

**Diplomarbeit**  
**Calciumsupplemente**  
**eine Literaturübersicht**

eingereicht von

**Simon Schmidt**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

**Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr.med.univ. Karin Amrein MSc.**

**Dr.med.univ. Adelina Tmava-Berisha**

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 18.12.2018

Simon Schmidt eh

## Danksagungen

Ich möchte mich ganz besonders bei Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Karin Amrein, MSc. bedanken, welche mich während der Erstellung der Diplomarbeit stets unterstützt, jede Frage in kürzester Zeit beantwortet und mir wertvolle Ratschläge und Hinweise zur Verbesserung meiner Arbeit gegeben hat. Zudem hat sie mir neben dem Schreiben der Diplomarbeit ermöglicht, bei der VitDalize Studie mitzuarbeiten, was mir einen einmaligen Einblick in den Ablauf einer klinischen Studie und wichtige Erfahrungen gebracht hat.

Weiters danke ich meiner Familie, meinen Eltern Gerda Unterthiner und Paul Schmidt, welche mir überhaupt erst ermöglichen das Medizinstudium zu absolvieren und meinen Geschwistern Hannah und Matthias, da sie immer für mich da sind. Danke dass ihr mir stets zur Seite steht und mich immer unterstützt.

## Zusammenfassung

### **Einleitung**

Trotz der langjährigen und häufigen Anwendung von Calciumsupplementen in der Osteoporosetherapie und –prävention gibt es Diskussionen über deren Nutzen und Nebenwirkungsprofil. Einerseits wird die wirkliche Effektivität in der Frakturprävention durch einige Studien in Frage gestellt, andererseits wurden Calciumsupplemente in den letzten Jahren in Verbindung mit kardiovaskulären Ereignissen gebracht.

### **Methoden**

Diese Diplomarbeit fasst die derzeitige Evidenz zum Thema Calciumsupplemente in der Osteoporosetherapie zusammen. Dabei wurde über die Suchmaschinen PubMed, Google Scholar und Google eine umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt und über 50 wissenschaftliche Artikel, 14 Metaanalysen aus den Jahren 1999 bis 2017 und 17 randomisiert kontrollierte Studien angeschaut. Weiters wurden die zurzeit in Österreich verfügbaren Calciumsupplemente analysiert.

### **Ergebnisse**

Zusammenfassend zeigt die aktuelle Literatur in der Primärprävention der Osteoporose nur einen schwachen Nutzen für Calciumsupplemente in Kombination mit Vitamin D. Sie wirken effektiver bei bestimmten RisikopatientInnen mit einem hohen Osteoporoserisiko und unzureichender Calciumaufnahme über die Nahrung. Entscheidend für den Therapieerfolg ist die Compliance des Patienten/ der Patientin, welche durch gastrointestinale Nebenwirkungen oft vermindert wird. Das Risiko für Nierensteine scheint durch die Therapie mit Calciumsupplementen und Vitamin D leicht erhöht zu sein. Zwar gibt es Metaanalysen, welche eine Risikoerhöhung von Herzinfarkten durch Calciumsupplemente aufzeigen, andere wiederum finden das Gegenteil. Die Risikoerhöhung kardiovaskulärer Ereignisse durch Calciumsupplemente kann zurzeit nur als umstrittene Hypothese betrachtet werden, deren zweifelsfreier Beweis durch weitere Studien noch ausbleibt. In Österreich sind derzeit 24 Calciumsupplemente als Arzneimittel zur Prävention und Therapie der Osteoporose zugelassen, wobei es sich meist um Kombinationspräparate aus Calciumcarbonat mit Vitamin D3 (Cholecalciferol) handelt.

### **Diskussion**

Unter Berücksichtigung der osteologischen Risikofaktoren und der täglichen Calciumaufnahme des Patienten/ der Patientin mit der Ernährung sollten der Arzt und die Ärztin individuell die Einnahme von Calciumsupplemente verschreiben. Primär soll versucht werden, die Calciumaufnahme über die Nahrung zu steigern. Gelingt dies nicht, sind Calciumsupplemente in Kombination mit Vitamin D indiziert. Auf die Therapie mit Calciumsupplemente sollte nicht aufgrund Bedenken hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse verzichtet werden. In Zukunft sind weitere Studien notwendig, um mehr Klarheit rund um das Thema Calciumsupplemente zu schaffen.

## Abstract

### **Introduction:**

Despite the widespread use of calcium supplements for prevention and treatment of osteoporosis, the benefits and side effects of them are still subject to controversy. On the one hand, the real effectiveness to prevent fractures has been questioned by studies. On the other hand, calcium supplements have been associated with cardiovascular events.

### **Methods:**

This thesis summarizes the current evidence of calcium supplements in the treatment of osteoporosis. A literature research via PubMed, Google Scholar and Google was conducted and over 50 scientific articles, 14 metaanalyses from the years 1999 to 2017 and 17 randomised controlled trials were examined. Furthermore, the calcium supplements available in Austria are analysed.

### **Results:**

Calcium supplements in combination with vitamin D have only a small benefit in the primary prevention of osteoporosis. They are more effective in patients at high risk of osteoporosis and an insufficient dietary calcium intake. The patients' compliance, which is often reduced by gastrointestinal side effects, is crucial for the therapy outcome. Calcium with vitamin D supplements slightly increase the risk of kidney stones. Some meta-analyses show an association between calcium supplements and myocardial infarction, others found the opposite. The increased risk for cardiovascular events caused by calcium supplements should be viewed as a controversial hypothesis, which still must be evaluated by further studies. We found 24 different calcium supplements for prevention and treatment of osteoporosis registered in Austria, most of which contain calcium carbonate coadministered with vitamin D3 (cholecalciferol).

### **Discussion:**

Taking into account the osteoporosis risk factors and daily dietary calcium intake of the patient, physicians should prescribe calcium supplements according to individual needs. First, the patient should try to increase the dietary calcium intake. If this is unsuccessful, calcium supplements in combination with vitamin D are indicated. Physicians should not avoid calcium supplements because of concerns regarding potential cardiovascular events. To clarify open questions, we need further studies on the subject of calcium supplements and their risks and benefits.

# Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN.....	II
ZUSAMMENFASSUNG.....	III
ABSTRACT.....	IV
INHALTSVERZEICHNIS.....	V
TABELLENVERZEICHNIS.....	VII
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Calciumstoffwechsel im menschlichen Körper.....	1
1.1.1 Calciumverteilung im Körper.....	1
1.1.2 Regulation des Calciumhaushalts.....	1
1.1.3 Funktionen, Aufgaben von Calcium.....	3
1.1.4 Störungen des Calciumhaushalts.....	4
1.2 Calciummangel.....	6
1.2.1 Tagesbedarf an Calcium.....	6
1.2.2 Prävalenz und Epidemiologie von Calciummangel.....	7
1.2.3 Ursachen.....	10
1.2.4 Folgen.....	12
2 METHODEN.....	15
3 CALCIUMSUPPLEMENTE.....	16
3.1. Zusammensetzung, Aufbau.....	16
3.1.1 Tabletten.....	16
3.1.2 Alternativen.....	17

3.2 Indikationen, Anwendungsgebiet.....	18
3.2.1 Anwendung.....	18
3.2.2 Indikationen.....	18
3.3 Kontraindikationen.....	22
3.4 Wechselwirkungen.....	23
3.5 Schwangerschaft/Stillzeit.....	24
3.6 Überdosierung.....	25
3.7 Nebenwirkungen.....	25
3.7.1 Nierensteine.....	25
3.7.2 Gastrointestinale Beschwerden.....	29
3.7.3 Kardiovaskuläre Ereignisse.....	30
4 RESULTATE.....	38
4.1 Pro und Contra.....	38
4.1.1 Contra.....	38
4.1.2 Pro.....	44
4.2 Calciumpräparate in Österreich.....	51
4.2.1 Calciumsupplemente als Arzneimittel.....	51
4.2.2 Calciumsupplemente als Nahrungsergänzungsmittel.....	56
5 DISKUSSION.....	68
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	72

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfohlene tägliche Aufnahme von Calcium (RDA) (NIH 2018).....	6
Tabelle 2: Referenzwert der Aufnahme (RNI) von Calcium (National-Osteoporosis-Society 2018).....	7
Tabelle 3: Durchschnittliche tägliche Calciumaufnahme von Erwachsenen weltweit (Balk, Adam et al. 2017).....	9
Tabelle 4: Anstieg des Calciumspiegels über 4 Stunden nach Einnahme 1200 mg Calciumcarbonat + 400 I.E. Vitamin D3 und Milch (Oliveira, Silveira et al. 2017).....	11
Tabelle 5: Calciumsupplementation und die Inzidenz von Nierensteinen (Heaney 2008)...	27
Tabelle 6: Vergleich der Nierensteininzidenz in randomisiert kontrollierten Studien (Calcium versus Placebo oder Calcium + Vitamin D versus Placebo) (Kahwati, Weber et al. 2018).....	28
Tabelle 7: Nutzen-Risiko Profil von Calciumsupplementen in großen randomisiert kontrollierten Studien (Chiodini and Bolland 2018).....	43
Tabelle 8: Übersicht Calciumsupplemente in Österreich zur Osteoporoseprävention/-therapie (AGES 2018, Austria-Codex 2018).....	51
Tabelle 9: Übersicht Calciumsupplemente als Nahrungsergänzungsmittel (amazon 2018, apo-rot.de 2018, apotheke.at 2018).....	66

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Calciumstoffwechsel im menschlichen Körper

### 1.1.1 Calciumverteilung im Körper

Das im Körper vorhandene Calcium befindet sich zu 99% im Knochen, wo es als Hydroxylapatit verbunden mit Phosphat gespeichert ist (bei Männern 0,9 bis 1,3 kg / bei Frauen 0,75 bis 1,1 kg). Lediglich 1% des Calciums befindet sich im Extrazellulärraum. Hier spielt die Calciumkonzentration im Serum jedoch eine entscheidende Rolle, welche durch das Zusammenspiel verschiedener Hormone konstant zwischen 2,2 – 2,65 mmol /l gehalten wird. Der Calciumspiegel im Serum setzt sich folgendermaßen zusammen: 45% ist an Eiweiß gebunden (v.a. Albumin), 5% ist komplexgebunden an Anionen (Bikarbonat, Citrat, Phosphat) und 50% des Calciums im Serum ist in Form von freien Ionen vorhanden und gilt als biologisch aktive Fraktion. (Herold 2017) Der Protein- bzw. Albumingehalt des Serums und der pH-Wert des Blutes beeinflussen den Anteil der ionisierten Calciumionen, so führt eine Alkalose zu einer Hypocalcämie (manifest z.B. als Hyperventilationstetanie), während eine Azidose zu einer Hypercalcämie führt. (Arastéh 2018)

### 1.1.2 Regulation des Calciumhaushalts

Die Konzentration des Calciums im Serum wird genau reguliert und im Gleichgewicht gehalten, um dem Gewebe eine möglichst konstante Calciummenge bereitzustellen. Das ionisierte Calcium gilt dabei als Regelgröße, welches entscheidend durch die drei calciotropen Hormone Parathormon, Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D) und Calcitonin reguliert wird. (Greten 2010)

- Parathormon

Die vier Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse produzieren Parathormon. Zunächst liegt es als Prä-Pro Hormon mit 115 Aminosäuren vor, als Prohormon mit 84 Aminosäuren verlässt es die Nebenschilddrüse und biologisch aktiv zirkuliert das Parathormon dann im Blut als Peptid mit 43 Aminosäuren mit der Konzentration von 1,5 – 6,5 pmol/l. Calcium und Parathormon werden gegensinnig über einen

negativen Feedback-Mechanismus reguliert. Durch einen Abfall des ionisierten Calciums im Serum ( $< 1,25\text{mmol}$ ) wird die Sekretion des Parathormons angeregt. Auch eine leichte Hypomagnesiämie und ein hoher Phosphatspiegel stimulieren die Parathormonsekretion, während eine starke Hypomagnesiämie die Parathormonsekretion hemmt. Zur Aufrechterhaltung der Calciumkonzentration im Serum, welche anhand der Calciumrezeptoren der Nebenschilddrüse gemessen wird, fördert Parathormon die Osteoklastenaktivität im Knochen, wodurch es zu einer erhöhten Calciumfreisetzung kommt. Parathormon fördert auch die Calciumreabsorption in den distalen Nierentubuli und aktiviert im proximalen Tubulus die  $1\alpha$ -Hydroxylase, wodurch die Vitamin  $D_3$  Bildung stimuliert wird. (Herold 2017) Zusätzlich fördert Parathormon die renale Ausscheidung von Phosphat und Bicarbonat, wodurch mehr freies Calcium im Blut zur Verfügung steht. (Maeda, Fortes et al. 2006)

- Calcitonin

Eine hohe Calciumkonzentration im Blut stimuliert die C-Zellen der Schilddrüse zur Produktion von Calcitonin. Calcitonin bewirkt durch Hemmung der Osteoklastenaktivität, Hemmung der renalen Calciumreabsorption und gesteigerten Einbau von Calcium in den Knochen eine Senkung der Serumcalciumkonzentration. Die biologische Relevanz von Calcitonin beim Menschen ist jedoch unklar, da auch eine komplette Thyroidektomie zu keinen klinischen Problemen führt. Zudem wird Calcitonin als Tumormarker bei medulläre Schilddrüsenkarzinom und als Sepsismarker (Procalcitonin) verwendet. (Arastéh 2018)

- Vitamin D

Der Mensch deckt seinen Vitamin D Bedarf auf zwei Wege. Zum einen kann er über die Nahrung Vitamin  $D_3$  (Cholecalciferol) oder Vitamin  $D_2$  (Ergocalciferol) aufnehmen. Die Vitamin D Aufnahme über die Nahrung spielt aber eine untergeordnete Rolle, da der Großteil der Nahrungsmittel einen geringen Vitamin D Gehalt hat. Die weitaus wichtigere Quelle für Vitamin D ist die endogene Produktion in der Haut. Dabei wird 7-Dehydrocholesterol durch UV Licht in Prävitamin D umgewandelt, welches sofort durch die entstehende Wärme zu Cholecalciferol wird. Cholecalciferol kann endokrin und autokrin bzw. parakrin wirken. Im endokrinen Weg wird Vitamin  $D_3$  zunächst in der Leber zu Calcidiol =  $25\text{-}(\text{OH})\text{-D}$  umgewandelt. Calcidiol ist die häufigste Form von Vitamin D im Körper, aber inaktiv. Erst nach dem nächsten Schritt, der Umwandlung von Calcidiol zu Calcitriol, entsteht aktives Vitamin D. (Rotter 2018) Dabei wird durch die  $1\alpha$ -Hydroxylase (CYP27B1)  $25\text{-}(\text{OH})\text{-D}_3$  in das biologisch aktive  $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$

mittels Hydroxylierung umgewandelt. Diese Umwandlung wird durch einen niedrigen Phosphatspiegel und Parathormon gefördert, hingegen durch eine hohe Calciumkonzentration, FGF23 oder Vitamin D selbst gehemmt. (Herold 2017) Die endokrine Vitamin D Wirkung hat als Hauptaufgabe die Regulierung des Calciumhaushaltes. Es fördert die Aufnahme von Calcium und Phosphat im Darm und stimuliert deren Rückresorption in der Niere, was insgesamt eine Erhöhung der Knochenmineralisation bewirkt. Beim autokrinen/parakrinen Weg wird das zirkulierende Calcidiol direkt in den Zellen in die aktive Form umgewandelt. Dadurch wird unabhängig vom Serum-Calcitriolspiegel, welcher ja primär der Calciumversorgung des Knochens dient, eigenständig in den verschiedensten Geweben und Organen Calcitriol produziert. (Rotter 2018) Dabei wird vermutet, dass Vitamin D vor Autoimmunerkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen und vor Infektionen schützt, das Diabetesrisiko reduziert und sich positiv auf dem im Mutterleib wachsenden Fötus auswirkt. (Wacker and Holick 2013)

### ***1.1.3 Funktionen, Aufgaben von Calcium***

Calcium hat im menschlichen Organismus eine Vielzahl von Aufgaben. Da 99% des Calciums im Knochen vorkommt, ist es naheliegend, dass es hier essenzielle Funktionen ausübt. Calcium verleiht dem Knochen in Form von Hydroxylapatit Struktur und die nötige Mischung aus Steifheit, Stärke und Elastizität. Zudem dient der Knochen als Calciumreservoir, woraus der Körper jederzeit kurzfristig Calcium für lebenswichtige Prozesse holen kann und dadurch das Calciumlevel im Plasma konstant hält. Das ionisierte Calcium aus dem Blutplasma wird als intrazellulärer Messenger in Zellen und Geweben überall im Körper gebraucht: ionisiertes Calcium ist das entscheidende Element in der Signalweiterleitung. Dabei hat es zentrale Aufgaben in der Vermittlung von Blutgefäßfunktionen wie Vasokonstriktion oder Vasodilatation, bei der Aktivierung der Gerinnungskaskade, bei der neuromuskulären Erregung, bei der Hormonsekretion und bei der Muskelfunktion. (Ross, Manson et al. 2011) Zum Beispiel gibt Calcium bei der Muskelkontraktion das Startsignal für die Kontraktion, indem es nach erfolgtem Aktionspotential und vorübergehendem Anstieg der Calciumkonzentration in der Zelle an Troponin, welches am Aktinfilament liegt, bindet. Durch die Bindung kommt es zur Strukturveränderung des dünnen Aktinfilaments, wodurch das Myosin an Aktin andocken kann und die Kontraktion auslöst. (Irving 2017)

