

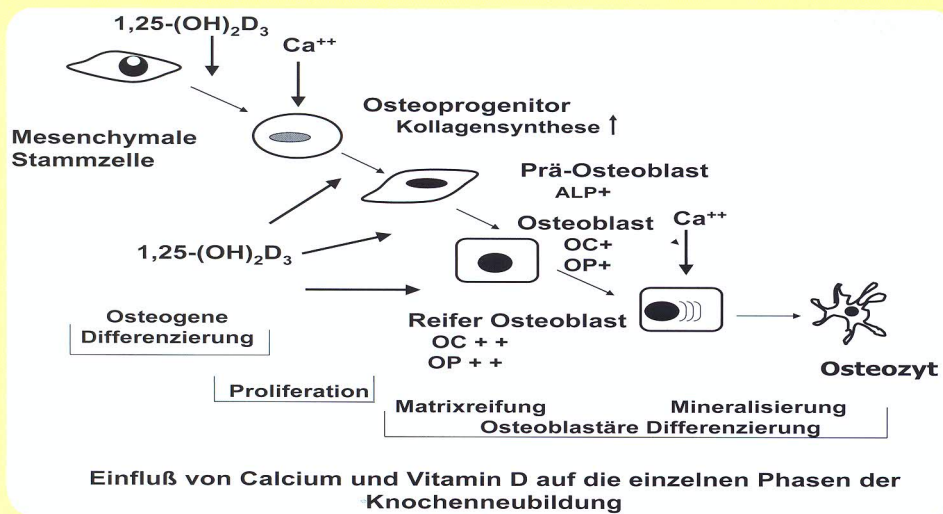
# Calcium und Vitamin D

## in der Osteoporosetherapie

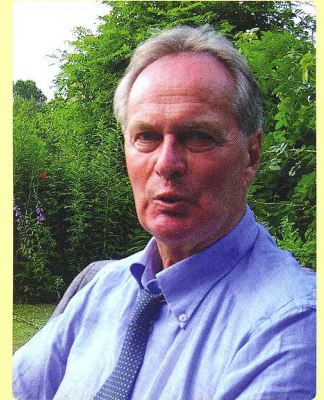
**O**bwohl die Gabe von Calcium und Vitamin D seit Jahren zum internationalen Standard einer Basistherapie bei der medikamentösen Behandlung der Osteoporose gehört, herrscht heute bei Patienten wie auch bei behandelnden Ärzten ein gewisse Unsicherheit hinsichtlich Effizienz, Dosierung und unerwünschten Nebenwirkungen von kombinierten Calcium/Vitamin D-Supplementen. Die Ursachen dafür sind einerseits in der immer mehr verbreiteten Ansicht zu suchen, dass Vitamin D, wenn es nur in genügend hohen Dosen eingenommen wird, ein Wundermittel ist, das vor zahlreichen chronischen Erkrankungen schützt; andererseits wurde durch unkritische Artikel in der Tagespresse und auch in Gesundheitsmagazinen die Meinung verbreitet, dass die Einnahme von Calciumsupplementen mit einem erhöhten Myokardinfarktrisiko verbunden sei. Das hat dazu geführt, dass auch im Kreis von Kollegen immer wieder die Ansicht zu hören ist, dass zur Prävention und Behandlung der Osteoporose eine möglichst hohe Dosis Vitamin D genüge, weil ja dadurch die Absorption von Calcium aus dem Darm ausreichend stimuliert werde, sodass auf die Calciumsupplementation verzichtet werden könne. Dieser Fehlmeinung ist mit Entschiedenheit entgegenzutreten.

### Wie wirken Calcium und Vitamin D auf den Knochen?

Dass Vitamin D und Calcium für die Neubildung der Knochenmatrix und deren Mineralisierung unverzichtbar sind, gehört zum medizinischen Grundlagenwissen. Die Notwendigkeit einer ausreichenden Zufuhr sowohl von Calcium als auch von Vitamin D mit der Nahrung oder, wenn erforderlich, aus Supplementen ergibt sich zwingend aus der Kenntnis der molekularen und zellulären Mechanismen, durch die Calcium und Vitamin D die Knochenneubildung fördern und damit den zur Osteoporose führenden Knochenverlust zumindest teilweise verhindern. Durch die Forschung der letzten Jahre ist klar geworden, dass die Stimulierung der intestinalen Calciumresorption durch Vitamin D zwar eine notwendige, aber keinesfalls hinreichende Voraussetzung für die Bildung eines normal mineralisierten Knochens bzw. einer adäquaten Knochenmasse ist. Dazu ist eine komplizierte Interaktion von Vitamin D und extrazellulärem Calcium ( $[Ca^{++}]_o$ ) auf einzelnen Stufen der Osteoblastenreifung und -differenzierung notwendig, wie sie in Abb. 1 schematisch dargestellt ist



