

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Stellungnahme zur
Lancet-Publikation der "Record
Trial Group" (erschienen am 7. Mai
2005) und anderen rezenten Studien
zum Thema "Kalzium- und Vitamin
D-Gabe mit dem Ziel der
Frakturprävention"**

Dobnig H

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*
2005; 12 (4), 139-141

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



STELLUNGNAHME ZUR LANCET-PUBLIKATION DER „RECORD TRIAL GROUP“ (ERSCHIENEN AM 7. MAI 2005) UND ANDEREN REZENTEN STUDIEN ZUM THEMA „KALZIUM- UND VITAMIN D-GABE MIT DEM ZIEL DER FRAKTURPRÄVENTION“

KOMMENTAR

Seit vielen Jahren stellt die Kalzium- und Vitamin D-Supplementierung ein Basisstandbein in der Osteoporosevorbeugung und -behandlung dar. Im wesentlichen waren es zwei Studien – eine große Studie, durchgeführt in einem Kollektiv institutionalisierter Patienten [1], und eine weitere, deutlich kleinere Untersuchung bei Männern und Frauen über 65 [2], die mit ihren Ergebnissen unser gegenwärtiges Handeln rechtfertigten. Bemerkenswerterweise wurde über viele Jahre nie versucht, diese Studienergebnisse trotz der zwei doch gänzlich unterschiedlichen Patientenkollektive zu reproduzieren.

Vor wenigen Wochen wurden nun die Ergebnisse des „Record Trials“, einer großen prospektiven Untersuchung einer Kalzium- bzw. Kalzium/Vitamin D-Substitution in einem Kollektiv von etwa 5.300 über 70-jährigen Patienten, publiziert [3]. Enttäuschenderweise waren die Ergebnisse dieser groß angelegten Studie negativ, d. h. zeigte sich kein präventiver Effekt von Kalzium oder Vitamin D hinsichtlich Frakturreduktion. Wie passen diese Ergebnisse nun in unser therapeutisches „Kalzium- und Vitamin D-Weltbild“?

In die besagte Record-Studie wurden Patienten aus 21 Krankenhäusern Englands rekrutiert, die kürzlich eine typische Osteoporosefraktur erlitten hatten. Etwa ein Drittel hatte darüber hinaus zumindest eine weitere Fraktur in der Anamnese. Nahezu alle Patienten (94 %) waren in der Lage, eigenständig das Haus zu verlassen. Rund 1.300 Patienten bekamen 1000 mg Kalzium oder 800 IE Vitamin D täglich, entweder als Mono- oder auch als Kombinationspräparat, bzw. eine adäquate Placebomedikation. Insgesamt waren es daher 4 Studienarme. Die kumulative Entwicklungsrate aller Frakturen zeigte einen ähnlichen Kurvenverlauf für alle Studienarme, wenngleich der Kalzium/Vitamin D- bzw. alleinige Kalziumstudienarm tendentiell besser abschnitt, im Vergleich zur Placebo- bzw. Vitamin D-behandelten Gruppe.

Aufgrund dieser negativen Studienergebnisse sollte man keine voreiligen Schlüsse aus dieser Studie ziehen und auch wichtige Kritikpunkte dazu beachten.

Die **erste große Einschränkung** ergibt sich aus der sehr niedrigen Compliance von 40 bis max. 50 % der Patienten, die nach 2 Jahren dann noch an mehr als 80 % der Tage ihre Medikation eingenommen haben. Die hohe Drop-out-Quote war nur zu einem kleinen Teil durch angegebene Nebenwirkungen zu erklären. Die Nebenwirkungsrate lag mit 12 % für die alleinige Vitamin D-Gruppe etwas niedriger als die 16,4 %, die für die Kalziumgruppe angegeben wurden. Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen waren äußerst selten und auch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den einzelnen Therapiearmen.

Die schlechte Compliance der Studienteilnehmer dürfte nur unwesentlich über derjenigen liegen, die man unter Alltagsbedingungen für die meisten anderen Medikamente, ja selbst Antihypertensiva oder orale Antidiabetika erwarten darf. Hier unterscheidet sich der Studienansatz sicherlich ganz wesentlich von den üblicherweise strenger kontrollierten Studien, die zumeist regelmäßige Kontrollvisiten in einem Studienzentrum vorsehen und damit deutlich höhere Complianceraten erzielen. Die Autoren selbst schreiben in ihrer Studienzusammenfassung, daß aufgrund des „Intention to treat“-Analyseansatzes die Ergebnisse weniger die Wirksamkeit der Studienmedikation als viel mehr die Effektivität dieses Therapieansatzes reflektieren.