### **1.1.4 Störungen des Calciumhaushalts**

Die Serumkonzentration des Calciums liegt beim Gesunden zwischen 2,2 und 2,7 mmol/l, wobei verschiedene Labore bzw. Tests hier geringfügig andere Grenzwerte haben können. Eine Erhöhung bzw. Erniedrigung dieser Konzentration aufgrund verschiedenster Pathologien führt zu entsprechenden Symptomen:

#### **Hypercalcämie**

Übersteigt die Konzentration des Gesamtcalciums im Serum 2,7 mmol/l oder die Konzentration des ionisierten Calciums im Serum 1,3 mmol/l, so liegt eine Hypercalcämie vor. Eine besonders häufige Ursache für eine Hypercalcämie stellt der primäre Hyperparathyreoidismus dar, welcher wiederum am häufigsten durch ein singuläres und benignes Adenom der Nebenschilddrüse verursacht wird, aber auch andere endokrine Ursachen wie tertärer Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose oder ein Mb. Addison sowie genetische Störungen im Vitamin D Metabolismus können die Calciumkonzentration im Serum erhöhen. Eine weitere häufige Ursache ist die tumorinduzierte Hypercalcämie. Dabei gibt es verschiedene Mechanismen, wie ein Tumor die Calciumkonzentration im Serum erhöhen kann. Zum einen stimulieren Knochenmetastasen oder ein Multiples Myelom über Zytokine Osteoklasten, welche durch vermehrte Osteolyse zur Hypercalcämie führen. Weiters können gewisse Tumore ektopt ein parathormonverwandtes Peptid bilden (PTH related peptide oder PTHrP), welches vermehrt Calcium aus dem Knochen freisetzt. Zudem können einige Tumorzellen Calcitriol produzieren. Eine weitere Ursache für Hypercalcämie stellen Medikamente dar z.B. Thiaziddiuretika, Vitamin A- oder Vitamin D Intoxikation, Tamoxifen. Seltener Ursachen für eine erhöhte Calciumkonzentration im Serum können Immobilisation, Sarkoidose oder die familiäre hypocalciurische Hypercalcämie (FHH) sein. Die Symptome einer Hypercalcämie sind sehr variabel und häufig sind PatientInnen auch asymptomatisch. (Herold 2017) Die Schwere der Symptome hängt von der Höhe des Spiegels und der Anstiegsgeschwindigkeit der Calciumkonzentration im Serum ab. Am häufigsten treten gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation oder Bauchschmerzen auf. PatientInnen können auch an Konzentrationsschwierigkeiten, Muskelschwäche oder Müdigkeit leiden. Renal kann es zu einem nephrotischen Diabetes insipidus kommen, welcher über eine Polyurie und Exsikkose zum akuten Nierenversagen führen kann. (Moe 2008) Weiteres können durch eine erhöhte Konzentration von Calcium im Harn Nieren- bzw. Harnsteine oder eine Nephrokalzinose entstehen. Am Herz kann eine Hypercalcämie zu Rhythmusstörungen oder QT-Verkürzungen führen, während

die Skelettmuskulatur durch Adynamie und Muskelschwäche auffallen kann. Neuropsychiatrische Symptome einer Hypercalcämie können Psychosen, Depressionen oder sogar Somnolenz bis Koma sein. Letzteres tritt v.a. im Rahmen einer hypercalcämischen Krise auf, eine akut lebensbedrohliche Situation, bei der das Serumcalcium über 3,5 mmol/l ansteigt. (Herold 2017)

## **Hypocalcämie**

Als Hypocalcämie bezeichnet man einen Abfall der Gesamtcalciumkonzentration im Serum unter 2,2 mmol/l. Die Ursachen der Hypocalcämie lassen sich in drei Gruppen unterteilen:

1) Bei einer Reduktion des gesamten Calciums im Serum mit normaler Konzentration von ionisiertem Calcium liegt ein Mangel an Proteine und Albumin vor, wodurch die proteingebundene Calciumfraktion im Serum sinkt.

2) Eine Erniedrigung des ionisierten Calciums im Serum kann mit normalem Magnesiumspiegel einhergehen. Als Ursache einer Hypocalcämie mit normalem Magnesiumspiegel kommen Hypoparathyreoidismus, schwerer Vitamin D Mangel, Therapie mit Antikonvulsiva, Pankreatitis, chronische Niereninsuffizienz oder Rhabdomyolyse in Frage.

3) Eine Erniedrigung des ionisierten Calciums mit niedrigem Magnesiumspiegel kommt bei Alkoholismus, Malabsorption oder aufgrund von Medikamenten (z.B. Schleifendiuretika, Gentamicin, Cisplatin) vor. (Herold 2017)

Die Schwere der Symptome einer Hypocalcämie korreliert mit der Geschwindigkeit und der Menge des Calciumabfalls, welche zudem vom Säure-Basen-Haushalt und von der Aktivität des Sympathikus beeinflusst werden. Bei der akuten Hypocalcämie stehen neuromuskuläre, neuropsychiatrische und kardiale Symptome im Vordergrund. Durch erhöhte neuromuskuläre Erregbarkeit kommt es zu perioralen oder die Extremitäten betreffenden Parästhesien, Krämpfen, Myalgien oder Muskelschwäche. Neuropsychiatrische Symptome können Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Depressionen oder Psychosen sein. Typische Zeichen der akuten Hypocalcämie sind das Chvostek und das Trousseau Zeichen, wobei das Trousseau Zeichen sensitiver und spezifischer ist. Bei einer akuten schweren Hypocalcämie kann es zu spontanen Tetanien und kardialen Symptomen wie Bradykardie, ventrikulären Arrhythmien oder akutem Herz-Kreislaufversagen kommen. Im EKG deutet eine Verlängerung des QT Intervalls auf eine Hypocalcämie hin. Chronische Hypocalcämie kann unspezifische oder keine Symptome haben. Mögliche Symptome sind Hauterscheinungen wie trockene Haut, Dermatitis oder Alopezie, Zahnveränderungen, neuropsychiatrische Veränderungen, extrapyramidale Symptome oder ein subkapsulärer Katarakt. (Maeda, Fortes et al. 2006)

## 1.2 Calciummangel

### 1.2.1 Tagesbedarf an Calcium

Je nach Alter und Geschlecht variiert der tägliche Calciumbedarf. Das amerikanische Institute of Medicine, IOM, gab 2011 folgende Empfehlungen heraus. Die Werte sind stets auf den RDA (recommended dietary allowance) bezogen, also die durchschnittliche tägliche Aufnahme, die für 97-98% der gesunden Bevölkerung ausreicht. Während sich im Wachstum befindende Kinder und Jugendliche von 9 bis 18 Jahren noch 1100 mg bis 1300 mg an Calcium täglich zu sich nehmen sollten, liegt der Tagesbedarf bei Erwachsenen Männern wie Frauen von 19 bis 50 Jahren zwischen 800 und 1000 mg. Im Alter und bei Frauen mit dem Beginn der Menopause steigt der Bedarf an Calcium wieder an, Frauen ab dem 51. Lebensjahr sollten 1000-1200 mg zu sich nehmen, Männer dann ab dem 70. Lebensjahr. (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin and Calcium 2011) Aber eine übermäßige Calciumzufuhr ist auch nicht sinnvoll und kann zu Problemen führen. Das obere Limit der täglichen Zufuhr, das tolerable upper intake level, wurde bei Frauen und Männern zwischen 9-18 Jahren bei 3000 mg/Tag, zwischen 19-50 Jahren bei 2500 mg/Tag und bei über 51-jährigen bei 2000 mg/Tag festgelegt. (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin and Calcium 2011)

Alter	Mann	Frau	Schwangere	Stillende
0–6 Monate	200 mg	200 mg		
7–12 Monate	260 mg	260 mg		
1–3 Jahre	700 mg	700 mg		
4–8 Jahre	1,000 mg	1,000 mg		
9–13 Jahre	1,300 mg	1,300 mg		
14–18 Jahre	1,300 mg	1,300 mg	1,300 mg	1,300 mg
19–50 Jahre	1,000 mg	1,000 mg	1,000 mg	1,000 mg
51–70 Jahre	1,000 mg	1,200 mg		
71+ Jahre	1,200 mg	1,200 mg		

*Tabelle 1: Empfohlene tägliche Aufnahme von Calcium (RDA) (NIH 2018)*

Die deutsche, österreichische und schweizerische Gesellschaft für Ernährung sieht keine ausreichende Evidenz dafür, dass eine Calciumaufnahme über 1000 mg einen zusätzlichen Nutzen in der Frakturprävention bringt. Daher empfiehlt sie auch für postmenopausale Frauen und über 70-jährige Männer eine tägliche Calciumaufnahme von 1000 mg. (Nil 2013)

Diese Empfehlungen sind aber keineswegs als absolut anzusehen, da es in verschiedenen Ländern verschiedene Empfehlungen und Richtwerte zur Calciumaufnahme gibt. (Cano, Chedraui et al. 2018) In Großbritannien zum Beispiel gibt die nationale Osteoporosegesellschaft NOS die benötigte tägliche Calciummenge mit dem Wert reference nutrient intake (RNI), also Referenzwert der Calciumaufnahme, an. Bei der erwachsenen Bevölkerung wird eine tägliche Calciumaufnahme von 700 mg als ausreichend angesehen, um den täglichen Calciumbedarf von 97,5% der Bevölkerung zu decken. (National-Osteoporosis-Society 2018)

Alter	Referenzwert der Calciumaufnahme (RNI)
0–12 Monate (nur bei nicht gestillten Säuglingen)	525 mg
1–3 Jahre	350 mg
4–6 Jahre	450 mg
7–10 Jahre	550 mg
11–18 Jahre Jungen/Mädchen	1,000 / 800 mg
19 + Jahre	700 mg
Schwangere	700 mg
Stillende	700 mg + 550 mg
<i>Tabelle 2: : Referenzwert der Aufnahme (RNI) von Calcium (National-Osteoporosis-Society 2018)</i>	

Einen absoluten Richtwert, wie viel Calcium eine Person pro Tag aufnehmen muss, gibt es aber nicht, da auch die Calciumabsorption im Darm von verschiedenen Faktoren abhängt. Alter, Body-Mass-Index, Geschlecht, Hormonhaushalt, Ethnie und zusätzliche Nahrungsbestandteile beeinflussen die Verwertung des Calciums und sind von Mensch zu Mensch unterschiedlich. (Ramsubeik, Keuler et al. 2014, Cano, Chedraui et al. 2018)

### **1.2.2 Prävalenz und Epidemiologie von Calciummangel**

Weltweit nehmen viele Menschen zu wenig Calcium über die Nahrung auf. Der durchschnittliche Calciumkonsum in 16 europäischen Ländern variiert bei Männern zwischen 687-1171 mg/Tag und bei Frauen zwischen 508-1047 mg/Tag. (Elmadfa, Meyer et al. 2009).

Vor allem bei postmenopausalen Frauen ist eine adäquate Calciumaufnahme von Bedeutung. Ausgerechnet postmenopausale Frauen nehmen häufig jedoch zu wenig

Calcium zu sich, z.B. in Großbritannien durchschnittlich 645 – 705 mg Calcium pro Tag. (Bates, Prentice et al. 1998) In Deutschland liegt die durchschnittliche Calciumaufnahme älterer Frauen bei 729 – 829 mg pro Tag. (Volkert, Kreuel et al. 2004) In den Niederlanden zeigt sich ein ähnliches Bild, ein Drittel der Frauen in der Studie von Elders et al. nehmen weniger als 950 mg an Calcium mit der Nahrung zu sich. (Elders, Lips et al. 1994) Zwischen Ländern und v.a. zwischen einzelnen Personen variiert die Calciumaufnahme erheblich. Besonders bei Personen, die eine hohe Calciumaufnahme brauchen und die ein hohes Risiko für einem Calciummangel haben, ist es wichtig, die tägliche Calciumaufnahme zu kennen. In einer Studie mit 502 über 50-jährigen PatientInnen mit einer kürzlich erworbenen Fraktur, hatten nur 11% der PatientInnen eine adäquate Calciumaufnahme (über 1000 mg) und einen adäquaten Vitamin D Spiegel (über 50nmol/l). 43 % der PatientInnen hatten einen Vitamin D Mangel und eine zu niedrige Calciumzufuhr. Dies wurde bei Männern sowie Frauen in allen Alterskategorien ab 50 Jahren und bei allen Frakturtypen beobachtet. Auch ist bemerkenswert, dass diese mangelnde Calciumzufuhr im gleichen Maße bei osteopenischen, osteoporotischen und PatientInnen mit normaler Knochenmineraldichte auftrat. (van den Bergh, Bidar et al. 2012)

Laut der ENALIA Studie (nationale Ernährungsstudie spanischer Kinder und Jugendlicher), haben Kinder über 9 Jahre und dort vor allem Mädchen ein besonders hohes Risiko, nicht genügend Calcium mit der Nahrung aufzunehmen. Bei Jungen zwischen 9 und 13 Jahren nahmen 66,1% und zwischen 14 und 17 Jahren 46% weniger als die durchschnittlich benötigte Calciummenge pro Tag auf. Bei Mädchen waren es sogar 80,6% der 9 bis 13-jährigen und 88,6% der 14 bis 17-jährigen, welche unter der durchschnittlich benötigten Calciummenge lagen. Zudem beobachtete man eine zu geringe Vitamin D Aufnahme in allen Altersgruppen und beiden Geschlechtern. (Lopez-Sobaler, Aparicio et al. 2017) Die HELENA Studie, welche die Nahrungsaufnahme von Jugendlichen in acht verschiedenen europäischen Städten ansah, kam zu ähnlichen Ergebnissen. Jungen zwischen 10 und 13 Jahre nahmen im Median 859 mg Calcium täglich auf, Mädchen desselben Alters 809 mg. Mädchen zwischen 15 und 19 Jahre nahmen sogar nur 661 mg Calcium im Median pro Tag auf. (Diethelm, Huybrechts et al. 2014)

In der Studie von Bailey et al. 2010 wurde die Calciumaufnahme aus Essen, Wasser, Supplementen und Antazida bei US-Bürgern geschätzt. 53% der Teilnehmer gaben an, keine Calciumsupplementation zu nehmen, während 43% Calciumsupplementation benutzten (besonders über 71-jährige). Jungen und Mädchen zwischen 1-3 Jahren hatten die größte Chance, den täglichen Calciumbedarf ausreichend zu decken, hingegen konnten weniger als 10% der Mädchen zwischen 14 und 18 Jahren und Frauen über 51

Jahren mit ihrer Ernährung eine adäquate tägliche Calciumdosis erreichen. Durch die Einnahme von Calciumsupplementen erreichten viele BürgerInnen eine ausreichende Calciumaufnahme. (Bailey, Dodd et al. 2010) Zusätzlich zu der Calciummangelernährung, welche 90 % der Frauen in den USA betrifft, haben 50-90% der Frauen aus den USA einen Vitamin D Mangel, was die Problematik weiter verstärkt. (Barice and Hennekens 2015)

Zusammenfassend kann man also sagen, dass es eine hohe Prävalenz an mangelnder Calciumzufuhr mittels Ernährung gibt. Quer durch alle Altersschichten und den verschiedenen Ländern wurde aufgezeigt, dass viele Personen die täglich erforderliche Calciummenge mit der Nahrung nicht aufnehmen.