Die direkte Wirkung von Vitamin D auf den Knochen wird durch den in Osteoblasten aus 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> gebildeten hormonell aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) vermittelt. Geringe Änderungen in der extrazellulären Ca<sup>++</sup>-Konzentration



O. Univ.-Prof. Dr. Meinrad Peterlik

( $[Ca^{++}]_o$ ), wie sie im physiologischen Bereich vorkommen, können die Aktivität eines auf der Plasmamembran von osteoblastären Zellen exprimierten „calcium-sensing“-Rezeptor (CaR) verändern und so über intrazelluläre Signalketten wichtige Zellfunktionen modulieren.

Wie durch sequentielle An- und Abschaltung von Genen die einzelnen Phasen der Knochenneubildung durch 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [ $Ca^{++}]_o$  koordiniert werden, ist in Abb. 1 schematisch dargestellt:

1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> fördert die osteogene Differenzierung, das heißt, die Umwandlung von pluripotenten mesenchymalen Stammzellen in Osteoprogenitorzellen. Bei einem Ansteigen von  $[Ca^{++}]_o$  beginnen diese zu proliferieren und Kollagen zu synthetisieren, und zwar so lange bis unter dem Einfluss von 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> Zellproliferation und Kollagensynthese supprimiert werden. In der anschließenden Phase der Matrixreifung induzieren 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und  $[Ca^{++}]_o$  unabhängig von einander die Expression von alkalischer Phosphatase (ALP). Das ist eine Voraussetzung für den Übergang in die Mineralisierungsphase. Durch 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> und  $[Ca^{++}]_o$  kommt es zur vermehrten Expression von differenzierten Osteoblastenfunktionen, wie die Synthese von Osteopontin (OP) und Osteocalcin (OC), die bei der Mineralisierung der organischen Knochenmatrix eine





entscheidende Rolle spielen. Eine besondere Bedeutung scheint der Aktivierung des CaR durch Anstieg des  $[Ca^{++}]_o$  bei der Präzipitation von amorphem Calciumphosphat am Beginn des Mineralisierungsprozesses zuzukommen (Abb. 1).

### Warum Calcium plus Vitamin D?

Aus Abb. 1 wird auch klar, dass Calcium und Vitamin D die Knochenneubildung zwar gleichsinnig, aber unabhängig voneinander durch verschiedene molekulare Mechanismen fördern. Calcium und Vitamin D entfalten so eine additive Wirkung, und um eine optimale Knochenstruktur zu erzielen sind beide nötig. Vereinfacht ausgedrückt: Calciummangel kann nicht durch hohe Dosen von Vitamin D kompensiert werden und umgekehrt. Deswegen ist gemäß international anerkannten Richtlinien eine adäquate Zufuhr von Calcium und Vitamin D als integraler Bestandteil jeglicher Maßnahme zur Reduktion des Sturzrisikos und des beschleunigten Knochenabbaus und somit zur Verhinderung osteoporotischer Frakturen anzusehen.

Nach den neuesten offiziellen Empfehlungen des Institutes of Medicine der USA soll die tägliche Zufuhr von Calcium und Vitamin D zur Prävention von Knochenerkrankungen bei Erwachsenen bis zum 70. Lebensjahr 1000 mg Ca und 600 IE Vitamin D, bei älteren Personen 1200 mg Ca und 800 I.E. Vitamin D betragen. Demgegenüber nehmen aber nach eigenen Untersuchungen in Österreich Erwachsene unabhängig von Alter und Geschlecht durchschnittlich etwas weniger als 600 mg Ca und nur 100 I.E. Vitamin D mit der Nahrung zu sich. Eine nähere Analyse der von uns in 17 Diagnostischen Zentren erhobenen Daten zeigt, dass nur etwas mehr als 10 Prozent der Bevölkerung ausreichend mit Calcium und Vitamin D versorgt sind, während bei 60 bis 80 Prozent nicht nur eine Calciummangelernährung bei gleichzeitiger Vitamin D-Insuffizienz festgestellt wurde.