Der **zweite große Einwand** gegen eine Verallgemeinerung der Studienergebnisse konzentriert sich auf die Studienpopulation selbst, für die wir nicht wissen, in welchem durchschnittlichen Ausmaß Kalzium in der täglichen Ernährung berücksichtigt wurde bzw. tatsächlich latente oder offensichtliche Kalzium/Vitamin D-

Mangelzustände vorgelegen haben. Lediglich bei 1,1 % der Studienpopulation (n = 60) wurden Vitamin D- und Parathormonbestimmungen durchgeführt.

Aufgrund der zu Beginn der Studie hoch-normalen Parathormonwerte wie auch des Parathormonabfalles von 34 % nach einem Jahr Kalzium- und Vitamin D-Behandlung kann man – bei einem gleichzeitig gemessenen Vitamin D-Wert von 15 ng/ml – jedoch davon ausgehen, daß zumindest in diesem Subkollektiv laborchemische Hinweise auf einen mäßiggradigen Vitamin D- bzw. Kalziummangel vorhanden waren. Darüber hinaus bleibt jedoch unklar, inwieweit sich diese Subgruppe hinsichtlich Compliance gegenüber den restlichen 98,9 % der Studienpatienten verhielt. Da es darüber hinaus nur 1-Jahres-Labordaten gibt, kann spekuliert werden, ob sich die 2- bis 5-Jahresdaten hinsichtlich Beweisführung einer Effektivität der Supplementierung nicht schlechter dargestellt hätten.

Die Autoren versuchten – basierend auf den Rücklaufdaten der Fragebögen – zwischen Patienten mit höherer und niedrigerer Compliance zu differenzieren und fanden hier auch in Subgruppenanalysen keinen Hinweis auf Frakturunterschiede. Es darf jedoch bezweifelt werden, daß die Datenqualität bei dem gewählten Studiendesign ausreichend gut war, um solche „Per-Protocol“-Analysen durchführen zu können.

WELCHE ANDEREN, REZENTEN STUDIEN ZUR KALZIUM-/VITAMIN D-BEHANDLUNG GIBT ES?

Die Unsicherheit betreffend Kalzium- und Vitamin D-Behandlung wurde durch eine weitere Studie, die im April heurigen Jahres im British Medical Journal veröffentlicht wurde [4],

leider noch vergrößert. Diese große Untersuchung verglich die Wirkung von 1.000 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D mit einer (nicht-Placebo-behandelten) Kontrollgruppe hinsichtlich Frakturreduktion. Gut vergleichbar zur „Record-Studie“ fand sich auch hier nach einem medianen Behandlungszeitraum von 25 Monaten keinerlei Unterschied zwischen den Gruppen. Vergleichbar zur oben zitierten „Record-Studie“ gab es auch hier keine Angaben zur täglichen Kalziumeinnahme bzw. keine laborchemischen Beweisführungen, die das Ausmaß des Kalzium- bzw. Vitamin D-Mangels hätten abschätzen lassen. Auch in dieser Studie gab es eine beachtliche Drop-out-Quote von ca. 40 % bereits nach einem Behandlungsjahr. Der Kontakt zu den Patienten wurde lediglich durch einen Besuch bei einer Krankenschwester nach 6 Monaten bzw. überwiegend mittels Fragebögen, die alle 6 Monate ausgesandt wurden, aufrechterhalten.

Zu ergänzen ist die rezente Sammlung relevanter Publikationen auf diesem Gebiet noch durch die im Vorjahr von Larsen et al. veröffentlichte, ebenfalls große Studie [5], die eine Intervention von 1.000 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D bei über 66-jährigen Senioren untersuchte. Diese Studie fand eine signifikante relative Risikoreduktion von 16 % hinsichtlich Entwicklung typischer osteoporotischer Brüche (Intention to treat-Analyse). Auch diese Studie konnte nur einen mäßiggradigen Vitamin D-Mangel anhand eines äußerst klein bemessenen Studiensubkollektivs beweisen.