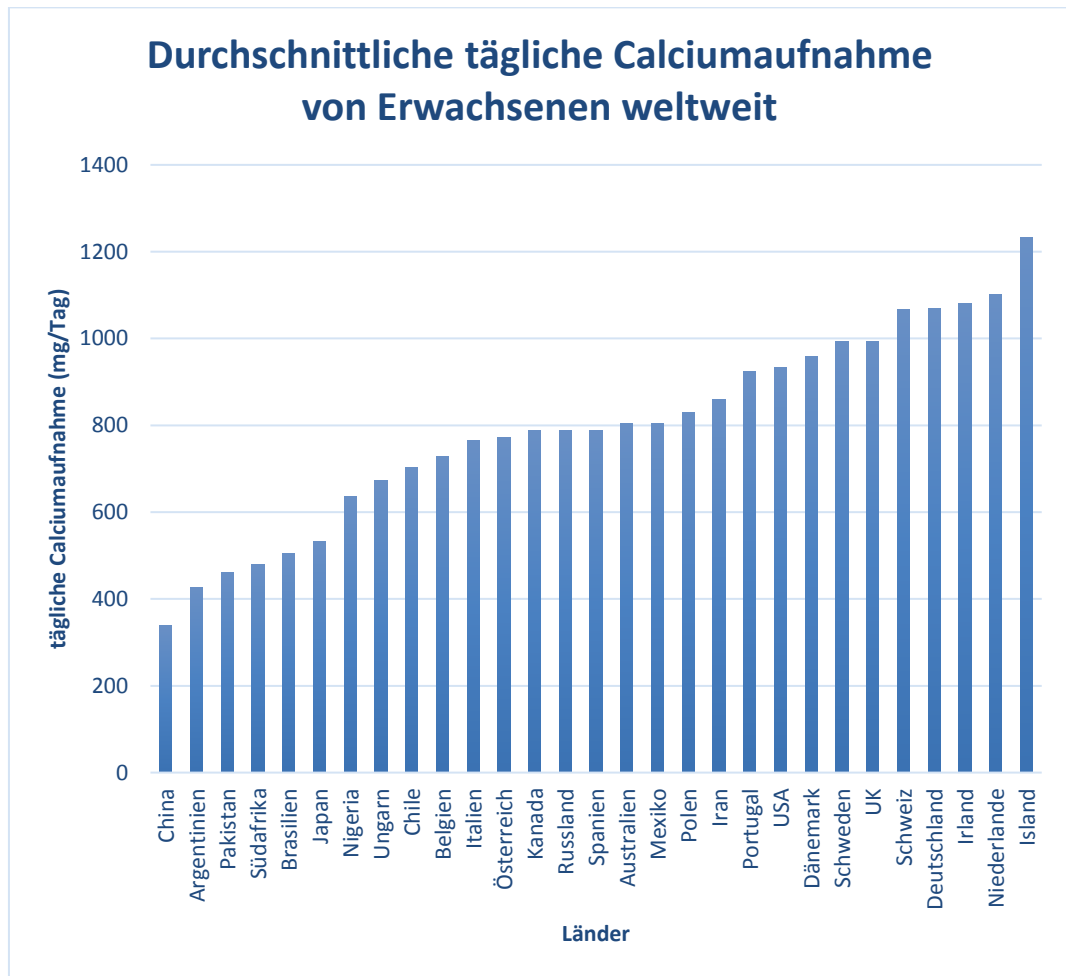


Tabelle 3: Durchschnittliche tägliche Calciumaufnahme von Erwachsenen weltweit (Balk, Adam et al. 2017)

### **1.2.3 Ursachen**

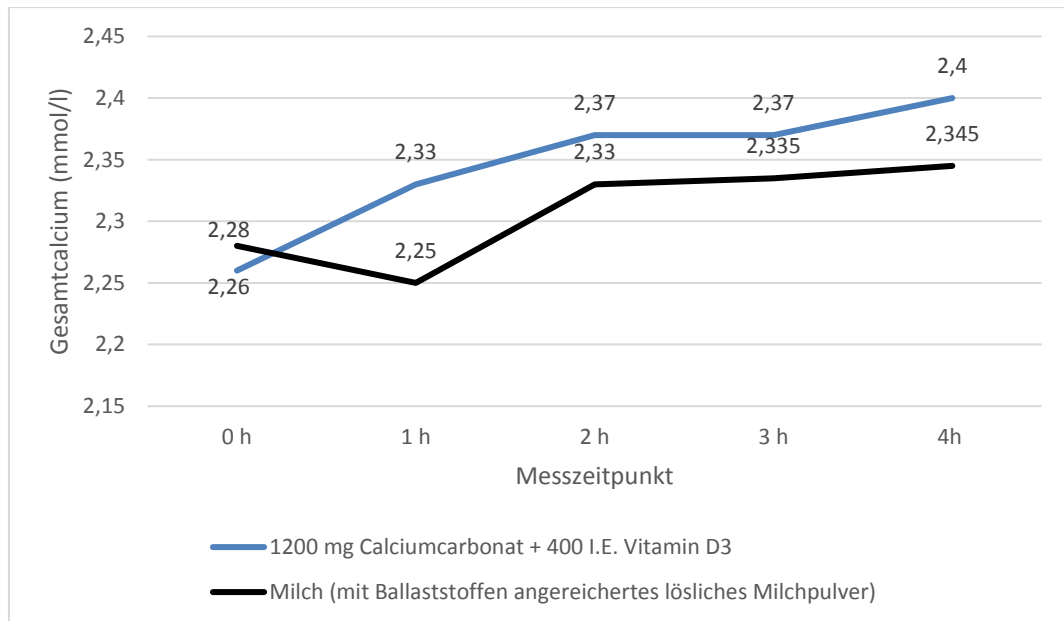
Zu einem Calciummangel kommt es aus den verschiedensten Gründen. Die häufigste Ursache ist eine unzureichende Calciumaufnahme über die Nahrung, sprich eine calciumarme Ernährung. Um eine genügende Calciumaufnahme zu erreichen, sind Milchprodukte, insbesondere Käse von großer Wichtigkeit, da Milchprodukte durchschnittlich zwischen 52-65% des täglich aufgenommenen Calciums beinhalten. Milchprodukte sind aufgrund des hohen Calciumgehalts, der guten Resorption, der leichten Verfügbarkeit und der überschaubaren Kosten eine sehr gute Quelle für Calcium. Aber auch Leitungs- und Mineralwasser, Grünkohl, Hülsenfrüchte, Bohnen und Gemüse sind gute Calciumquellen, wobei es nur mit diesen schwer ist, den täglichen Calciumbedarf zu decken. (Rozenberg, Body et al. 2016) Der Wandel in den Essgewohnheiten stellt zudem ein Risiko für eine calciumarme Ernährung dar. Ein Beispiel dafür sind Softdrinks. Die amerikanische Pädiatriegesellschaft warnt, dass der Konsum von Softdrinks den Milchkonsum bei Heranwachsenden verdrängt und Jugendliche dadurch eine geringere Peak Bone Mass entwickeln könnten. (-Academy-of-Pediatrics-Committee-on-School-Health 2004)

Bestimmte Gruppen haben ein besonders hohes Risiko, die täglich benötigte Menge an Calcium nicht aufzunehmen. Bei postmenopausalen Frauen kommt es durch eine starke Abnahme der Östrogenproduktion zu einem gesteigerten Knochenabbau und einer verminderten Calciumabsorption. Der Knochenabbau kann zwar nicht aufgehalten werden, durch eine angepasste, adäquate Calciumaufnahme über die Nahrung kann aber der Prozess des Knochenabbaus verlangsamt werden. (NIH 2018)

Demselben pathophysiologischen Prozess wie postmenopausalen Frauen unterliegen Frauen mit Amenorrhöe, welche aufgrund einer Anorexia nervosa, Ovarialinsuffizienz oder Endometriose entstehen kann. Durch den Östrogenmangel kommt es zu einer verminderten Calciumaufnahme. Bei PatientInnen mit Laktoseintoleranz oder bei VeganerInnen besteht auch das Risiko einer Calciumminderversorgung, da sie Milchprodukte vermeiden, wobei viele Käsesorten sehr laktosearm sind. Hier bedarf es einer alternativen Calciumquelle, um eine ausreichende Versorgung mit Calcium sicherzustellen (Cano, Chedraui et al. 2018, NIH 2018) Eine unbehandelte Zöliakie kann die Aufnahme von Calcium und Vitamin D vermindern. (Caruso, Pallone et al. 2013) Ebenso ist eine der häufigsten extraintestinalen Manifestationen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung eine Störung im Knochenstoffwechsel. Aufgrund einer Malabsorption von Vitamin D und Calcium, aber auch aufgrund des chronischen Entzündungsprozesses und medikamentöser Therapien mit z.B. Steroiden kann es bei

PatientInnen mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn zu einer Osteopenie oder Osteoporose kommen. (Casals-Seoane, Chaparro et al. 2016)

Das mit der Nahrung zugeführte Calcium wird nur zu ca. 30% im Darm absorbiert, abhängig von der Art der konsumierten Nahrung und anderen Faktoren. Je mehr Calcium man über die Nahrung zu sich nimmt, umso weniger wird absorbiert. (NIH 2018) Daher sollte nicht mehr als 500 mg Calcium auf einmal eingenommen werden und die Supplementation mit Calciumsupplementen über mehrere Einnahmen im Verlauf des Tages aufgeteilt werden. (Straub 2007) Ein weiterer Grund, wieso die gesamte Tagesdosis von Calciumsupplemente nicht auf einmal konsumiert werden soll, ist der akute Anstieg des Serumcalciumspiegels, der Calciumpeak. Calcium in Form von Supplementen führt zu einem rascheren und höheren Calciumpeak. Im Gegensatz zur Calciumabsorption aus Supplementen beeinflussen zusätzliche Nahrungsbestandteile bei der Calciumaufnahme über die normale Ernährung dessen Absorption und führen zu einer regelmäßigeren, schrittweisen Aufnahme des Calciums. Wie die Studie von Oliveira et al. zeigt, kommt es bei der Einnahme der gleichen Calciummenge aus Milch im Vergleich zu Supplementen zu einer geringeren Calcämie. (Oliveira, Silveira et al. 2017)



*Tabelle 4: Anstieg des Calciumspiegels über 4 Stunden nach Einnahme 1200 mg Calciumcarbonat + 400 I.E. Vitamin D3 und Milch (Oliveira, Silveira et al. 2017)*

Mit zunehmendem Alter nimmt die Calciumabsorption ab, während Kleinkinder noch 60% des sich im Darm befindenden Calciums absorbieren, sind es bei Erwachsenen nur mehr 20% und bei älteren Menschen noch weniger. (NIH 2018) Auch der Vitamin D Spiegel wirkt sich entscheidend auf die aktive Calciumaufnahme im Dünndarm aus. Bei Personen mit starkem Vitamin D Mangel wird nur 10-15% des Calciums aus der Nahrung aufgenommen. (Straub 2007) Zudem inhibieren bestimmte Nahrungsmittelhaltsstoffe wie Oxalsäure oder Phytinsäure die Calciumabsorption, indem sie Calcium im Darm binden. (NIH 2018) Eine ballaststoffreiche Ernährung vermindert ebenfalls die Calciumabsorption. (Straub 2007)

Das im Körper befindliche Calcium wird durch den Urin oder Stuhl ausgeschieden. Auch hier beeinflussen verschiedenste Mechanismen die Ausscheidung und dadurch den Calciumgehalt im Körper. Hohe Salz- und Proteinzufuhr erhöhen die Calciumexkretion in der Niere. Andererseits begünstigt eine hohe Proteinzufuhr gleichzeitig aber auch eine erhöhte Calciumabsorption im Darm, wodurch der Effekt der erhöhten Exkretion auf die Calciumbilanz aufgehoben wird. Kaffee und Tee können geringfügig die Calciumexkretion steigern und die Calciumabsorption hemmen. Auch Alkohol kann geringfügig den Calciumstatus beeinflussen, indem es die Calciumabsorption im Darm und in der Leber Vitamin D produzierende Enzyme hemmt. Obst und Gemüse können das Säure-Basengleichgewicht im Körper in Richtung alkalisch mit vermehrtem Bikarbonat verschieben, wodurch weniger Calcium über die Niere ausgeschieden wird. Dieser Effekt wird aber wahrscheinlich durch die Reduktion der Calciumabsorption im Darm ausgeglichen. (NIH 2018)

### **1.2.4 Folgen**

#### **Rachitis und Osteomalazie**

Rachitis und Osteomalazie werden hauptsächlich durch einen Vitamin D Mangel verursacht, aber auch ein Calciummangel trägt zu diesen Störungen im Knochenstoffwechsel bei. Der Knochen wird hierbei unzureichend mineralisiert, wodurch es zu Veränderungen der Knochenstruktur wie Erweichung und Verbiegung kommt. Bei Kindern wird dieser Vorgang Rachitis, bei Erwachsenen Osteomalazie genannt. Die Pathophysiologie hinter Rachitis bei Calciumdefizit ist folgende: Während des anhaltenden Calciummangels erhöht die Nebenschilddrüse die Parathormonsekretion, um eine Hypocalcämie zu verhindern, wodurch es zu Aktivierung der Osteoklasten und dadurch kontinuierlichen Knochenabbau kommt. Um die zunehmende Schwächung des

Knochens auszugleichen, steigern die Osteoblasten ihre Aktivität, sie produzieren große Mengen Osteoid, welches nicht kalzifiziert wird. Dadurch wird zunehmend unkalzifiziertes Osteoid in den Knochen eingebaut. Bei Säuglingen und kleinen Kindern mit lang anhaltender Calciummangelernährung in Kombination mit Vitamin D Mangel kann es zu Rachitis kommen. In Experimenten konnte gezeigt werden, dass Calciumsupplementation oder Calciuminfusionen bei genetischem Fehlen von Calcitriol oder bei genetischen Fehlen von Vitamin D Rezeptoren Rachitis vorbeugen und behandeln können. Diese Beobachtungen zeigen, dass der primäre Grund für Rachitis eine unzureichende Versorgung des Knochens mit Calcium ist, wodurch der Knochen nicht ausreichend mineralisiert werden kann. Die entscheidende Rolle von Calcitriol bei der Regulation des Knochenstoffwechsels ergibt sich also durch die Stimulation der Calcium- und Phosphatresorption aus dem Darm. Die Pathophysiologie der Osteomalazie beim ausgewachsenen Skelett läuft gleich wie die der Rachitis ab. Durch die mangelnde Mineralisierung des Knochens kann es zu Symptomen wie Muskelschwäche, Knochenschmerzen oder Frakturen kommen. (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin and Calcium 2011)

### **Osteoporose und Frakturen**

Osteoporose ist eine oftmals verkannte, enorm häufige Krankheit. Allein schon in Europa litten im Jahr 2010 22 Millionen Frauen und 5,5 Millionen Männer an Osteoporose, wobei im selben Jahr 3,5 Millionen neue Fragilitätsfrakturen entstanden. In Österreich gab es im Jahr 2010 ungefähr 87.000 neue Fragilitätsfrakturen. Dem österreichischen Gesundheitssystem kostet die Erkrankung Osteoporose ungefähr 799 Millionen Euro im Jahr, wobei davon nur 3,8% (30 Millionen Euro) für die pharmakologische Frakturprävention gebraucht werden und das restliche Geld für Frakturkosten und Langzeitbehandlung der Folgen verwendet werden. (Svedbom, Hernlund et al. 2013) Zudem führen osteoporotische Frakturen an der Hüfte, der Wirbelsäule oder dem Unterarm zu einem Verlust an Lebensqualität. 18 Monate nach der Fraktur ist die Lebensqualität der Patienten meist immer noch beeinträchtigt. (Svedbom, Borgstrom et al. 2018) Gerade bei einer chronischen Erkrankung wie Osteoporose sollte die Primärprävention, zum Beispiel durch einen gesunden Lebensstil und eine adäquate Ernährung der entscheidende Eckpfeiler im Management sein. (Cano, Chedraui et al. 2018) Bei der Osteoporose ist der Knochenstoffwechsel gestört, wobei es zu einer verminderten Knochenstärke aufgrund reduzierter Knochenmasse und -qualität kommt. Eine reduzierte Knochenmasse erhöht die Knochenfragilität und daraus folgend kommt es zu einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche. Es gibt einen klaren Zusammenhang

zwischen Knochendichte und Frakturinzidenz. (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin and Calcium 2011)

Osteoporotische Frakturen stellen ein wachsendes Problem für alle Gesundheitssysteme dar. Das geschätzte Lebenszeitrisiko einer osteoporotischen Fraktur liegt bei 50-jährigen kaukasischen Frauen bei 40%, bei Männern bei 13%. Typische Lokalisation osteoporotischer Frakturen sind Wirbelsäule und Hüfte, aber auch Becken, Handgelenk und Unterarm können betroffen sein. Die Frakturen führen zu einer erhöhten Mortalität, zu chronischen Schmerzen und eingeschränkter Mobilität. Das Frakturrisiko steigt exponentiell mit dem Alter und mit verminderter Knochendichte an. Die Hauptursachen der altersbedingten Osteoporose sind die Menopause mit der verminderten Östrogenproduktion, Veränderungen im Calcium und Vitamin D Metabolismus und Abnahme der körperlichen Aktivität. (Lips, Bouillon et al. 2010) Wenngleich Osteoporose als eine Krankheit älterer Frauen mit niedriger Knochenmineraldichte angesehen wird, sind auch viele Frauen mittleren Alters von Osteoporose und osteoporotischen Frakturen betroffen. (Boschitsch, Durchschlag et al. 2017)

Obwohl unklar ist, in welchem Ausmaß die Calciumzufuhr den Knochenverlust mildern kann, kann eine inadäquate Calciumzufuhr die Situation verschlimmern. (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin and Calcium 2011) Die Knochenmineraldichte wird durch die Menge des aufgebauten Knochens während des Knochenwachstums und den darauffolgenden stetigen Verlust bestimmt. Der Aufbau eines starken Skeletts während des Knochenwachstums und die Aufrechterhaltung gesunder Knochen während des Alterns und der Menopause sind essenziell, um Gebrechlichkeit im Alter zu minimieren. Die Maximierung der Peak Bone Mass, der maximalen Knochendichte während des Knochenwachstums, ist daher sehr wichtig, um die Auswirkungen des späteren altersbedingten oder postmenopausalen Knochenabbaus zu minimieren und damit das Frakturrisiko zu senken. 60-80% dieser Peak Bone Mass sind genetisch bestimmt, die restlichen Prozent können durch Faktoren wie körperliche Aktivität, Vermeidung von Risikofaktoren (Rauchen, Alkohol) oder Ernährungsoptimierung moduliert werden. Daher ist eine adäquate Calciumzufuhr entscheidend für den Aufbau der Peak Bone Mass und dadurch für das spätere Osteoporose und Frakturrisiko. Bei Kindern ist beispielsweise ein Meiden von Milchprodukten mit kleiner Statur, geringer Knochenmineraldichte und häufigeren Frakturen assoziiert. In zahlreichen Metaanalysen wurde die Rolle von Calcium und Vitamin D bei der Osteoporoseprävention bestätigt. (Heaney 2002, Rozenberg, Body et al. 2016)

## 2. METHODEN

Diese Diplomarbeit verfolgt das Ziel, ein umfangreiches Bild über die aktuelle Evidenz zum Thema Calciumsupplemente zu erstellen. Dafür wurde eine Literaturrecherche mittels Fachbüchern und online Datenbanken wie PubMed, Google Scholar oder Google durchgeführt. Die Arbeit setzt sich aus der Zusammenfassung von über 50 wissenschaftlichen Arbeiten, 19 Beobachtungsstudien, 17 randomisiert kontrollierten Studien, 14 Metaanalysen aus den Jahren 1999 bis 2017 und 10 systematischen Reviews zusammen.