Zur Erklärung sei gesagt, dass man unter Vitamin D-Insuffizienz - im Gegensatz zur Vitamin D-Defizienz als Ursache der Rachitis - einen klinisch asymptomatischen Zustand versteht, der jedoch mit einem erhöhten Risiko für chronische Erkrankungen verbunden ist und durch niedrige Serumwerte von 25-Hydroxyvitamin D charakterisiert wird. Vitamin D-Insuffizienz entsteht im allgemeinen, wenn eine zu geringe Syntheserate von Vitamin  $D_3$  in der Haut, mit der besonders in den Wintermonaten zu rechnen ist, nicht durch Zufuhr mit der Nahrung ausgeglichen werden kann. Das führt zum Absinken der Serumkonzentration des in der Leber gebildeten Vitamin D-Metaboliten 25-Hydroxyvitamin D auf einen Wert unter 50 nmol/l, der unseren Berechnungen zugrunde gelegt wurde.

Für die Prävention der Osteoporose sind daher Ernährungsmaßnahmen, die auf eine Erhöhung der Calcium- und Vitamin D-Zufuhr abzielen, von wesentlicher Bedeutung. Es wird daher der vermehrte Genuss z. B. von Milch und Milchprodukten, Fisch und Gemüse schon ab dem Kindesalter dringend empfohlen. Eine nachhaltige Änderung der Ernährungsgewohnheiten ist auch deshalb sinnvoll, weil latenter Vitamin D- und Calciummangel nicht nur den Knochenschwund beschleunigt, sowie das Sturz- und Frakturrisiko erhöht; sondern auch ein wesentliches Risiko für andere chronische Erkrankungen, insbesondere für das Dickdarm- und Mammakarzinom sowie für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt.

### Wie wirksam ist eine kombinierte Calcium/Vitamin D-Supplementation?

Dass ein Zusammenhang zwischen der täglichen Zufuhr von Calcium und/oder Vitamin D mit einer erhöhten Knochenmineraldichte bzw. einem verminderten Frakturrisiko besteht, wurde in vielen, aber nicht allen diesbezüglichen Studien festgestellt. Allerdings waren die Ergebnisse nur schwer vergleichbar weil es große Unterschiede in Bezug auf die Dauer der Studie, auf Zahl, Alter, Geschlecht und vor allem Compliance der Studienteilnehmer gab, sowie unterschiedliche Applikationsarten und Dosierungsschemata und Wirkstoffgehalt von Supplementen zur Anwendung kamen.

Vor kurzem konnten allerdings Tang et al. im Rahmen einer in Lancet (370:657-666, 2007) publizierten Metaanalyse auch über Ergebnisse einer erstmalig durchgeführten Subgruppenanalyse berichten, der zufolge eine kombinierte Calcium/Vitamin D-Zufuhr mit der Nahrung und durch Supplemente besonders bei älteren Menschen mit niedrigem Calcium- und Vitamin D-Status eine Erhöhung der Knochendichte und eine Verminderung des Frakturrisikos bewirkte, vorausgesetzt, dass die Compliance der Studienteilnehmer hoch war. Tang und Mitarbeiter berichteten, dass bei gleichzeitiger Korrektur eines niedrigen Calcium- und Vitamin D-Status eine Reduktion der Hüftfrakturinzidenz um durchschnittlich 20 Prozent möglich ist, dass aber z. B. bei älteren Bewohnern eines Altersheims, die im allgemeinen einer sehr niedrigen Calcium- und Vitamin D-Status aufweisen und bei denen die Compliance wegen der Kontrolle der Supplementeinnahme durch das Pflegepersonal hoch ist, mit einem bis zu 40 Prozent niedrigerem Risiko gerechnet werden kann. Selbstverständlich hängt der Erfolg der Calcium/Vitamin D-Medikation auch von der Dosis ab: Die Studie von Tang und Mitarbeitern bestätigt, dass mit der schon bisher international empfohlenen täglichen Dosis von 800 I. E. Vitamin D in Kombination mit 1200 mg Calcium der größte Erfolg erzielt werden kann - unabhängig vom Geschlecht oder dem Vorliegen einer früheren Fraktur.

### Maßnahmen zu Prävention und Therapie

Calciummangel und Vitamin D-Insuffizienz sind zeitlebens als Risikofaktoren für die Entstehung der Osteoporose anzusehen, die allerdings eine besondere Gewichtung erst im höheren Lebensalter erhalten. Bei jüngeren Erwachsenen können die Auswirkungen der Mangelerscheinungen noch durch protektive Faktoren, wie körperliche Aktivität oder geschlechts- und altersadäquate Östrogenproduktion verringert werden. Außerdem ist es in jüngeren Jahren einem ansonsten gesunden Erwachsenen zumutbar, ein entsprechendes Gesundheitsbewusstsein zu entwickeln und durch Änderung von Lebens- und Ernährungsgewohnheiten das Manko an Calcium und Vitamin D zu verringern.

