus Supplement) sollte 1000 bis 1500 mg betragen.

Literatur

1. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.: DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. Osteologie 2009; Nr. 4: 304-324.
2. Osteoporose und andere Knochenerkrankungen. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Arzneiverordnungen. 22. Aufl., Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2009; 1069-1095.
3. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN et al.: Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ 2008; 336: 262-266.
4. Reid IR, Mason B, Horne A et al.: Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. Am J Med 2006; 119: 777-785.
5. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA et al.: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ 2010; 341: c3691.
6. Friedrich JO, Adhikari NK, Beyene J: Inclusion of zero total event trials in meta-analyses maintains analytic consistency and incorporates all available data. BMC Med Res Methodol 2007; 7: 5.
7. Grant AM, Avenell A, Campbell MK et al.: Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365: 1621-1628.
8. Lewis JR, Calver J, Zhu K et al.: Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. J Bone Miner Res 2010.
9. Tang BM, Eslick GD, Nowson C et al.: Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370: 657-666.
10. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med 2006; 354: 669-683.