Im ersten Teil der Arbeit, der Einleitung, werden die Grundlagen des Calciumstoffwechsels erklärt und Prävalenz, Ursachen und Folgen des Calciummangels analysiert.

Der zweite Teil dreht sich rund um das Thema Calciumsupplemente. Dabei werden Zusammensetzung, Indikationen, Wechselwirkungen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Calciumsalze aufgezeigt. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf den Zusammenhang von Calciumsupplementen und kardiovaskulären Ereignissen gelegt.

Der Hauptteil der Arbeit beinhaltet ein Pro und Contra zum Thema Calciumsupplemente. Dabei werden einerseits die Evidenz und die Arbeiten aufgelistet, welche keinen Nutzen in der Anwendung von Calciumsupplemente zur Frakturprävention postulieren. Andererseits werden die wissenschaftlichen Arbeiten zusammengefasst, welche Calciumsupplemente als effektive Maßnahme zur Frakturprävention in postmenopausalen Frauen sehen.

Im letzten Teil der Arbeit werden die derzeit auf dem österreichischen Markt verfügbaren Calciumsupplemente aufgezählt und analysiert. Dazu wurden die zwei Datenbanken Austria Codex und das Arzneimittelspezialitätenregister des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen nach Calciumsupplementen in der Osteoporoseprävention und –therapie durchsucht. Zudem wurden in einer Tabelle 50 Calciumsupplemente, welche in Form von Nahrungsergänzungsmittel im Internet erhältlich sind, aufgelistet.

## 3 CALCIUMSUPPLEMENTE

### 3.1. Zusammensetzung, Aufbau

#### 3.1.1 Tabletten

Als Calciumsalze zur Verfügung stehen unter anderem

- Calciumcarbonat
- Calciumcitrat
- Calciumlactat
- Calciumchlorid
- Calciumgluconat

Calciumchlorid und –gluconat werden intravenös gegeben, Calciumacetat, - carbonat, - gluconat, -lactat und –phosphat werden oral eingenommen. (The-American-Society-of-Health-System-Pharmacists 2018) Calciumsupplemente sind in Form von Kautabletten, Brausetabletten, Filmtabletten, Pulver, Kapseln oder Ampullen verfügbar.

Calciumcarbonat bietet einige Vorteile gegenüber den anderen Calciumsalzen.

Calciumcarbonat ist mit Calciumcitrat das am besten untersuchte und am häufigsten benutzte Calciumsalz in Supplementen. Unter den Calciumsalzen beinhaltet Calciumcarbonat den größten Anteil an elementarem Calcium, nämlich 40%, während z.B. Calciumcitrat 21% oder Calciumlactat 13% beinhalten. Durch die Aufnahme einer Tablette eines calciumcarbonathaltigen Supplementes nimmt der Patient/die Patientin also mehr Calcium auf, als wenn er/sie ein Calciumsupplement, bestehend aus einem anderen Calciumsalz aufnehmen würde. Dadurch kann die Anzahl der benötigten Tabletten, die zum Erreichen einer adäquaten Calciumaufnahme nötig sind, reduziert werden. Auch ist Calciumcarbonat günstiger als Calciumcitrat, wobei beide Calciumsalze dieselbe Bioverfügbarkeit haben. (Sunyecz 2008) Calciumcarbonat verursacht im Vergleich zu den anderen Supplementen aber mehr gastrointestinale Beschwerden. Zudem braucht Calciumcarbonat ein saures Milieu, um optimal aufgenommen zu werden. Daher sollte es auch immer mit der Mahlzeit eingenommen werden. (Bauer 2013) Wenn kein saures Milieu vorliegt, wird Calciumcitrat besser aufgenommen als Calciumcarbonat. So eignet sich bei PatientInnen mit Achlorhydrie oder unter Protonenpumpeninhibitoren oder H<sub>2</sub>-Blocker Therapie Calciumcitrat besser zur Supplementation. Zudem sollten PatientInnen, welchen es nicht möglich ist, das Calciumsupplement mit der Mahlzeit einzunehmen, auch Calciumcitrat verschrieben

werden. Calciumlactat und Calciumgluconat haben keinen praktischen Nutzen als Supplemente zur Steigerung der Calciumaufnahme. Der Grund dafür ist der geringe Gehalt an Calcium (13% bzw. 9%), wodurch zu viele Tabletten für einen Effekt konsumiert werden müssten. (Straub 2007) Nimmt der Patient/ die Patientin bei Supplementation von über 500mg/d die benötigte Menge an Calcium auf einmal zu sich, besteht ein höheres Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen und das Calcium wird schlechter resorbiert. Daher soll der Patient/ die Patientin bei Supplementation von mehr als 500 mg Calcium pro Tag die Einnahme über den Tag verteilen. (Bauer 2013)

### ***3.1.2 Alternativen***

Alternativ zu Calcium in Form von Tabletten oder Pulvern gibt es mit Calcium angereicherte Getränke. Mit Calcium angereicherter Orangensaft oder Sojamilch erfreuen sich zunehmender Beliebtheit, weil sie eine bequeme Art sind, die Calciumaufnahme zu steigern und das Schlucken von großen Tabletten vermeiden. Jedoch gibt es große Unterschiede der Bioverfügbarkeit in den einzelnen Produkten, welche durch die Ausfällung von Calcium aus der Lösung zusätzlich reduziert wird. Eine bessere Bioverfügbarkeit hat hingegen calciumreiches Mineralwasser, welches eine gute Calciumquelle darstellt. (Straub 2007) Auch über das Leitungswasser nimmt man täglich Calcium auf, so befindet sich in einem Liter Leitungswasser in der Stadt Graz 70-90 mg Calcium. (Holding-Graz 2018) Uday et al. gehen sogar so weit, dass sie behaupten, Regierungsbehörden sollten die Anreicherung von Lebensmitteln mit Calcium und auch Vitamin D gesetzlich verpflichten, um präventiv Erkrankungen wie Rachitis oder Osteomalazie in der Bevölkerung (v.a. in Risikopopulationen) zu vermindern. (Uday and Högler 2017) Mit Calcium angereicherte Lebensmittel können ältere Menschen entscheidend dabei unterstützen, täglich genug Calcium aufzunehmen. Jedoch sind nach wie vor Milch und Milchprodukte die entscheidenden Calciumquellen in der Nahrung, auf welche trotz mit Calcium angereicherter Lebensmittel nicht verzichtet werden sollte. (Nowson 2010)

## 3.2 Indikationen, Anwendungsgebiet

### 3.2.1 Anwendung

Calciumsupplemente werden hauptsächlich bei Erwachsenen und dabei häufig zur Prävention und Therapie der Osteoporose eingesetzt. Vor allem die Altersgruppe der 65- bis 80-Jährigen hat einen hohen Konsum von Calciumsupplementen (10% der Männer und 22% der Frauen in dieser Altersgruppe in Deutschland). (Krems, Walter et al. 2012)

Wird ein Patient/eine Patientin für längere Zeit mit Calciumsupplementen behandelt, sollte der Serum Calciumspiegel und die Nierenfunktion anhand des Kreatinins regelmäßig kontrolliert werden. Bei Hypercalcämie oder Anzeichen einer Nierenfunktionseinschränkung muss entweder die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden. Vor allem bei PatientInnen mit Nierenfunktionsstörungen sind regelmäßige Kontrollen notwendig. Eine Dosisanpassung der Calciumsupplemente bei Leberfunktionsstörungen ist nicht erforderlich. (AGES 2018, Austria-Codex 2018)

### 3.2.2 Indikationen

Calciumsupplemente haben eine Vielzahl von Indikationen:

- **Nahrungsergänzungsmittel (orale Therapie)**  
Gelingt eine ausreichende Calciumaufnahme über die Nahrung nicht, können Calciumsupplemente dabei helfen, eine ausreichende tägliche Calciumzufuhr zu sichern. (Cano, Chedraui et al. 2018)
- **Supplementationstherapie für Schwangere, postmenopausale oder stillende Frauen (orale Therapie)**  
Calciumsalze werden zur Supplementationstherapie bei Schwangeren, postmenopausalen oder stillenden Frauen verwendet (The-American-Society-of-Health-System-Pharmacists 2018) In der Postmenopause führen geringe Östrogenspiegel zur Abnahme der Calciumresorption im Dünndarm, zur vermehrten Calciumausscheidung durch die Niere und zur Steigerung des Knochenabbaus. Daher ist besonders für postmenopausale Frauen wichtig, genug Calcium und Vitamin D aufzunehmen (Straub 2007)

- **Hypocalcämie (parenterale oder orale Therapie)**  
Hypoparathyreoidismus, Achlorhydrie, chronischer Durchfall, Vitamin D Mangel, Fettstühle, Zöliakie, Menopause, Pankreatitis, Nierenversagen, Alkalose, Medikamente (Antikonvulsiva, Diuretika) und Hyperphosphatämie können Ursachen der Hypocalcämie sein. (The-American-Society-of-Health-System-Pharmacists 2018) Z.B. Verringert die Gabe von Calcium und Vitamin D die Inzidenz und die Schwere der Hypocalcämie nach einer Thyroidektomie. (Roh and Park 2006)
- **Tetanie bei akuter Hypocalcämie (parenterale Therapie)**  
Bei akuter Hypocalcämie gilt Calciumgluconat als Salz der Wahl zur parenteralen Therapie. Ursachen solcher akuter Hypocalcämien sind Nierenversagen, Hypoparathyreoidismus, Frühgeburt, mütterlicher Diabetes bei Säuglingen, Vergiftung mit Magnesium, Oxalsäure, Tetrachlorkohlenstoff, Fluor, Phosphat, Strontium oder Radium. Eine latente Tetanie kann oral mit Calciumpräparaten therapiert werden. (The-American-Society-of-Health-System-Pharmacists 2018)
- **chronischer Hypoparathyroidismus (orale Therapie)**  
Zur chronischen Therapie des Hypoparathyroidismus werden Calciumsupplemente, Vitamin D und Thiaziddiuretika verwendet. Als empfohlene Calciumsupplemente gelten hierbei Calciumcarbonat und Calciumcitrat. Die benötigte Menge an Calcium ist von PatientInnen zu PatientInnen unterschiedlich und kann von geringen Dosen bis hin zu 9 g pro Tag reichen, (Bilezikian, Khan et al. 2011) wobei diese sehr hohen Dosen als problematisch angesehen werden und zumeist nur in den USA verwendet werden.
- **Osteoporoseprävention, -therapie (orale Therapie)**  
Frauen mit Osteoporose oder hohem Risiko, welche eine unzureichende Calciumaufnahme über die Nahrung erreichen, wird orale Calciumsupplementation zur Osteoporoseprävention und –therapie empfohlen. (Chiodini and Bolland 2018)
- **Bisphosphonat Zusatztherapie (orale Therapie)**  
Nimmt ein Patient/eine Patientin Bisphosphonate ein, sollte er/sie gleichzeitig Calcium und Vitamin D Supplemente verschrieben bekommen, damit ein optimaler Therapieeffekt erzielt werden kann, außer es ist eine ausreichende Calciumzufuhr mit der Ernährung gesichert und es besteht kein Vitamin D Mangel. Alle Zulassungsstudien für Bisphosphonate wurden mit zeitgleicher Calcium und Vitamin D Gabe durchgeführt. (Verbrugge, Gielen et al. 2012)

- **Osteomalazie-, Rachitistherapie (orale Therapie)**  
Nicht nur in Entwicklungsländern, sondern auch in den Industriestaaten steigt die Inzidenz von Rachitis und Osteomalazie. Dunkelhäutige Migranten und Personen in Pflegeheimen haben dabei das größte Risiko, eine Osteomalazie zu entwickeln. (Bernecker 2004, Thacher, Pludowski et al. 2016) Daher werden zur Therapie von Rachitis und Osteomalazie Vitamin D und Calcium (mindestens 500 mg pro Tag) empfohlen. Die beiden Krankheiten wären auch durch universelle Supplementa-tion bei Säuglingen, Supplementation bei Schwangeren, Förderung der Vitamin-aufnahme und Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Calcium und Vitamin D gut präventiv zu verhindern. (Uday and Högler 2017)
- **Kortikosteroid-induzierte Osteoporose (orale Therapie)**  
Aufgrund einer verminderten gastrointestinalen Calciumabsorption und einer erhöhten Calciumausscheidung mit dem Urin kann die Therapie mit Kortikosteroiden zu Osteoporose führen. Durch eine ausgeglichene Calciumbalance kann der Knochendichteverlust unter Kortikosteroidtherapie vermindert werden. (Buckley, Leib et al. 1996) Daher empfiehlt die amerikanische Gesellschaft für Rheumatologie PatientInnen unter Kortisontherapie die Verbesserung der Calcium und Vitamin D Zufuhr durch Supplemente. (Buckley, Guyatt et al. 2017)
- **Hyperphosphatämie bei chronischem Nierenversagen (orale Therapie)**  
Um bei chronischer Niereninsuffizienz eine Hyperphosphatämie zu verhindern, werden Calciumsupplemente wie Calciumacetat oder Calciumcarbonat als Phosphatbinder eingesetzt. Zum einen liefern sie Calcium, zusätzlich binden sie Phosphat im Darm, wodurch dessen Aufnahme minimiert wird. Dadurch kann die Serumphosphatkonzentration reduziert und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus vermindert werden. Daher gilt Calciumacetat als Mittel der Wahl bei Hyperphosphatämie bei DialysepatientInnen. (Qunibi, Hootkins et al. 2004)
- **Advanced Cardiovascular Life Support (parenterale Therapie)**  
Calcium soll bei akutem Herzstillstand beim Vorliegen einer Hyperkaliämie, Hypocalcämie und Überdosis von Calciumkanalblockern verabreicht werden. Eine routinemäßige Gabe von Calcium bei Patienten mit Herzstillstand wird zurzeit nicht empfohlen, da einige Studien zeigen, dass eine Calciumgabe während des Herzstillstands möglicherweise das ischämische Herz schädigen und die zerebrale Regeneration beeinträchtigen könnte. (Soar, Nolan et al. 2015)

- **Neuromuskuläre Blockade durch Aminoglykoside (parenterale Therapie)**  
Eine Komplikation der Therapie mit Aminoglykosiden ist die neuromuskuläre Blockade. Die parenterale Calciumgabe löst die neuromuskuläre Blockade auf. Auch zur Prävention der neuromuskulären Blockade kann Calcium eingesetzt werden. (Paradelis, Triantaphyllidis et al. 1980)
- **Hypermagnesämie (parenterale Therapie)**  
Zur Therapie der Hypermagnesämie, welche bei chronischer Niereninsuffizienz oder iatrogen durch eine zu hohe Magnesiumgabe entstehen kann, gehört die Gabe von Calciumgluconat. (Jahnen-Dechent and Ketteler 2012)
- **Sodbrennen (orale Therapie)**  
Calciumcarbonat wurde v.a. früher als Antazidum zur Neutralisierung der Magensäure eingesetzt, wodurch Beschwerden wie Sodbrennen, saures Aufstoßen und episodische Magenbeschwerden gelindert werden. Das Antazidum kann als Kautablette oder Suspension (Kombi mit Natriumalginat) eingenommen werden. (AGES 2018, Austria-Codex 2018)
- **Insektenstiche oder andere allergische Reaktionen (orale Therapie)**  
Obwohl nicht verschreibungspflichtige Calciumpräparate in Europa häufig bei Hautallergie, allergischer Rhinitis und nach Insektenstichen angewendet werden, gibt es wenig Evidenz für deren Anwendung. Eine doppelblinde, randomisierte Studie fand kürzlich keinen Effekt von Calciumpräparaten bei allergischen Hautreaktionen. (Matysiak, Matuszewski et al. 2017)
- **Präeklampsie (orale Therapie)**  
Eine adäquate Calciumaufnahme über die Nahrung spielt eine wichtige Rolle in der Schwangerschaft zur Verhinderung der Präeklampsie. Die Inzidenz der Präeklampsie konnte bei Schwangeren durch Calciumsupplemente (1000 mg/Tag) gesenkt werden. Bei Frauen mit einem hohen Präeklampsierisiko konnte die Inzidenz um 8%, bei Frauen mit einer geringen Calciumaufnahme über die Nahrung um 13 % und bei allen Frauen um 25% gesenkt werden. (Meertens, Scheepers et al. 2018) Weiters konnte eine Metaanalyse von 27 randomisiert kontrollierten Studien zeigen, dass Calcium, Vitamin D und Calcium mit Vitamin D das Präeklampsierisiko senken könnte. Es braucht jedoch noch weitere größere Studien, um den tatsächlichen Effekt zu verifizieren. (Khaing, Vallibhakara et al. 2017)

