



Wien, 12.08.2010

Stellungnahme des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen zu Kalziumsubstitution und Myokardinfarktrisiko

Am 29.07.2010 wurde im *British Medical Journal* eine Metaanalyse über den Einsatz von Calcium als Monotherapie der Osteoporose¹ veröffentlicht.

Diese Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Studien untersuchte die zusätzliche Einnahme von Kalzium ($\geq 500\text{mg/Tag}$) bei Unter-40-Jährigen. Studien mit einer zusätzlichen Osteoporosetherapie wurde ausgeschlossen. Es wurden 15 Studien mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3,6 bis vier Jahren eingeschlossen. Die Autoren fanden eine ca. 30-prozentige Erhöhung der Herzinfarktrate. Andere Endpunkte, wie Schlaganfall und Gesamtsterblichkeit, waren nicht statistisch signifikant erhöht.

Aufgrund der Ergebnisse regen die Autoren eine Neubewertung der Kalziumsupplementierung im Rahmen der Osteoporosetherapie an. Die Autoren räumen jedoch ein, dass sich die Ergebnisse aufgrund des Designs der Auswertung nicht ohne weiteres auf die Co-Administration von Kalzium und Vitamin D sowie auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Kalzium/Vitamin D als Begleittherapie zu Bisphosphonaten umlegen lassen.

In einem Begleiteditorial² wird die Plausibilität der Ergebnisse diskutiert. Es ist nicht ganz schlüssig, dass zwar die Infarkthäufigkeit steigt, nicht aber die der anderen Endpunkte. Auch hier ist die Empfehlung, Patienten mit Osteoporose nicht ausschließlich mit Calcium (mit oder ohne Vitamin D) zu behandeln, wenn nicht auch eine angemessene medikamentöse Osteoporosetherapie durchgeführt wird. Die *British National Osteoporosis Society*³ weist in einer ersten Stellungnahme darauf hin, dass das erhöhte Risiko für Myokardinfarkt in der vorliegenden Publikation vor allem bei jenen Patienten beobachtet wurde, deren Kalziumaufnahme durch die Nahrung ohnehin bereits über dem empfohlenen Richtwert lag. Die *British Heart Foundation* unterstreicht, dass keine der in die Analyse eingeschlossenen Studien zur Untersuchung des spezifischen Zusammenhanges zwischen Kalziumeinnahme und kardiovaskulärem Risiko durchgeführt wurde⁴.

Bei Betrachtung der durchschnittlichen Effektgrößen ist das Schlaganfallrisiko um 20 Prozent erhöht, das Risiko zu sterben um neun Prozent. Die 95 Prozent Vertrauensintervalle (für Schlaganfall 1,00 bis 1,39, also mit 95 Prozent Sicherheit ist im Durchschnitt kein Risiko bis hin zu einem um 39 Prozent erhöhtem Risiko zu rechnen; für Sterbensrisiko 0,96 bis 1,23, also mit 95 Prozent Sicherheit ist im Durchschnitt eine Risikoverminderung von vier Prozent bis hin zu einem um 23 Prozent erhöhtem Risiko zu rechnen) sind möglicherweise weniger ein Zeichen eines nicht vorhandenen Kausalzusammenhangs, sondern der fehlenden Mächtigkeit der Analyse von Daten, die dafür ursprünglich nicht geplant wurden.

Aus Sicht des Österreichischen Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) kann eine unerwünschte Wirkung aufgrund der vorliegenden Daten zum jetzigen Zeitpunkt weder bestätigt noch ausgeschlossen werden.

Keiner der dem BASG als "Myokardinfarkt" bislang zur Kenntnis gebrachten Einzelfallberichte führt eine kalziumhaltige Arzneispezialität als verdächtiges Arzneimittel an. Eine Fallmeldung betrifft eine 70-jährige Patientin unter Bisphosphonattherapie, bei der eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D

¹ Bolland MJ. BMJ 2010;341:c3691 (www.bmj.com/cgi/content/full/341/jul29_1/c3691)

² Cleland JG. BMJ 2010;341:c3856

³ www.nos.org.uk/NetCommunity/Page.aspx?pid=311

⁴ www.bhf.org.uk/default.aspx?page=11950



anzunehmen, aber nicht dokumentiert ist. Diese Patientin erhielt auch eine Begleitmedikation, für die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bekannt ist.

Es ist jedoch anzumerken, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die nicht zeitnah auftreten, nicht dosisabhängig und/oder nicht direkt vom Wirkmechanismus ableitbar sind und überdies eine hohe Basishäufigkeit haben, in Regel nicht über das Spontanmeldesystem, sondern mittels breiter epidemiologischer Untersuchungen verifiziert werden.