Die Untersuchungen der letzten Zeit konnten damit keinen überzeugenden präventiven Effekt einer Kalzium- bzw. Kalzium/Vitamin D-Supplementierung zeigen. Eine Kalzium- und Vitamin D-Gabe stellt auch sicher keine osteoanabole Therapieform dar, sondern sorgt zum überwiegenden Teil dafür, daß erstens ein ausreichendes Mineralstoffangebot eine

adäquate Knochenmatrixmineralisation sicherstellt, und daß zweitens ein oft im Alter anzutreffender Kalzium-/Vitamin D-Mangel verhindert wird. Ein solcher Mineralienmangel löst längerfristig zumeist einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit erhöhten Knochenumbau- und verlusten aus. Gesteigerter Knochenumbau – das wissen wir seit einigen Jahren – bewirkt wiederum Knochenstrukturverluste und wirkt sich negativ auf Knochenmasse und -belastbarkeit aus. Es erscheint daher schlüssig, daß der Effekt einer Kalzium/Vitamin D-Behandlung umso leichter faßbar sein muß, je ausgeprägter der Mangel ist (siehe positive Ergebnisse bei institutionalisierten Patienten) und umgekehrt der Effekt in einer Kalzium/Vitamin D-suffizienten Bevölkerung wahrscheinlich nur schwer nachzuweisen sein wird.

Erwiesenermaßen – und dies haben zahllose Studien gezeigt – haben Kalzium und Vitamin D positive Effekte hinsichtlich Supprimierung eines erhöhten Knochenumbaus (wie man ihn oft bei älteren Menschen findet) und Reduktion eines Knochenmasseverlustes. Wir wissen zwar von der Studie in institutionalisierten Patienten, daß der frakturpräventive Effekt von Kalzium und Vitamin D bei Patienten mit mäßig bzw. ausgeprägtem Vitamin D-Mangel bzw. vorhandener Osteomalazie bemerkenswert rasch auftreten kann, hingegen ist wenig darüber bekannt, inwieweit sich ein Knochen-konservierender Effekt einer Kalzium/Vitamin D-Supplementierung – über Jahre konsequent durchgeführt – bei älteren Patienten mit mildem bzw. mäßigem Vitamin D-Mangel auf Knochenfrakturraten niederschlägt.

SCHLUSSFOLGERUNG

Bedauerlicherweise haben uns die neuen, großen Studien hinsichtlich Kalzium- und Vitamin D-Gabe bei älteren Patienten beim Management dieser Patienten nicht wirklich weiter-

geholfen, sondern – eher im Gegenteil – Unsicherheiten bei bisherigen, breit akzeptierten Verschreibungspraktiken beschert.

Diese Studien haben sehr schön vor Augen geführt, daß einerseits gut kontrollierte „strenge“ Studiendesigns mit hohen Compliance-Raten seitens der Patienten notwendig sind, um ein klares Bild über die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Substanz zu bekommen, und daß zweitens erst nach einem solcherart erbrachten Beweis die Notwendigkeit entsteht, Studienkonzepte aufzustellen, die die Wirksamkeit einer breiten Anwendung untersuchen. Eine Studie auf Fragebögen und gelegentlichen Patienten-Vorstellungen bei „Study-Nurses“ aufzubauen, erscheint nach diesen Ergebnissen sinnlos. Bei allen zukünftigen Studien ist zudem eine rigorose Charakterisierung der Kalzium/Vitamin D-Stoffwechsellaage des untersuchten Kollektivs zu fordern, da sonst jede Interpretation im Nachhinein nur in Deuterei endet.

In Anbetracht der immer größer werdenden Evidenz, daß Kalzium bzw. Vitamin D mannigfaltige andere, günstige Eigenschaften auf Muskelkraft, -koordination, Sturzanfälligkeit, Blutdruckregulation bzw. auch präventive Effekte hinsichtlich Kanzerogenese zeigt, sollten wir die zumindest für Österreich wichtigen Konsequenzen aus der kürzlich veröffentlichten Publikation von Kudlacek et al. [6] ziehen, die einen weitverbreiteten Kalzium und Vitamin D-Mangel in der österreichischen Bevölkerung dokumentieren konnte, und eine großzügige Kalzium-Vitamin D-Supplementierung anstreben. Dies gilt insbesondere für die ältere Bevölkerung, für Risikogruppen wie bettlägrige und institutionalisierte Patienten.

Literatur:

1. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJN. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–42.

2. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GEN. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670–6.

3. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Donaldson C, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA; RECORD Trial Group. 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: 1621–8.

4. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis R, Iglesias C, Puffer S, Sutcliffe A, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003.

5. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang AJ. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 370–8.

6. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, Leb G, Klaushofer K, Weber K, Woloszczuk W, Will-

vonseder R; Austrian Study Group on Normative Values of Bone Metabolism. Normative data of bone mineral density in an unselected adult Austrian population. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 332–9.

Korrespondenzadresse:
Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Medizinische Universitätsklinik Graz
Klinische Abteilung für
Endokrinologie und Nuklearmedizin
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-mail:
harald.dobnig@meduni-graz.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)