- **B-Blocker oder Calciumkanalblocker Überdosierung (parenterale Therapie)**  
Die Therapie der akuten B-Blocker- und Calciumkanalblockerintoxikation ist nahezu gleich und beinhaltet unter anderem die parenterale Gabe von Calciumgluconat. (DeWitt and Waksman 2004, Shepherd 2006)
- **Medulläres Schilddrüsenkarzinom (parenterale Diagnostik)**  
Nachdem erhöhte Calcitoninspiegel im Serum und ein Schilddrüsenknoten diagnostiziert wurden, kann ein Bestätigungstest mit Calciumgluconat durchgeführt werden. Beim Calciumstimulationstest wird parenteral Calciumgluconat (25 mg/kg) verabreicht und die Calcitoninkonzentration im Blut beobachtet. Lässt sich der Calcitoninwert nicht senken, wird je nach Calcitoninwert die Diagnose einer C-Zell Hyperplasie oder eines medullären Schilddrüsenkarzinoms vermutet. (Mian, Perrino et al. 2014)
- **Insulinom (parenterale Diagnostik)**  
Zur präoperativen Lokalisation kleiner Insulinome wird intraarteriell Calcium verabreicht. Danach wird aus einer Blutprobe aus der Lebervene Insulin, Proinsulin und C Peptid bestimmt. Die Größe des Insulin und C-Peptids Anstiegs korreliert mit dem Differenzierungsgrad des Tumors. (Won, Tseng et al. 2003)
- **Zollinger Ellison Syndrom Diagnostik (parenterale Diagnostik)**  
Der Calciumprovokationstest mit einer kontinuierlichen intravenösen Calciumgluconat Infusion kann als Alternative zum Sekretinprovokationstest zur Diagnose des Zollinger-Ellison Syndroms verwendet werden. Dabei wird der Anstieg des Gastrinspiegels beobachtet. (Frucht, Howard et al. 1989)

### 3.3 Kontraindikationen:

Folgende Kontraindikationen werden beschrieben, wobei nur wenige davon als absolut zu sehen sind und es zumeist auf die individuelle Situation ankommt. (AGES 2018, Austria-Codex 2018, The-American-Society-of-Health-System-Pharmacists 2018)

- Überempfindlichkeit gegen Wirkstoffe oder Bestandteile der Calciumsupplemente (z.B. Bestandteile wie Isomalt, Sorbitol, Saccharose bei PatientInnen mit seltener hereditärer Fructose-/Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz)

- (in der Osteoporoseprävention: schwere Nierenfunktionsstörung mit einer GFR unter 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- mit einer Hypercalcämie oder Hypercalcurie einhergehende Krankheiten und Beschwerden wie z.B. Multiples Myelom, Knochenmetastasen, primärer oder tertiärer Hyperparathyreoidismus, Langzeitimmobilisierung, Sarkoidose, Hyperthyreose usw.
- Hypophosphatämie
- Nierensteine und Nephrokalzinose
- Hypervitaminose D (bei Kombinationspräparaten von Calcium und Vitamin D)

### **3.4 Wechselwirkungen:**

Es gibt einige klinisch relevante Wechselwirkungen, die hier aufgelistet sind.

#### **Hypercalcämierisiko:**

- Thiazid-Diuretika: verringern die Calciumausscheidung über den Harn, wodurch ein erhöhtes Hypercalcämierisiko entsteht. Daher sind regelmäßige Serum-Calciumspiegel Kontrollen notwendig.
- Herzglykoside: Calciumsupplemente können die Glykosidtoxizität durch eine Hypercalcämie erhöhen. EKG und Serumcalciumspiegel Überwachungen sind bei gleichzeitiger Einnahme erforderlich.
- andere Calcium- und Vitamin D haltige Produkte: bei Kombination mit Calcium-supplementen besteht die Gefahr einer Hypercalcämie (Gefahr des Milch-Alkali – Syndroms bei gleichzeitiger Einnahme alkalihaltiger Lebens-/Arzneimittel)

#### **Resorptionsstörung**

- Tetracyclin und Chinolon Antibiotika: Wechselwirkung bei Resorption im Darm mit Calciumsupplementen, v.a. Calciumcarbonat. Daher sind diese

Antibiotikaklassen zwei Stunden vor und vier bis sechs Stunden nach Calciumsupplemente einzunehmen.

- Bisphosphonate: interferieren im Darm mit Calciumsupplementen um die Aufnahme. Deswegen müssen Bisphosphonate eine Stunde vor Calciumsupplementen eingenommen werden.
- Levothyroxin: Calciumsupplemente vermindern bei gleichzeitiger Einnahme die Levothyroxinabsorption im Gastrointestinaltrakt. Vier Stunden Abstand sollten zwischen Einnahme der beiden Medikamente eingehalten werden.
- Eisen, Zink und Strontiumranelat: die Resorption von diesen Arzneimitteln wird durch Calciumsupplemente vermindert. Daher müssen diese Präparaten zwei Stunden vor oder nach Calciumsupplemente eingenommen werden.
- Systemische Kortikosteroide: verringern die Calciumaufnahme, daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung allenfalls die Dosis der Calciumsupplemente erhöht werden.
- Oxalsäure und Phytinsäure: die in Nahrungsmittel enthaltenen Säuren können die Resorption von Calciumsupplementen durch Bindung von Calciumionen im Darm hemmen. Daher sollten PatientInnen zwei Stunden vor und nach oxal- und phytinsäurereicher Kost (z.B. Vollkornprodukte, Getreide, Hülsenfrüchte) keine Calciumsupplemente einnehmen.

(Cheryan and Rackis 1980, AGES 2018, Austria-Codex 2018)

### **3.5 Schwangerschaft und Stillzeit**

Calcium und Vitamin D Supplemente dürfen während der Schwangerschaft und während der Stillzeit eingenommen werden. Besteht ein Calcium- und Vitamin D Mangel, wird deren Einnahme sogar empfohlen. Generell soll darauf geachtet werden, die tägliche Einnahme von 2500 mg Calcium und 4000 I.E. Vitamin D nicht zu überschreiten, da eine Überdosierung von Vitamin D schädlich für den Fetus sein kann. (AGES 2018, Austria-Codex 2018)

## 3.6 Überdosierung

Eine Überdosierung von Calcium durch Lebensmittel im Rahmen einer normalen Ernährung ist nicht möglich. (Krems, Walter et al. 2012) Überdosierungen können jedoch durch Calcium und Vitamin D Supplemente verursacht werden und zu einer Vitamin D Intoxikation mit Hypercalcämie führen. Symptome inkludieren Appetitlosigkeit, Durst, Obstipation, Abdominalschmerzen, Adynamie, Polyurie, Polydipsie, Knochenschmerzen, Nephrokalzinose, Nierensteine bis hin zu Herzrhythmusstörungen, Koma und Tod. Auch kann ein Milch-Alkali-Syndrom bei der Aufnahme großer Mengen Calcium und resorbierbarer Alkalien entstehen. Bei der durch Calciumsupplemente induzierten Hypercalcämie erfolgt die Behandlung symptomatisch. Als erster Schritt müssen das Supplement und hypercalcämiebegünstigende Medikamente abgesetzt werden. (AGES 2018, Austria-Codex 2018)

## 3.7 Nebenwirkungen

### 3.7.1. Nierensteine

Der Zusammenhang zwischen Calciumsupplementen und Nierensteinen ist sehr umstritten. Pathophysiologisch gibt es eine Erklärung, die für eine Zunahme der Nierensteine durch Calciumsupplemente spricht, es gibt aber auch eine Theorie, die eine Abnahme der Nierensteine beschreibt.

Die häufigste metabolische Ursache für Nierensteine ist eine Hypercalcurie, wobei Calciumoxalat die mit Abstand häufigste Steinart verursacht. Diese Hypercalcurie wiederum hängt direkt mit der Calciumresorption zusammen. (Heaney 2008) Daher ist es naheliegend, dass Calciumsupplemente durch eine gesteigerte Calciumaufnahme und passagere Hypercalcämie eine Hypercalcurie verursachen und dadurch Nierensteine begünstigen können.

Es gibt jedoch ein starkes Argument, dass eine gesteigerte Calciumaufnahme genau das Gegenteil bewirkt. Die zweithäufigste metabolische Störung und sogar der stärkere Risikofaktor für Nierensteine ist die Hyperoxalurie. Calcium bildet im Darm Komplexe mit Oxalat, wodurch die Oxalatresorption gesenkt und eine Hyperoxalurie vermindert wird. Eine gesteigerte Calciumaufnahme über die Nahrung kann also eine Verringerung der Oxalataufnahme im Darm und durch Verringerung der Hyperoxalurie eine Verringerung

der Steinhäufigkeit bewirken. Also könnten Calciumsupplementation über die Senkung der Hyperoxalurie die Steinzinzidenz verringern. Wenn jedoch zuviel Calcium aufgenommen wird, kann kein zusätzlicher Nutzen mehr in der Bindung von Oxalat im Darm erzeugt werden und es kommt zu einer steigenden Calcurie ohne zunehmende Senkung der Oxalurie. (Rodgers 1999, Heaney 2008)

Die größte Studie, welche den Zusammenhang zwischen Calciumsupplemente und Nierensteine untersuchte, ist die randomisiert kontrollierte Women's Health Initiative Study (WHI Studie) mit 36.282 postmenopausalen Frauen. Die 50 bis 79-jährigen Frauen aus den USA wurden gemäß einer doppelblind randomisiert kontrollierten Studie in Interventionsgruppe und Placebogruppe eingeteilt. Die Frauen in der Interventionsgruppe erhielten täglich 1000 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D3, wobei eine von der Studie unabhängige Calciumaufnahme erlaubt war. In der Studie führten Calciumsupplemente zu einer signifikanten, jedoch schwachen Steigerung des Nierensteinrisikos. In der Placebogruppe wurde über 381 Nierensteine berichtet, in der Gruppe mit Calcium/Vitamin D über 449. Somit führte Calcium mit Vitamin D in dieser Studie zu einer relativen Erhöhung des Nierensteinrisikos um 17%. (Jackson, LaCroix et al. 2006)

Parallel dazu erklärte die US Preventive Services Task Force (USPSTF) im Jahr 2018 und ein Expertenkonsensus der europäischen Gesellschaft für klinische und ökonomische Aspekte der Osteoporose, Osteoarthritis und muskuloskelettaler Erkrankungen (ESCEO) und der internationalen Osteoporosefoundation (IOF) im Jahre 2017, dass aufgrund der bestehenden Evidenz davon ausgegangen werden kann, dass die Supplementation von Calcium und Vitamin D das Risiko für Nierensteine geringfügig erhöht. Der dadurch entstandene Schaden wird jedoch als gering angesehen. (Grossman, Curry et al. 2018) (Harvey, Biver et al. 2017)

Im systematischen Review von Heaney et al. mit dem Titel Calciumsupplementation und die Inzidenz von Nierensteine wurden verschiedene Studien miteinander verglichen.

Studie	Patienten	Calcium Dosis (mg)	Personenjahre	Steinrate (pro 100.000/Jahr)
Chapuy et al.	393	1200	786	0
	190	0	380	0
Chapuy et al.	1 634	1200	2 451	0
	1 636	0	2 454	0
Brazier et al.	95	1000	95	0
	97	0	97	0
Grant et al.	1 167	800	2 334	85,7
	1 215	0	2 430	82,5
Dawson-Hughes et al.	187	500	748	0
	200	0	800	0
Peacock et al.	89	750	356	280,1
	98	0	392	0
Reid et al.	61	1000	122	820
	61	0	122	0
Recker et al.	91	1200	391	0
	100	0	430	0
Reid et al.	739	1000	1 478	135,3
	732	0	1 464	273,2
Lappe et al.	935	1400- 1500	3 740	106,9
	244	0	976	102,5
Ca aggregate	5513		12 929	77,3
Placebo aggregate	4706		9 981	80,2
CPEP	2 295	2000	918	109
	2 294	0	918	327
WHI CaD	18 176	1000	127 232	353
	18 106	0	126 742	301
WHI OS	93 676	0	796 246	292
WHI CT	68 132	0	579 122	324

*Tabelle 5: Calciumsupplementation und die Inzidenz von Nierensteine (Heaney 2008)*

In wenigen der Studien der oberen Tabellenhälfte erhöhten Calciumsupplemente das Risiko für Nierensteine. Das Risiko, einen Nierenstein zu bekommen, war in diesen Studien in Placebo und Supplementationsgruppe praktisch gleich. In der CPEP Studie (Calcium für Präeklampsie Prävention), der Studie mit der höchsten Calciumdosis, traf dasselbe zu, hier hatte sogar die Gruppe mit Calciumsupplementation eine geringere Inzidenz an Nierensteinen. Nur die oben erwähnte WHI Studie zeigte eine klare Zunahme

der Inzidenz von Nierensteinen durch Calciumsupplemente. Mögliche Erklärungen für dieses zu den anderen Studien gegenteilige Ergebnis könnte ein "over reporting", der hohe Body Mass Index oder die hohe basale Calciumzufuhr mit der alleinigen Bindung des gesamten Oxalats, wodurch zusätzliches Calcium das Steinrisiko erhöhte. Heaney et al. schließen, dass die bestehende Evidenz keinen Zusammenhang zwischen Calciumaufnahme und einem erhöhten Risiko für Nierensteine aufzeigt. (Heaney 2008)

Ähnliches wird in der Studie von Candelas et al. gezeigt, welche zum Schluss kommt, dass Calciumsupplemente in der Osteoporosetherapie das Risiko für Nierensteine und Nierenkoliken nicht signifikant erhöhen. (Candelas, Martinez-Lopez et al. 2012) Auch in der Beobachtungsstudie von Sowers et al. wurde gezeigt, dass Frauen mit Nierensteinen weniger Calcium über die Nahrung aufnahmen als Frauen ohne Nierensteine. (Sowers, Jannausch et al. 1998)

Die Lösung dieser unklaren Datenlage könnte die 2017 veröffentlichte Metaanalyse von Kahwati et al. sein. Die alleinige Calciumsupplementation führt in der Arbeit zu keiner Erhöhung des Steinrisikos. Zudem zeigen Arbeiten über Vitamin D Supplementation, dass die Gabe von Vitamin D keine Steigerung des Nierensteinrisikos zur Folge hat. Bei der Kombination von Calcium und Vitamin D wurde aber eine signifikante Steigerung der Nierensteininzidenz beobachtet. Womöglich ist ausgerechnet die Kombination der beiden Supplemente der entscheidende Faktor, welcher zur Risikoerhöhung von Nierensteinen führt. (Malihi, Wu et al. 2016, Kahwati, Weber et al. 2018)

Quelle	Patienten mit Nieren- steine/alle Patienten (%)		Relatives Risiko (95% KI)	Absolute Risikoreduktion (95% KI)
	Supplement	Placebo		
<b>Calcium</b>				
Lappe et al. 2007	3/445 (0,7)	1/228 (0,4)	1,94 (0,20 bis 18,57)	0,33 (-0,69 bis 1,35)
Riggs et al. 1998	0/119 (0)	1/117 (0,9)	0,33 (0,01 bis 7,97)	-0,85 (-3,18 bis 1,47)
Reid et al. 2008	0/191 (0)	1/99 (1,0)	0,17 (0,01 bis 4,22)	-1,01 (-3,5 bis 1,48)
<b>Zwischensumme</b>			<b>0,68 (0,14 bis 3,36)</b>	<b>0,00 (-0,88 bis 0,87)</b>
<b>Vitamin D mit Calcium</b>				
Lappe et al. 2007	1/446 (0,2)	1/228 (0,4)	0,65 (0,04 bis 10,28)	-0,12 (-0,93 bis 0,69)
WHI 2011	449/ 18 176 (2,5)	381/ 18 106 (2,1)	1,17 (1,03 bis 1,34)	0,37 (0,06 bis 0,67)
Lappe et al 2017	16/1102 (1,5)	10/1095 (0,9)	1,59 (0,72 bis 3,49)	0,54 (-0,36 bis 1,44)
<b>Zwischensumme</b>			<b>1,18 (1,04 bis 1,35)</b>	<b>0,88 (0,05 bis 0,80)</b>
<i>Tabelle 6: Vergleich der Nierensteininzidenz in randomisiert kontrollierten Studien (Calcium versus Placebo oder Calcium + Vitamin D versus Placebo) (Kahwati, Weber et al. 2018)</i>				

Dreht man die Fragestellung um, wäre zu klären, ob bei PatientInnen mit Urolithiasis Calcium und Vitamin D Supplemente kontraindiziert sind. Die Studie von Fisang et al. kommt zum Ergebnis, dass PatientInnen, welche bereits einen Harnstein in der Vergangenheit hatten, durch eine Therapie mit Calcium und Vitamin D Supplementen einem erhöhten Risiko für Hypercalcurie und Steinbildung ausgesetzt werden. Daher sollten Calcium und Vitamin D Präparate nicht unüberlegt verschrieben werden. Wenn ein Patient/ eine Patientin mit einem bekannten Harnsteinleiden aber eine Therapie mit Calcium und Vitamin D Supplementen braucht, dann sollte diese durch fachkundigen Ärzten/Ärztinnen unter regelmäßigen Kontrollen wie 24-h-Sammelurin und Steinstatuskontrolle durchgeführt werden. (Fisang 2016) Neben Calciumsupplementen hat auch das Harnvolumen einen entscheidenden Einfluss auf die Calciumkonzentration im Urin. Durch eine adäquate Flüssigkeitseinnahme könnte das Nierensteinrisiko bei der Therapie mit Calciumsupplementen entscheidend gesenkt werden. Daher sollten PatientInnen dementsprechend aufgeklärt werden, damit sie unter Calciumsupplementtherapie genügend trinken. (Harris and Dawson-Hughes 2015)

### **3.7.2 Gastrointestinale Nebenwirkungen**

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Obstipation, Bauchkrämpfe, Blähungen und Oberbauchbeschwerden kommen relativ häufig bei der Therapie mit Calciumsupplementen vor. (Harvey, Biver et al. 2017) Diese Beschwerden sind auch oft für die schlechte Langzeitcompliance verantwortlich. (Grant, Avenell et al. 2005)

Aus den Daten von sieben randomisiert kontrollierten Studien geht hervor, dass durch die Therapie mit Calciumsupplemente das Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen um 43% ansteigt. Von 5046 PatientInnen mit Placebo bekamen 506 gastrointestinale Nebenwirkungen, während bei 5082 PatientInnen mit Calciumsupplementen 716 diese Nebenwirkungen hatten. Auch die Anzahl der PatientInnen mit einem akuten Abdomen war deutlich erhöht, 4% im Vergleich zu 2,2% über 5 Jahre. Zudem kommt es durch Calciumsupplemente zu einer Zunahme der Hospitalisierungsrate wegen gastrointestinalen Symptomen. Der Mechanismus, der die Zunahme der abdominalen Nebenwirkungen erklärt, ist jedoch weitgehend unbekannt. (Lewis, Zhu et al. 2012)

Da gastrointestinale Nebenwirkungen am häufigsten bei Calciumcarbonat auftreten, soll bei PatientInnen mit Obstipation, Flatulenzen usw. auf Calciumcitrat gewechselt werden.