Kalziumsupplementierung

1.1.1. Kalziumsupplementierung über Nahrungsergänzungsmittel

Nahrungsergänzungsmittel (NEM) sind primär für die „gesunde“, erwachsene Durchschnittsbevölkerung bestimmt. Es wird daher dringend empfohlen, dass Personen, die unter medizinischer Behandlung stehen, ihre Ernährung wie auch die Einnahme von NEM mit ihrem behandelnden Arzt besprechen. Weitere Informationen zu Nahrungsergänzungsmitteln sowie ein einschlägiger Informationsfolder finden sich auf der Internetseite der AGES. (www.ages.at/ages/ernaehrungssicherheit/nahrungsergaenzungsmittel)

In Österreich sind NEM⁵ mit einer Kalziumdosierung von 150 bis 800 mg pro Tagesverzehrsmenge frei erhältlich. In einem EU-Arbeitsdokument⁶ wird, nach entsprechender toxikologischer Bewertung, eine Tageshöchst-dosierung von 1.000 bis 1.500 mg Kalzium in NEM vorgeschlagen.

1.1.2. Kalziumsupplementierung über Arzneimittel

Eine Sichtung der in Österreich als **Arzneimittel zugelassenen Kalziumpräparate** ergibt, dass mit Stichtag 04.08.2010 1.453 Human-Arzneimittel in irgendeiner Form Calcium enthalten. Davon 91 mit der Zweckbestimmung Mineralstoff-Ergänzung (ATC A12), davon haben 37 explizit die Zweckbestimmung Calcium-Ergänzung.

Die Anwendungsgebiete von in Österreich als Arzneimittel zugelassenen Produkten sind im Lichte dieser Metaanalyse zwar heterogen, tragen aber durch Formulierungen wie „Therapie von Kalziummangel“, „erhöhter Kalziumbedarf“ oder „Kalziummangel, unterstützend bei Osteoporose“ den aktuellen Therapierichtlinien sowie den Ergebnissen der vorliegenden rezenten Publikation im wesentlichen Rechnung.

1.1.3. Derzeitige Empfehlungsrichtlinien zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose

Das BASG gibt keine Stellungnahmen zu Therapieempfehlungen ab. Eine Zusammenfassung derzeit gültiger Standards findet sich im Kästchen:

Zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose wird die Aufnahme von angemessenen Mengen von Kalzium (1.000 bis 1.200 mg pro Tag), unabhängig von anderen Interventionen, wie z.B. Lebensstil (Kraft- und Widerstandstraining, Nikotinabstinenz) oder Arzneimittel, in Leitlinien⁷ empfohlen.

Eine individuelle Supplementierung sollte nach diesen Richtlinien nur dann erfolgen, wenn die Zufuhr durch die tägliche Nahrungsaufnahme nicht gewährleistet ist. Die Gesamtzufuhr von Kalzium sollte 1.500 mg pro Tag nicht überschreiten. Gleichzeitig ist eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D sicherzustellen.

⁵ Nahrungsergänzungsmittelverordnung

(www.bmg.gv.at/cms/site/attachments/6/7/5/CH0823/CMS1122390812979/vo-61a.pdf)

⁶ Orientation paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs; Directorate-General Health and Consumer Protection, July 2007

⁷ Die Liste ist das Ergebnis einer schnellen Sichtung, der uns rasch verfügbaren Quellen, z.B. US national Osteoporosis Foundation, UK National Osteoporosis Guideline Group; UK NICE Guideline leider noch nicht fertig, AWMF S3 Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen (www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/034-003k.htm)



Abschließende Stellungnahme des BASG

- Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse werden die Empfehlungsrichtlinien möglicherweise beeinflussen. Für eine Gegenanzeige der Kalzium-Monotherapie der Osteoporose in der Fachinformation ist aus Sicht des BASG die Datenlage derzeit nicht ausreichend, ebenso wenig für eine zwingende Kombination mit medikamentöser Osteoporosetherapie.
- Eine mögliche Änderung der Formulierung „Vorbeugung eines Kalziummangels“ in der Fachinformation wird derzeit durch das BASG geklärt.
- Die AGES, Bereich Lebensmitteluntersuchung, wird die Codex Unterkommission Nahrungsergänzungsmittel zur Vorbereitung einer nationalen Position informieren. Diese Position dient als Grundlage für Aktivitäten des Bundesministeriums für Gesundheit auf nationaler Ebene und in den einschlägigen EU-Gremien.
- Das BASG empfiehlt aus Sicherheitsgründen von einer unkritischen prophylaktischen Kalziumsupplementierung abzusehen.