Im fortgeschrittenen Lebensalter wird dies aber nicht immer möglich sein, da dies mit einem Nachlassen der körperlichen Aktivität, längerer Immobilisierung bei chronischen Krankheiten und geringer Sonnenlichtexposition, Festhalten an hergebrachten Ernährungsgewohnheiten etc. verbunden ist. Für diese Risikogruppe ist eine Supplementation - am einfachsten durch kombinierte Calcium/Vitamin D-Präparate - indiziert.



Unverzichtbar wird die Calcium/Vitamin D-Supplementation mit täglich 800 I. E. Vitamin D und 1200 mg Calcium wegen des knochenanabolen Effektes bei der klinisch symptomatischen Osteoporose. Als Basistherapie kann sie die medikamentöse Behandlung zwar nicht ersetzen, doch ist sie als Voraussetzung für deren Erfolg anzusehen. Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass ohne gleichzeitige Korrektur eines niedrigen Calcium/Vitamin D-Status eine anti-resorptive Medikation z. B. mit Bisphosphonaten oder SERMs, nicht voll wirksam ist.

### Monotherapie mit Calcium und Vitamin D: Nachteile und Risiken

Vor ungefähr einem Jahr wurde in einer im British Medical Journal erschienenen Publikation aus Neuseeland behauptet, dass die Einnahme von Calciumsupplementen mit einem um 30 Prozent höheren Herzinfarktrisiko verbunden sei. Berichte darüber machten in der Tagespresse und im Internet sehr rasch und weltweit die Runde, und auch die Gesundheitsbehörden zeigten sich alarmiert, ohne sich über Details und Seriosität der Publikation informiert zu haben. Die Folge war, dass Calcium-hältige Supplemente in Misskredit gerieten, und die ohnehin schon geringe Compliance mit der Calcium/Vitamin D-Basistherapie bei der medikamentösen Behandlung noch weiter absank. Dazu wäre folgendes zu sagen: Die internationale Fachwelt ist sich weitgehend in der massiven Kritik an der erwähnten Studie einig, die sich nicht nur auf die erwähnte Studie wegen ihrer schweren methodischen Mängel bezog, sondern sich auch gegen die Herausgeber des British Medical Journal richtete, welche die Ungereimtheiten in dieser Arbeit nicht erkannt hatten und die Publikation eines offensichtlichen Zufallsbefundes ermöglichten.

Viel weniger Aufhebungs – wenn überhaupt – wurde in der Öffentlichkeit dann von einer in jeder Hinsicht einwandfrei durchgeführten Untersuchung an einer großen Gruppe älterer Frauen in Australien gemacht (Lewis et al., J. Bone Miner. Res. 26:35-41, 2011), die eindeutig belegte, dass eine Calciumzufuhr von 1200 mg/Tag keinerlei Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko hat. In diesem Zusammenhang muss deutlich gesagt werden,

dass die alleinige Zufuhr von Calcium nur in seltenen Fällen zur Verringerung der Frakturinzidenz beitragen kann. Angesichts der hohen Prävalenz der Vitamin D-Insuffizienz in der Bevölkerung kann nur die kombinierte Calcium/Vitamin D-Supplementation zur Basistherapie der Osteoporose empfohlen werden kann. Aus zahlreichen großen Studien geht hervor, dass dabei kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besteht.

Die weit verbreitete Ansicht, dass eine Erhöhung der Zufuhr allein von Vitamin D<sub>3</sub> für die Prävention und Therapie der Osteoporose ausreicht, ist falsch, da auch noch so hohe Dosen von Vitamin D einen alimentären Calciummangel nur teilweise kompensieren können. In besonderen klinischen Situationen können zwar im Einzelfall kurzfristig hohe Dosen von Vitamin D – bis 4000 IE/Tag – angezeigt sein, doch, von einer langfristige Einnahme von Vitamin D-Supplementen in dieser Größenordnung, wie sie von manchen Seiten für eine optimale Gesundheitsversorgung propagiert wird, ist wegen der noch nicht erforschten Nebenwirkungen von hohen Dosen Vitamin D - z. B. hinsichtlich eines erhöhten Krebsrisikos - dringend abzuraten.

### Zusammenfassung

Calciummangelernährung und ungenügende Versorgung des Organismus mit Vitamin D stellen ein Risiko für das Entstehen der Osteoporose dar, das mit zunehmendem Alter immer größer wird.

Eine gleichzeitige Erhöhung der Zufuhr von Calcium und Vitamin D mit der Nahrung bzw. wenn erforderlich aus Supplementen ist eine wirkungsvolle Maßnahme zur Sturzprävention und Senkung des Risikos für osteoporotischer Knochenfrakturen.