Zudem sollten alternative Ursachen einer Obstipation wie ballaststoffarme Ernährung oder Flüssigkeitsmangel und andere Ursachen von Blähungen und Flatulenzen wie Laktoseintoleranz, Nahrungsmittelunverträglichkeit oder Zöliakie ausgeschlossen werden. (Straub 2007)

### **3.7.3 Kardiovaskuläre Ereignisse**

Seit Jahren gibt es eine Debatte, ob Calciumsupplemente das kardiovaskuläre Risiko erhöhen oder nicht. Die Meinungen dazu gehen auseinander, wobei es Argumente für beide Seiten gibt. (Harvey, Biver et al. 2017) Die ganze Debatte ins Rollen brachte eine im Jahr 2008 publizierte, randomisiert kontrollierte Studie von Bolland et al., woraufhin zahlreiche Studien und wissenschaftlichen Arbeiten das Thema analysierten. (Bolland, Barber et al. 2008)

Der pathophysiologischen Prozess, der dahinter stehen könnte, ist unklar. Eines der Hauptargumente für eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch Calciumsupplemente ist, dass es durch Calciumsupplemente zu einem vorübergehenden Anstieg der Calciumkonzentration im Serum kommen kann, was den arteriosklerotischen Prozess in den Gefäßen und Herzrhythmusstörungen begünstigen könnte. (Lima, Lima et al. 2016, Harvey, Biver et al. 2017) Des Weiteren spielt Calcium eine wichtige Rolle bei der Muskelkontraktion, Nervenleitung und Blutgerinnung und könnte daher auch über diese Wirkungen das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. (Reid, Bolland et al. 2011)

Laut Heaney et al. gibt es aber keinen plausiblen, eindeutig erklärbaren biologischen Mechanismus, der einen Zusammenhang zwischen Calciumsupplementen und einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt oder Schlaganfall erklären könnte. Das Gewebe und die Gefäße kommen nicht direkt mit dem Calciumsupplement in Verbindung, sondern es kommt lediglich zu einer durch Ernährung und Hormone beeinflussten vorübergehenden Erhöhung der Serumkonzentration von Calcium. Innerhalb von 30 min nach Nahrungsaufnahme calciumreicher Nahrungsmittel bzw. Supplemente, kommt es zu einer Abnahme des Parathormonspiegels. Hierbei handelt es sich aber um einen physiologischen Vorgang, der nicht nur bei Calciumsupplementen, sondern auch bei calciumreichen Lebensmitteln vorkommt. Bei einer Calciumaufnahme von 100 mg kommt es maximal zu einer Erhöhung des ionisierten Calciums um ca. 0,025 mmol/L. Es ist unwahrscheinlich, dass eine so geringe Änderung der Calciumkonzentration eine

Kalzifizierung von Blutgefäßen bewirken könnte. Auch wurde bei PatientInnen mit einem milden Hyperparathyreoidismus kein erhöhtes Risiko für Weichteilverkalkungen oder Myokardinfarkt nachgewiesen. Die Kalzifizierung einer arteriosklerotischen Plaque entsteht aufgrund lokaler Gewebefaktoren und unabhängig von der Serumcalciumkonzentration. Calcium gilt nicht als Risikofaktor des arteriosklerotischen Prozesses und beeinflusst auch andere arteriosklerotische Risikofaktoren wie Lipide, Blutglucose, Blutdruck oder Plättchenaggregation nicht negativ. (Heaney, Kopecky et al. 2012) Burt et al. konnten in einer Interventionsstudie an 25 Freiwilligen nachweisen, dass die Gabe von 1000 mg Calciumcitrat nach drei Stunden zu einem akuten Anstieg der Serumcalciumkonzentration führt. Gleichzeitig kam es jedoch zu einer Abnahme der Arteriensteifigkeit und zu einer Zunahme der Myokardperfusion. Dies würde auf Dauer eher zu einer Abnahme des kardiovaskulären Risikos als zu einer Zunahme führen. Daher erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass Calciumsupplemente über eine Veränderung der Arteriensteifigkeit oder der Myokardperfusion das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. (Burt, Mangelsdorf et al. 2013)

Analog dazu konnte nach der Aufnahme von 600 mg Calcium als Supplement oder über die Nahrung kein klinisch signifikanter Unterschied verschiedener Gefäßparameter vor und 2 h nach Calciumgabe beobachtet werden. (Yaron, Roach et al. 2014) Es gibt keine Evidenz, dass eine gesteigerte Calciumaufnahme den Prozess der Arteriosklerose, eine gestörte Endothelfunktion, Blutgerinnung oder die Aktivierung von Entzündungsprozessen begünstigt (Nordin, Lewis et al. 2011)

Lima et al. suchten nach Studien, welche den Zusammenhang zwischen Calciumaufnahme über die Nahrung und kardiovaskulären Ereignissen untersuchte. Dabei gab es in keiner Studie einen positiven Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen und Calciumaufnahme über die Nahrung. In einigen Studien gab es keinen Zusammenhang zwischen Calciumaufnahme über die Ernährung und kardiovaskulären Tod. Andere Studien wiederum konnten sogar eine negative Korrelation zwischen Calciumaufnahme über die Nahrung und kardiovaskulärem Tod/Schlaganfall/Herzinfarkt aufzeigen. (Lima, Lima et al. 2016)

Für großes Aufsehen sorgte die 2008 von Bolland et al. veröffentlichte Nachauswertung der Auckland-Calcium-Interventionsstudie. 5 Jahre lang erhielten 732 postmenopausale Frauen täglich 1000 mg Calciumsupplemente und 739 Frauen ein Placebo. Die Unterschiede in der Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder plötzlicher Tod wurden beobachtet. Es gab zwar keinen Unterschied in den kardiovaskulären Ereignissen insgesamt zwischen den Gruppen, jedoch wurden statistisch signifikant mehr Herzinfarkte in der Calciumgruppe (45) als in der

Placebogruppe (19) berichtet. Ähnliche Resultate gab es bei der Zusammenfassung der Endpunkte Myokardinfarkt, Schlaganfall und plötzlicher Tod (101 vs 54). Dieser Trend verstärkte sich bei PatientInnen mit hoher Compliance und schien nach einer anfänglichen Latenzzeit während der fünfjährigen Studie zuzunehmen. Bolland et al. schlossen aus der Studie, dass das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Calciumsupplementen jeglichen Nutzen der Calciumsupplemente überwiegen könnte. (Bolland, Barber et al. 2008)

Auf diese erste Studie, welche eine signifikante Erhöhung der Herzinfarkinzidenz bei Patientinnen mit Calciumsupplementen (ohne Kombination mit Vitamin D) andeutete, folgte zwei Jahre später von Bolland wiederum eine Metaanalyse zur selben Fragestellung. 15 Studien wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Die 5 Studien davon mit PatientInnendaten zeigten, dass die 8151 PatientInnen mit Calciumsupplementen ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt hatten. 143 PatientInnen in der Calciumgruppe erlitten einen Myokardinfarkt, aber nur 111 PatientInnen in der Placebogruppe. Keine signifikante Inzidenzerhöhung wurde bei Schlaganfall, Tod und beim gemeinsamen Endpunkt aus Schlaganfall, Myokardinfarkt und plötzlicher Tod festgestellt. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Analyse der Studiendaten aus 11 Studien mit insgesamt 11921 PatientInnen, wo bei PatientInnen mit Calciumsupplementen im Vergleich zu PatientInnen mit Placebo zu 30% häufiger ein Myokardinfarkt auftrat. Interessant ist auch, dass bei PatientInnen mit Calciumsupplementen, welche unter 805 mg Calcium pro Tag über die Ernährung aufnahmen, kein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte gezeigt werden konnte, während bei PatientInnen mit einer täglichen Calciumaufnahme mit der Nahrung von über 805 mg eine Zunahme des Myokardinfarktrisikos beobachtet wurde. Das Resümee der Metaanalyse lautet also, dass die alleinige Gabe von Calciumsupplementen das Risiko für Myokardinfarkte erhöhen könnte, es aber weitere Studien dazu braucht. Da Calciumsupplemente in der Bevölkerung weit verbreitet sind, könnte bereits diese geringe Myokardinfarktrisikoerhöhung große Auswirkungen haben. (Bolland, Avenell et al. 2010)

Um diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen, wurde von Bolland et al. eine weitere Metaanalyse durchgeführt. Zunächst evaluierte die Arbeitsgruppe erneut die WHI Studie mit 36.000 postmenopausalen Patientinnen, welche über 7 Jahre Calcium und Vitamin D bekamen. Sie fanden heraus, dass Calcium mit Vitamin D bei Studienteilnehmern, welche vor Studienbeginn keine Calciumsupplemente eingenommen hatten, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhte. Diese Daten, zusammen mit zwei weiteren Studien von Calcium und Vitamin D und mit Studien mit Calcium als Monotherapie bekräftigten den Zusammenhang. (Bolland, Grey et al. 2011)

Diese Studien lösten große Unsicherheit in der Öffentlichkeit und unter Ärzten/Ärztinnen über die Sicherheit von Calciumsupplementen aus. Die obigen Metaanalysen wurden kritisch untersucht und Schwächen und Limitationen der Arbeiten konnten aufgezeigt werden. So wird der Gebrauch von multiplen Endpunkten (Myokardinfarkt, plötzlicher Tod, Schlaganfall und alle drei zusammen) kritisiert, da nur für Myokardinfarkt eine statistische Signifikanz gefunden wurde. Eine weitere Limitation ist, dass keine der randomisiert kontrollierten Studien in der Metaanalyse kardiovaskuläre Ereignisse als primären Endpunkt hatte. Trotz Randomisierung gab es statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren, so waren mehr übergewichtige Personen, mehr PatientInnen mit Thyroxinpräparaten und mehr Männer in der Interventionsgruppe. Zudem stellt eine Schwäche der Metaanalyse dar, dass Standardkriterien für die Diagnose von kardiovaskulären Ereignissen fehlten, z.B. wurden über 65% der Herzinfarkte selbst berichtet. Dadurch kam es häufig zu fehlerhaften und zu vielen Meldungen: z.B. wurden in der ersten Studie von Bolland 2,5-mal mehr Herzinfarkte berichtet als bestätigt. Auch gastrointestinale Nebenwirkungen, welche womöglich oft als Myokardinfarkt verkannt wurden, könnten den Anteil selbstberichteter Myokardinfarkte in der Calciumgruppe erhöht haben. (Nordin, Lewis et al. 2011)

Auch sollten die Ergebnisse der Studie von Bolland et al. nicht als Bestätigung einer Hypothese, sondern nur als Hypothesenformulierung gesehen werden. Unerwartete Ergebnisse aus kleinen Studien, welche darin nicht als primäre Beobachtung, sondern als Nebenbeobachtung analysiert wurden, dürfen nicht sofort als Tatsache angesehen werden. Aufgrund der einen Studie von einem kausalen Zusammenhang zwischen Calciumsupplementen und Myokardinfarkt zu sprechen, wäre zu früh und auf zu schwacher Evidenz basierend. (Barice and Hennekens 2015)

Zahlreiche Studien kommen zum Ergebnis, dass Calciumsupplementation das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nicht erhöht. In einer fünfjährigen randomisiert kontrollierten Studie und während der anschließenden 4,5-jährigen Beobachtungsstudie von Lewis et al. konnte in der Interventionsgruppe, welche täglich 1200 mg Calciumcarbonat erhielt, kein erhöhtes Risiko für Tod oder Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden. In der 5-jährigen intention to treat Analyse erlitten 104 Personen in der Calciumgruppe und 103 Personen in der Placebogruppe ein kardiovaskuläres Ereignis, nach 9,5 Jahren wurden 200 Personen in der Calciumgruppe und 195 Personen in der Placebogruppe hospitalisiert oder starben durch ein kardiovaskuläres Ereignis. (Lewis, Calver et al. 2011)

Auch die Analyse der MESA (Multiethische Kohortenstudie über Arteriosklerose) mit 6326 Personen zeigte keinen Zusammenhang von Calciumsupplementen und erhöhtem

Risiko kardiovaskulärer Ereignisse sowohl bei der ganzen Studienpopulation als auch bei postmenopausalen Frauen. Zusätzlich wurde beobachtet, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Calciumaufnahme über Nahrungsmittel und der Inzidenz von kardiovaskulären Events gibt. (Raffield, Agarwal et al. 2016)

Eine der wichtigsten Studien hinsichtlich Calciumsupplementen, die WHI Studie, wurde von Hsia et al. 2007 in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse analysiert. Von den 36 282 postmenopausalen Frauen erlitten nach 7 Jahren 499 Frauen mit Calcium und Vitamin D Supplementation und 475 Frauen mit Placebo einen Myokardinfarkt oder einen Tod aufgrund koronarer Herzerkrankungen. Bei Schlaganfall war das Verhältnis zwischen Supplement und Placebo ähnlich. Zudem hatten Frauen mit einer erhöhten Calciumaufnahme durch Ernährung und Supplemente kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Studie kommt zum Schluss, dass Calcium mit Vitamin D das Risiko für koronare Herzerkrankungen oder Schlaganfall weder erhöht noch senkt. (Hsia, Heiss et al. 2007) In einer weiteren Auswertung der WHI Studie mit Evaluierung des Gesundheitsnutzens und Risikos durch Calcium mit Vitamin D konnte auch keine Risikoerhöhung von Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheiten oder Schlaganfall festgestellt werden. (Prentice, Pettinger et al. 2013)

Die große Beobachtungsstudie von Harvey et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen Calciumsupplemente mit Vitamin D und kardiovaskulären Ereignissen oder Tod. 475 255 britische TeilnehmerInnen zwischen 40 und 69 Jahre füllten mittels Selbstbericht Fragebogen zu Calciumsupplemente aus. 33 437 TeilnehmerInnen gaben an Calciumsupplemente, 10 089 Vitamin D und 10 007 beides einzunehmen. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 7 Jahren konnte in der Gruppe mit der Einnahme von Calciumsupplemente mit oder ohne Vitamin D kein Zusammenhang zwischen Calciumsupplementation und erhöhten Risiko für ischämische Herzerkrankungen und darauf folgenden Tod festgestellt werden. (Harvey, D'Angelo et al. 2018)

In der Nurses Health Studie, einer prospektiven Kohortenstudie über 24 Jahre mit 74 245 Frauen, konnte auch kein Zusammenhang zwischen Calciumsupplementen und koronarer Herzkrankheiten oder Schlaganfall gefunden werden. (Paik, Curhan et al. 2014)

Aus kardiovaskulärer Sicht ist demnach eine Calciumeinnahme aus der Nahrung und Supplementen, welche nicht den oberen tolerablen Grenzwert von 2000 bis 2500 mg/Tag überschreitet, als sicher einzustufen. Das Absetzen von Calciumsupplementen aufgrund kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken ist nicht nötig und könnte den PatientInnen potentiell schaden. (Kopecky, Bauer et al. 2016)

Eine Gruppe von WissenschaftlerInnen und IndustrieexpertInnen analysierte die Evidenz, welche für einen Zusammenhang von Calciumsupplementen und kardiovaskulären Events spricht anhand der Bradford Hill Kriterien:

- Stärke des Zusammenhangs

In den zwei Metaanalysen von Bolland et al. ist die Risikoerhöhung von Myokardinfarkt und Schlaganfall durch Calciumsupplemente gering und von minimaler statistischer Signifikanz. Bei einem so schwachen Zusammenhang könnten auch unbekannte Confounder oder Bias das Ergebnis entscheidend beeinflusst haben. Zudem hätten einige Studien, welche keine Risikoerhöhung aufwiesen, aber von der Metaanalyse ausgeschlossen wurden, die erhöhte Risikoreduktion der Metaanalyse entscheidend gesenkt. (Nordin, Lewis et al. 2011) Bemerkenswert ist auch, dass nur die Endpunkte Myokardinfarkt und Schlaganfall durch die Calciumsupplemente statistisch signifikant erhöht waren, während andere kardiovaskuläre Endpunkte keine Risikoerhöhung aufzeigen konnten. (Strohle, Hadji et al. 2016)

- Konsistenz

Einige Metaanalysen sprechen zwar für einen positiven Zusammenhang zwischen Calcium und kardiovaskulären Ereignissen (Bolland, Avenell et al. 2010, Bolland, Grey et al. 2011), es gibt aber auch zahlreiche Daten, welche keinen Zusammenhang zeigen. So können 5 von 7 prospektiven Kohortenstudien keine Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse durch Calciumsupplemente nachweisen. (Strohle, Hadji et al. 2016) Auch die Metaanalyse von Lewis et al. kommt zum Schluss, dass die Supplementation von Calcium mit oder ohne Vitamin D das Risiko für koronare Herzerkrankungen und Mortalität nicht erhöht. (Lewis, Radavelli-Bagatini et al. 2015) Es gibt keine randomisiert kontrollierten Studien, welche den Zusammenhang als primären Endpunkt untersucht haben. (Strohle, Hadji et al. 2016) Zusammenfassend kann man also sagen, dass es keine eindeutige Evidenz und Konsistenz gibt. Die Risikoerhöhung von kardiovaskulären Ereignissen durch Calciumsupplemente wird nicht einheitlich in allen Studien aufgezeigt.

- Dosis-Wirkungs-Beziehung

In der Metaanalyse von Bolland et al. hatten Frauen, welche nur das verschriebene Calcium ohne studienunabhängiges Calcium einnahmen, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Events. Hingegen konnte bei Frauen, welche schon vor Studienbeginn Calciumsupplemente genommen hatten, kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Zudem gab es keine Assoziation zwischen der täglichen Dosis der Calciumsupplemente und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. (Bolland, Grey et al. 2011, Nordin, Lewis et

al. 2011) Eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Calciumsupplementen und kardiovaskulären Ereignissen ist daher nicht nachgewiesen.

- Biologische Erklärbarkeit

Es gibt keine plausible biologische Begründung, welche den Mechanismus der Schädigung des kardiovaskulären Systems durch Calciumsupplemente erklären könnte. Die derzeit gängige Hypothese ist, dass die Calciumsupplementation einen akuten Anstieg der Serumcalciumkonzentration bewirkt, welche den Kalzifizierungsprozess in den Gefäßen fördert. Zwar kommt es bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz tatsächlich zur Kalzifizierung von Weichteilgewebe aufgrund erhöhter Calcium und Phosphatspiegel im Blut. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion und mit normalen Calcium und Phosphatspiegel ist eine solche Kalzifizierung aber nicht bekannt. (Strohle, Hadji et al. 2016) Würden aber Calciumsupplemente tatsächlich eine verstärkte Kalzifizierung der Gefäße verursachen, dann könnten sie sogar die Inzidenz von Myokardinfarkten senken, denn stark kalzifizierte Plaques rupturieren seltener als weniger stark kalzifizierte. (Strohle, Hadji et al. 2015)(Nordin, Lewis et al. 2011)

Es gibt sogar Beobachtungsstudien, die zeigen, dass Calciumsupplemente vor kardiovaskulären Ereignissen schützen könnten. So kommen Bostick et al. zum Schluss, dass eine erhöhte Calciumaufnahme über die Nahrung, entweder durch calciumreiche Lebensmittel, Supplemente oder beides, bei postmenopausalen Frauen mit einem reduzierten Risiko an ischämischen Herzerkrankungen zu sterben assoziiert ist. (Bostick, Kushi et al. 1999) Auch das Schlaganfallrisiko könnte durch eine zu geringe Calciumaufnahme (unter 600 mg/ Tag) ansteigen. Frauen mit sehr hoher Calciumaufnahme haben im Vergleich zu Frauen mit niedriger Calciumaufnahme ein 31% niedrigeres Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu bekommen. (Iso, Stampfer et al. 1999) Auch Interventionsstudien konnten einen positiven Effekt der Calciumsupplemente auf kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigen. So führt Calciumsupplementation zu einer geringen Reduktion des systolischen (-1,44 mmHg) und des diastolischen (-0,84 mmHg) Blutdrucks. (Griffith, Guyatt et al. 1999) Zudem wird das Lipoproteinprofil durch Calciumsupplemente günstig beeinflusst, nämlich steigt der HDL Spiegel und das Verhältnis HDL/LDL, während der LDL Spiegel sinkt. (Reid, Mason et al. 2002) Davies et al. postulierten, dass Calciumsupplemente zu einer signifikanten Gewichtsreduktion führen und dass z.B. eine 1000 mg Differenz in der täglichen Calciumaufnahme mit einer 8 kg Gewichtsunterschied assoziiert ist. Dabei evaluierten sie sekundär 5 klinische Studien mit insgesamt 780 Frauen aus verschiedenen Altersklassen (von 20 bis 79 Jahre) und konnten einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen Calciumeinnahme und Körpergewicht beobachten. Obwohl der Effekt konstant über mehrere Studien

beobachtet wird, betonen die Autoren, dass das Körpergewicht doch von verschiedenen Variablen beeinflusst wird und dass ein sehr großer Einfluss durch einen einzigen Faktor unwahrscheinlich ist. (Davies, Heaney et al. 2000) Ob Calciumsupplemente wirklich signifikant das Gewicht reduzieren und ob sie wirklich langfristig den Blutdruck senken, bleibt aber umstritten. So behauptet Reid et al., dass Calciumsupplemente keine signifikante Veränderung des Körpergewichts bewirken und die Blutdrucksenkung meist nur minimal und vorübergehend ist. (Reid, Horne et al. 2005)

Eine andere Hypothese, wieso Calciumsupplemente das kardiovaskuläre Risiko erhöhen könnten, ist die Verunreinigung von Calciumcarbonat mit Blei. In einer Studie aus dem Jahr 2000 wurde festgestellt, dass ein Großteil von Calciumcarbonat mit Blei verunreinigt ist. Es wird vermutet, dass Blei das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht. (Ross, Szabo et al. 2000, Barice and Hennekens 2015) Das in Calciumsupplementen enthaltene Blei könnte demnach für die Inzidenzerhöhung der kardiovaskulären Ereignisse verantwortlich sein, wobei die Hypothese relativ schwach und kaum weiter untersucht ist.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass es zurzeit unzureichende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Calciumsupplementen und Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse gibt. Zwar konnten einige sehr umstrittene Metaanalysen einer neuseeländischen Studiengruppe eine Risikoerhöhung aufzeigen, genauso bewiesen andere Studien aber das Gegenteil. Zudem gibt es keine plausible biologische Erklärung für einen Zusammenhang. Daher sollten Ärzte/Ärztinnen nicht aufgrund Risikobedenken hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt von Calciumsupplementen abraten. In Zukunft sollten weitere Studien in diese Richtung durchgeführt werden, um den Zusammenhang zwischen Calciumsupplementen und kardiovaskulären Ereignissen genauer zu untersuchen und mehr Klarheit in die Diskussion zu bringen.

## **4 RESULTATE**

### **4.1 Pro und Contra: Prävention und Therapie der Osteoporose**

Ob Calciumsupplemente zur Prävention und Therapie der Osteoporose und damit verbundener Reduktion des Frakturrisikos geeignet sind, ist ebenfalls äußerst umstritten. Wie weit die Meinungen auseinandergehen, zeigt ein im Februar 2018 veröffentlichter Artikel, in dem zwei renommierte Wissenschaftler auf diesem Gebiet, Dr. Chiodini und Dr. Bolland, ihre Meinung zum Nutzen oder Schaden der Calciumsupplemente in der Osteoporosetherapie darlegen. Während Dr. Chiodini Calciumsupplemente bei richtiger Indikation als nützlich erachtet, ist Dr. Bolland der Meinung, dass dem höchstens geringfügigen Nutzen der Calciumsupplemente die möglichen leichten und schweren Nebenwirkungen und Komplikationen überwiegen. Was spricht also für oder gegen die Therapie mit Calciumsupplementen? (Chiodini and Bolland 2018)

Die Antwort darauf ist nicht ganz so eindeutig, wie man auf den ersten Blick vermuten würde. Studien und Metaanalysen zum selben Thema kommen oft auf ganz unterschiedliche Ergebnisse. Ein Beispiel dafür ist die Evaluierung von 7 Metaanalysen von Bolland et al., welche alle zum Thema Vitamin D Supplementation und Frakturen gemacht wurden. Diese Metaanalysen sind von hoher Qualität und publiziert in den renommiertesten Journals. Obwohl sie alle das gleiche Thema behandeln und großteils die gleichen Studien verwenden (Auswahl aus 25 Studien), reichen die Ergebnisse von starker Befürwortung der Vitamin D Gabe zur Frakturprävention bis zum Statement, dass Vitamin D ohne Calcium nicht Frakturen verhindert. Unterschiede in der Studiauswahl, der Ergebnisdefinition und der analytischen Methoden sind verantwortlich dafür, dass Metaanalysen zum selben Thema zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. (Bolland and Grey 2014)

Im folgenden Abschnitt werden die Argumente, welche für oder welche gegen die Therapie mit Calciumsupplementen sprechen, aufgezählt.

#### **4.1.1 Contra**

Dr. Bolland hat zahlreiche Metaanalysen und Studien zum Thema Calciumsupplemente veröffentlicht. Diese stellen Calciumsupplemente und Vitamin D großteils in ein ungünstiges Licht. So stellte er in seinem systematischen Review von randomisiert kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien fest, dass es nur eine schwache und

unbeständige Evidenz für die Prävention von Frakturen durch die Einnahme von Calciumsupplementen gibt. Aus der Metaanalyse von 26 randomisiert kontrollierten Studien geht hervor, dass Calciumsupplemente das Risiko der Gesamthandlungen und Wirbelsäulfrakturen, aber nicht das Risiko der Hüft- und Unterarmfrakturen senken, jedoch wurde in Studien mit dem geringsten Biasrisiko kein Effekt der Calciumsupplemente beobachtet. Zudem konnte nur eine Studie eine wirklich signifikante Frakturvermeidung zeigen. Es gibt auch keine Evidenz, dass eine gesteigerte Calciumaufnahme über die Nahrung Frakturen verhindert. (Bolland, Leung et al. 2015)

In den sechs großen randomisiert-kontrollierten Studien, welche zwischen 2005 und 2010 gemacht wurden, um die Frage zu beantworten, ob Calciumsupplemente Frakturen verhindern, konnte keine signifikante Frakturvermeidung gezeigt werden. Mehr noch, in drei der sechs Studien gab es sogar mehr Nebeneffekte als effektiv verhinderte Frakturen. (Bolland, Grey et al. 2017)

Obwohl Calcium mit Vitamin D, aber nicht Calcium alleine, zu einer bescheidenen Frakturvermeidung führt, zeigten bevölkerungsbasierte Interventionen keinen ausreichenden Nutzen und zudem ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil. (Harvey, Biver et al. 2017).

Weil keine wirkliche Effektivität in der Frakturprävention gezeigt wurde und ein mögliches negatives Nutzen-Risiko Verhältnis besteht, sollten laut Reid et al. Calciumsupplemente nicht routinemäßig zur Prävention und Behandlung der Osteoporose eingesetzt werden (Reid, Bristow et al. 2015).

Bolland et al. gehen sogar so weit, die Berechtigung weiterer Studien in diese Richtung in Frage zu stellen, da es zum einen bereits viele, qualitativ hochwertige Studien gibt, welche keinen bis geringen Nutzen feststellten, zum anderen die Risiken von Nebenwirkungen durch Calciumsupplemente bewiesen worden sind. (Bolland, Grey et al. 2017)

Zwei physiologische Vorgänge lassen an dem Nutzen von Calciumsupplementen zweifeln. Die Serumcalciumkonzentration wird streng reguliert, wodurch trotz unterschiedlichster Calciumaufnahme über die Nahrung das Calcium im Extrazellulärvolumen ziemlich gleich bleibt. Auch ist die Knochenmineralisation durch Calcium ein aktiver Prozess. Bei Personen mit einer calciumarmen Kost oder einer Calciummalabsorption führen Calciumsupplemente anfangs zu einer Steigerung der Knochendichte, da akut der Mangel ausgeglichen wird. Nach anfänglichem Abfall des Parathormons pendelt dieses sich aber

wieder langsam ein und führt dazu, dass Calciumsupplemente keinen weiteren Nutzen mehr für die Knochenmineraldichte bringen. (Abrahamsen 2017)

Analog dazu können bei einer Anämie durch Eisenmangel aufgrund Mangelernährung Eisenpräparate das Blutbild wieder normalisieren, eine weitere Gabe von Eisen hat aber nach Beseitigung der Anämie keinen Nutzen mehr. Eisen ist wie Calcium ein Schwellennährstoff. Auf Calcium bezogen bedeutet dies, dass der Knochen einen Nutzen durch eine erhöhte Calciumzufuhr nur bei bestehender Mangelernährung und nicht bei ausreichender diätischer Calciumaufnahme hat. Wenn der Schwellenwert einer ausreichenden Calciumaufnahme erreicht ist, bringt eine weitere Calciumzufuhr über die Nahrung also keinen weiteren Benefit für den Knochenstoffwechsel. (Recker, 1993)

Auch epidemiologische Studien geben Hinweise, dass eine niedrige Calciumzufuhr über die Nahrung nicht gleich mit schlechter Knochenqualität verbunden ist. Während die tägliche Calciumaufnahme in vielen asiatischen-pazifischen Ländern unter 500 mg und in den meisten afrikanischen und südamerikanischen Ländern durchschnittlich zwischen 400 und 700 mg liegt, haben europäische Länder im Durchschnitt eine deutlich höhere Calciumaufnahme durch die Nahrung. (Balk, Adam et al. 2017) Nichtsdestotrotz gibt es die meisten durch Osteoporose bedingten Frakturen in Europa (34,8%), gefolgt von Ländern des Südpazifiks, Südostasien und Amerika (Johnell and Kanis 2006). In Europa, der Region mit der höchsten Calciumzufuhr, herrscht also die höchste Inzidenz osteoporotischer Frakturen.

Von Calcium mit Vitamin D Supplementation profitieren wahrscheinlich vor allem PatientInnen mit einer geringen Einnahme und Absorption von Calcium und Vitamin D. Die schwachen Nutzen in einer großen Studiengruppe entstehen vielleicht durch den großen Nutzen für einzelne Individuen. (Abrahamsen 2017) Daher bringt eine allgemeine Gabe von Calciumsupplemente an jede postmenopausale Frau möglicherweise keinen großen Nutzen.

Alternativ zu Calciumsupplementen erwägen Experten/Expertinnen durch eine Steigerung der Calciumzufuhr über die Nahrung die Calciumbilanz aufzubessern. Tai et al. haben dazu eine Metaanalyse von 59 randomisiert kontrollierten Studien gemacht, welche den Zusammenhang zwischen der Steigerung der Calciumaufnahme über Nahrungsmittel und die Knochenmineraldichte beobachtet. Die Knochenmineraldichte erhöhte sich zwischen 0,6-1% an der Hüfte und den gesamten Körper nach einem Jahr, nach zwei Jahren um 0,7-1,8%. Zu späteren Zeitpunkten gab es keine Steigerung mehr. Daraus schließen sie, dass der Nutzen einer gesteigerten Calciumaufnahme über die Nahrung nur klein und nicht zunehmend ist und es dadurch wahrscheinlich nicht zu einer

signifikanten Reduktion des Frakturrisikos kommt. Wenn man bedenkt, dass es durchschnittlich bei älteren postmenopausalen Frauen zu einer jährlichen Abnahme der Knochenmineraldichte von 1% kommt, dann hat die durch gesteigerte Calciumaufnahme reduzierte Knochenmineraldichte von 1-2% über 5 Jahren wahrscheinlich keinen großen klinischen Effekt auf die Reduktion des Frakturrisikos. (Tai, Leung et al. 2015) Zudem wurde in einem systematischen Review von Bolland et al., welches den Zusammenhang zwischen Calciumaufnahme mit der Nahrung und Frakturrisiko untersucht, festgestellt, dass es basierend auf zahlreichen klinische Studien keine Evidenz für eine Frakturprävention durch erhöhte Calciumzufuhr über die Nahrung gibt (M. J. Bolland et al., 2015).