Bei Hinweisen auf ein hohes Frakturrisiko sowie als Basistherapie bei klinisch manifester Osteoporose ist die tägliche Einnahme von Präparaten mit 800 IE Vitamin D<sub>3</sub> und 1200 mg Calcium angezeigt. Die kombinierte Vitamin D/Calcium-Supplementation allein genügt allerdings nicht, um eine Osteoporose zu behandeln, stellt aber eine unverzichtbare Ergänzung jeglicher medikamentösen Therapie dar.

O. Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik, Ehem. Vorstand des Instituts für Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien, e-mail: [meinrad.peterlik@meduniwien.ac.at](mailto:meinrad.peterlik@meduniwien.ac.at)

Euthyrox® 25 µg - Tabletten, Euthyrox® 50 µg - Tabletten, Euthyrox® 75 µg - Tabletten, Euthyrox® 88 µg - Tabletten, Euthyrox® 100 µg - Tabletten, Euthyrox® 112 µg - Tabletten, Euthyrox® 125 µg - Tabletten  
Euthyrox® 137 µg - Tabletten, Euthyrox® 150 µg - Tabletten, Euthyrox® 175 µg - Tabletten, Euthyrox® 200 µg - Tabletten  
**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette Euthyrox 25 Mikrogramm enthält 25 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 50 Mikrogramm enthält 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 75 Mikrogramm enthält 75 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 88 Mikrogramm enthält 88 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 100 Mikrogramm enthält 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 112 Mikrogramm enthält 112 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 125 Mikrogramm enthält 125 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 137 Mikrogramm enthält 137 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 150 Mikrogramm enthält 150 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 175 Mikrogramm enthält 175 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 200 Mikrogramm enthält 200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium.  
**Sonstige Bestandteile:** Enthält Lactose-Monohydrat  
**Anwendungsgebiete:** Euthyrox 25 – 200 Mikrogramm: - Therapie der benignen Struma mit euthyreoter Funktionslage - Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage, abhängig vom postoperativen Hormonstatus - Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose - Suppressionstherapie bei Schilddrüsenmalignom; Euthyrox 25-100 Mikrogramm: - Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose; Euthyrox 100/150/200 Mikrogramm: - diagnostischer Schilddrüsen-suppressionstest  
**Gegenanzeigen:** - Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile - Unbehandelte Nebennierenrindensuffizienz, unbehandelte Hypophyseninsuffizienz und unbehandelte Hyperthyreose. - Eine Therapie mit Euthyrox darf nicht begonnen werden bei akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankarditis. - Eine Begleitbehandlung mit Levothyroxin und Thyreostatika bei Hyperthyreose ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt  
**Pharmakotherapeutische Gruppe:** Schilddrüsenhormone, ATC-Code: H03AA01  
**Liste der sonstigen Bestandteile:** Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat  
**Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbabasse 5, 1147 Wien  
**Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.  
**Stand der Information:** September 2010

Merck Serono

MERCK

1) Vergleich Zandip® 10 mg KKP März 2011 vs. September 2010; 2) Vergleich Zandip® 20 mg KKP März 2011 vs. September 2010; 3) Vergleich Lercanidipin-Generika vs. Zandip®, Stand März 2011; Kurz-Fachinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: **ZANIDIP®10 mg-Filmtabletten, ZANIDIP®20 mg-Filmtabletten**. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Zandip 10 mg-Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 10 mg Lercanidipinhydrochlorid, entsprechend 9,4 mg Lercanidipin. Zandip® 20 mg-Filmtabletten: Eine Film-tablette enthält 20 mg Lercanidipinhydrochlorid, entsprechend 18,8 mg Lercanidipin. Anwendungsgebiete: Zandip® ist angezeigt zur Behandlung leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil Lercanidipin, gegen jegliche Dihydropyridine oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Schwangerschaft und Stillzeit. Frauen im gebärfähigen Alter, sofern keine wirksame Verhütung erfolgt. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes. Unbehandelte Stauungsinsuffizienz. Instabile Angina pectoris. Schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Innerhalb eines Monats nach einem Myokardinfarkt. Gleichzeitige Verabreichung von: starken CYP3A4-Inhibitoren, Cyclosporin, Grapefruitsaft. **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglykolat, Povidon K30, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Hypromellose, Talkum, Titaniumdioxid (E171), Macrogol 6000, Eisenoxid (E172). **Inhaber der Zulassung:** Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Wirkstoffgruppe:** Selektive Kalziumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung, ATC-Code: C08CA13. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand:** Dezember 2007