Es gibt also zurzeit keine klare Evidenz, dass es einen Zusammenhang zwischen Calciumaufnahme und Frakturrisiko gibt und dass eine gesteigerte Calciumaufnahme das Frakturrisiko entscheidend senken kann. (Chiodini and Bolland 2018)

Die US Preventive Services Task Force (USPSTF), welche Empfehlungen über präventive Maßnahmen abgibt, gab im April 2018 eine Stellungnahme zur Frakturprävention durch Calcium, Vitamin D und die Kombination der beiden heraus. Demnach ist die Evidenz ungenügend, dass die Supplemente einen Nutzen in der Frakturprävention in selbständigen Männern und prämenopausalen Frauen haben. Bei selbständigen, postmenopausalen Frauen hingegen zeigt sich, dass eine tägliche Supplementation von 400 I.E. oder weniger Vitamin D und von 1000 mg oder weniger Calcium keinen Nutzen in der primären Frakturprävention hat. Ob es ein Nutzen bei höherer Dosis gibt, ist aufgrund der unzureichenden Evidenz ungewiss. (Grossman, Curry et al. 2018)

Neben dem ungewissen Nutzen geben auch drei Punkte hinsichtlich Calciumsupplemente zu bedenken. Calciumspitzen im Blut, welche nach Gabe eines Calciumsupplements entstehen, könnten auf Dauer den Körper schädigen. Die PatientInnencompliance bei Calciumsupplementen ist schlecht, weil häufig gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten. Eine Überdosis an Calcium kann ebenfalls das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen. (Cano, Chedraui et al. 2018)

Im Jahresbuch 2018 des Verbrauchermagazins Öko-Test werden 42 in Deutschland erhältliche Mittel aus Vitamin D und Calcium in der Osteoporosetherapie untersucht. Zum einen empfiehlt das Magazin die alleinige Vitamin D Gabe bei Osteoporoserisiko. Auf eine Supplementation mit Calcium kann verzichtet werden, da sie bei einer normalen Ernährung überflüssig wird und zu einer möglichen schädlichen Überversorgung führt. Insgesamt werden nur 6 der 42 Präparate als sehr gut bewertet, 11 Präparate als befriedigend und 12 lediglich als ausreichend. (Öko-Test 2017)

Zurzeit ist es aufgrund mangelnder Studien, welche den eindeutigen Nutzen von Calcium mit Vitamin D Supplementation aufzeigen, nicht möglich, evidenzbasierte Leitlinien zur Anwendung der Supplemente in der Praxis zu geben.(Abrahamsen 2017)

Trotz kontroverser, zwiespältiger Evidenz werden immer noch klare Empfehlungen für Calciumsupplemente herausgegeben. Verbindungen von Industrie, Gesellschaften, Akademien mit wirtschaftlichen Interessen könnten diese Empfehlungen nicht unwesentlich beeinflussen. (Chiodini and Bolland 2018) Denn hinter Calcium und Vitamin D steckt ein riesiges wirtschaftliches Potential. Durch den Verkauf von Supplementen, von mit Calcium und Vitamin D angereicherten Lebensmitteln oder von Labortests zur Vitamin D Bestimmung wird viel Geld verdient. So behaupten Grey und Bolland, dass Firmen aus der Lebensmittelindustrie Osteoporosegesellschaften möglicherweise beeinflussen und die Lebensmittelindustrie Forschungsprojekte zur positiven Bewertung ihrer Produkte bewusst finanziell unterstützt. (Grey and Bolland 2015)

Bolland kommt in seiner 2018 veröffentlichten Arbeit zu folgendem Schluss: Aufgrund der Resultate bestehender Studien über Calciumsupplemente kann man sagen, dass der Nutzen in der Frakturprävention, wenn überhaupt, sehr klein ist. Das ungünstige Risiko-Nutzenprofil mit dem großen Risiko für kleine Therapienebenwirkungen und dem geringen Risiko für große Therapienebenwirkungen überwiegt jeglichen Nutzen. Auch führen die kleinen Therapienebenwirkungen wie z.B. Obstipation zu einer geringen Therapiecompliance. Zudem gibt es zurzeit keine eindeutige Evidenz für den Zusammenhang zwischen Calciumaufnahme über die Nahrung und Frakturrisiko. Daher seien Calciumsupplemente mit oder ohne Vitamin D zur Frakturprävention nicht zu empfehlen. (Chiodini and Bolland 2018) Insbesondere in der allgemeinen Bevölkerung sollten Calciumsupplemente nicht mehr verschrieben werden, da eine universelle Gabe von Supplementen ohne nachweisbare insuffiziente Calciumzufuhr keinen Nutzen hat. (Tankeu, Ndip Agbor et al. 2017) Bei nichtinstitutionalisierten Erwachsenen ohne Vitamin D Defizit, Osteoporose oder vorgegangener Fraktur reduzieren Calcium und Vitamin D nicht die Frakturinzidenz.(Kahwati, Weber et al. 2018)

Ein weiterer großer Punkt, der gegen Calciumsupplemente spricht, ist das Nebenwirkungsprofil (siehe unter Punkt Nebenwirkungen).

Studie	Behandlung	Teilnehmer	Nutzen*	Schaden*
Chapuy et al. 1992	Calcium + Vitamin D	3270	- 55 Frakturen insgesamt - 30 Hüftfrakturen	+ 12 gastrointestinale Symptome + 1 Hypercalcämie
Grant et al. 2005	Calcium oder Calcium+Vitamin D	5292	- 36 Frakturen insgesamt	+ 7 Hüftfrakturen + 109 gastrointestinale Symptome + 16 Myokardinfarkte
Jackson et al. 2006	Calcium +Vitamin D	36 282	- 54 Frakturen insgesamt - 14 Hüftfrakturen	+ 261 Obstipation + 68 Nierensteine + 177 Hypercalcämie + 21 Myokardinfarkte**
Prince et al. 2006	Calcium	1460	- 16 Frakturen insgesamt	+ 5 Hüftfrakturen + 32 Obstipation + 24 Hospitalisierung aufgrund gastrointestinaler Symptome
Reid et al. 2006	Calcium	1471	- 13 Frakturen insgesamt - 2 Nierensteine	+ 12 Hüftfrakturen + 50 Obstipation + 10 Myokardinfarkte

\*Fälle in Interventionsgruppe minus Fälle in Kontrollgruppe. Nutzen: weniger Fälle in der Interventionsgruppe. Schaden: mehr Fälle in der Interventionsgruppe.

\*\* In dieser Studie hängt die Myokardinfarktinzidenz unter anderem davon ab, ob Frauen bereits vor Studienbeginn selbst Calciumsupplemente eingenommen haben. Die Frauen welche bereits vor Studienbeginn Calciumsupplemente einnahmen, hatten dann in der Studie eine geringere Inzidenz an Myokardinfarkte (16 weniger) wenn sie in der Interventionsgruppe waren. Hingegen Frauen welche vor Studienbeginn keine Calciumsupplemente einnahmen, hatten anschließend in der Interventionsgruppe eine höhere Myokardinfarktinzidenz (41 mehr).

*Tabelle 7: Nutzen-Risiko Profil von Calciumsupplementen in großen randomisiert kontrollierten Studien (Chiodini and Bolland 2018)*

### **4.1.2 Pro**

Die Annahme, dass Calciumsupplemente für den Knochen einen Nutzen haben könnten, ergibt sich allein schon aus der physiologischen Grundlage, dass der Körper einen fein abgestimmten Regelkreislauf mit dem Zusammenspiel verschiedener Organe aufrecht hält, um die Calciumkonzentration im Serum konstant zu halten. (Chiodini and Bolland 2018)

Diese passende Calciumkonzentration im Blut, welche durch Vitamin D reguliert wird, ermöglicht eine normale Knochenmineralisation. Daher kann man sagen, dass Calcium und Vitamin D entscheidende Faktoren im Knochenstoffwechsel sind. (Weaver, Alexander et al. 2016)

In früheren Zeiten war die tägliche Calciumaufnahme vermutlich sehr hoch, daher ist die Calciumregulation auf Überfluss und nicht auf Mangel ausgerichtet. Während es ein ausgeklügeltes System gibt, um Calciumvergiftungen zu verhindern, kann ein lang anhaltender Mangel nur auf Kosten der Knochenstruktur ausgeglichen werden. (Heaney 2002)

Viele ältere Leute leiden an einem Vitamin D Defizit und nehmen wenig Calcium über die Nahrung auf. Dies führt zu einer negativen Calciumbilanz, welche der Körper durch einen sekundären Hyperparathyreodismus auszugleichen versucht. Parameter des Knochenbaus wie C-Telopeptid, P1Np oder Parathormon werden durch eine Steigerung der Calciumaufnahme gesenkt. Bei mangelnder Calciumaufnahme hingegen können diese Parameter ansteigen und dadurch den Knochenabbau beschleunigen, wodurch die Knochenstruktur geschwächt wird. Daher werden ein niedriger Vitamin D Spiegel und eine geringe Calciumaufnahme über die Nahrung als entscheidende Risikofaktoren für die Entwicklung der Osteoporose und damit verbundener osteoporotischer Frakturen gesehen. (Aloia, Bojadzievski et al. 2010, Verbrugge, Gielen et al. 2012)

Eine zu geringe Calciumaufnahme kann bei Erwachsenen den Erhalt der Knochenmasse, aber auch bereits bei Kindern die Entwicklung der maximalen Knochenmasse, der Peak Bone Mass, negativ beeinflussen. (Balk, Adam et al. 2017)

In einer doppelblind-randomisierten Studie wurden 220 chinesischen Kindern zwischen 12 und 14 Jahren über 2 Jahre Milchpulver gegeben. Das Milchpulver war mit Vitamin D und jeweils geringer, mittlerer oder hoher Calciumdosis angereichert. Bei Mädchen mit einer hohen Dosis Calcium (1110mg/Tag) gab es im Vergleich zu niedriger Dosis (655

mg/Tag) einen statistisch signifikanten, wenn auch geringen, Zuwachs an Knochenmineraldichte an der Hüfte und am Schenkelhals. Bei Jungen und der Gesamtkörper-knochenmineraldichte wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede entdeckt. Eine tägliche Calciumaufnahme von 1000 mg könnte also zur Maximierung der Peak Bone Mass im Jugendalter beitragen. (Zhang, Ma et al. 2014) Im Kindes- und Jugendalter wird bereits der Grundstock für eine gesunde Knochenstruktur im Alter gelegt, daher ist bereits bei Kindern und Jugendlichen wichtig, dass sie genügend Calcium aufnehmen.

Eine niedrige Calciumaufnahme kann nicht allein durch einen hohen Vitamin D Spiegel ausgeglichen werden. Dies zeigt eine südkoreanische Studie, welche bei über 50-jährigen Südkoreanern (Bevölkerung mit einer niedrigen Calciumaufnahme) das Parathormon im Serum und die Knochenmineraldichte des Hüftkopfs und der Wirbelsäule mit Kategorien von diätischer Calciumaufnahme und Serum 25(OH)D verglich. Eine geringe Calciumaufnahme über die Nahrung war nicht nur bei niedrigem, sondern auch bei hohem Vitamin D Spiegel mit einer Erhöhung der Parathormon Konzentration sowie einer Erniedrigung der Knochenmineraldichte an Hüfte und Wirbelsäule assoziiert. Personen mit einer hohen Calciumaufnahme hatten signifikant niedrigere Parathormon Serumkonzentrationen und höhere Knochenmineraldichte Werte. In Populationen mit einer geringen Calciumaufnahme über die Nahrung, wie in Südkorea, ist die diätische Calciumaufnahme also ein entscheidender Faktor für Parathormon und Knochenmineraldichte. Ein Großteil der Bevölkerung könnte von einer Steigerung der Calciumaufnahme profitieren. (Joo, Dawson - Hughes et al. 2013)

Pathophysiologische Mechanismen und epidemiologische Studien geben Hinweise, dass eine geringe Calciumaufnahme und ein niedriger Vitamin D Spiegel mit einer schlechten Knochenqualität verbunden sind. Daher wurden zahlreiche Studien und Metaanalysen gemacht, um einen Nutzen von Calciumsupplementen mit Vitamin D auf den Knochen aufzuzeigen.

Die Gabe von Calcium verringert den postmenopausalen Knochenverlust. In einer Zusammenfassung aus 32 Interventionsstudien geht hervor, dass in der Kontrollgruppe der jährliche Verlust an Knochenmasse 1,07% beträgt, während in der Gruppe mit Calciumsupplementen der jährliche Verlust an Knochenmasse 0,27% beträgt. (Nordin 2009)

Die Metaanalyse von Tang et al. aus dem Jahre 2007 analysierte 29 randomisiert kontrollierte Studien mit 63 897 PatientInnen über 50 Jahre, welche Behandlungen mit Calciumsupplementen mit/ohne Vitamin D bekamen. Alle Studien zeigten konstant einen

positiven Behandlungseffekt hinsichtlich Reduktion des Frakturrisikos auf, mit einer 12% Reduktion an allen Stellen. Auch bei dem Erhalt der Knochendichte zeigten sich positive Therapieeffekte. Bei Institutionalisierten, bei PatientInnen über 70 Jahren und vor allem bei PatientInnen mit einer hohen Compliance war der Effekt der Therapie besonders stark. Daher kommt das Forscherteam zum Schluss, dass die Resultate der Metaanalyse eine Supplementation von Calcium mit/ohne Vitamin D zur Prävention der Osteoporose bei über 50-jährigen nahelegen. Dabei hat die Gabe von Calcium mit Vitamin D einen besseren Effekt als die alleinige Gabe von Calcium. (Tang, Eslick et al. 2007)

Während bei der Metaanalyse von sieben randomisiert kontrollierten Studien mit 68 500 PatientInnen der DIPART (individuelle Patientenanalyse von randomisiert kontrollierten Studien über Vitamin D) Gruppe die alleinige Gabe von Vitamin D keinen Effekt auf die Frakturrisikoreduktion hatte, zeigte sich bei der Gabe von Vitamin D mit Calcium eine Reduktion des Gesamtfrakturrisikos sowie des Hüftfrakturrisikos. (DIPART 2010) Calcium sollte daher immer mit Vitamin D gegeben werden, da neben dem positiven Effekt auf die Frakturrisikoreduktion Vitamin D noch Einfluss auf den Muskelmetabolismus und weitere Gesundheitsparameter hat. Durch die Stärkung der Muskeln senkt Vitamin D das Sturzrisiko und dadurch zusätzlich das Frakturrisiko. (Nowson 2010, Beaudart, Buckinx et al. 2014)

Vitamin D mit Calcium Supplementation zeigt eine statistisch signifikante Frakturrisikoreduktion, wobei der Effekt vor allem bei PatientInnen in Pflegeheimen hoch ist. (Chung, Lee et al. 2011)

Die Metaanalyse von 8 Studien mit 30 970 PatientInnen von Weaver et al. zeigt eine statistisch signifikante Reduktion sowohl des Hüftfraktur- wie des Gesamtfrakturrisikos durch Calcium plus Vitamin D Supplementation. Aufgrund der Reduktion des Frakturrisikos an der Hüfte um 30% und des Gesamtfrakturrisiko um 15% könnte eine Intervention in der Bevölkerung die Inzidenz osteoporotischer Frakturen verringern. (Weaver, Alexander et al. 2016)

In der WHI Studie reduzierte die Supplementation von Calcium mit Vitamin D zwar das Hüftfrakturrisiko nicht statistisch signifikant (12%), es kam aber zu einer signifikanten, geringen Verbesserung der Knochenmineraldichte an der Hüfte. Auch gab es keine signifikante Reduktion der Wirbelsäulen, Unterarm-/Handgelenks- oder Gesamtfrakturen. Mögliche Erklärungen, weshalb kein Nutzen der Calcium/Vitamin D Gabe aufgezeigt werden konnte, sind eine zu geringe Vitamin D Dosis (400 I.E. täglich), die geringe Compliance (nur 59% compliant) oder die Studienpopulation. (Jackson, LaCroix et al. 2006)

Ob eine ältere multimorbide Patientin im Pflegeheim oder eine noch voll im Leben stehende Frühpensionistin Calciumsupplemente zu sich nimmt, macht einen Unterschied, denn Lebensstil und soziale Umgebung haben einen wichtigen Einfluss auf den Nutzen von Calciumsupplementen. Daraus könnte man schließen, dass der geringe Nutzen, welcher durch die Anwendung von Calciumsupplemente in der allgemeinen Bevölkerung aufgezeigt wurde, dadurch zustande kommt, dass Calciumsupplemente bei bestimmten wenigen Personen von sehr großem Nutzen sind, während sie bei vielen Personen ohne Nutzen sind. (Chiodini and Bolland 2018)

Untermauert wird diese Theorie durch die Studie von Chapuy et al., welche bei älteren Frauen in Pflegeheimen durchgeführt wurde. Dies ist eine der Studien mit den besten Ergebnissen für Calciumsupplemente mit Vitamin D, denn nach 18 Monaten hatten PatientInnen mit Supplementation 43% weniger Hüftfrakturen und 32% weniger nichtvertebrale Frakturen. Zudem ist auch die Parathormonkonzentration um 44% gesunken und die Serum Vitamin D3 Konzentration um 162% im Vergleich zum Ausgangswert gestiegen. (Chapuy, Arlot et al. 1992) Vielleicht kam gerade diese Studie zu einem so positiven Ergebnis für Calciumsupplemente, weil sie bei älteren PatientInnen in Pflegeheimen durchgeführt wurde, die einerseits ein hohes Risiko für Mangelernährung und Frakturen haben, andererseits durch die Rahmenbedingungen eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine hohe Compliance haben. (Lips, Bouillon et al. 2010)

Zum Nutzen von Calciumsupplementen zur Frakturprävention bei gesunden Männern gibt es wenige Studien. Die Metaanalyse von Silk et al. zeigt, dass die Supplementation von Calcium mit Vitamin D bei älteren gesunden Männern einen geringen Effekt auf die Knochenmineraldichte am ganzen Körper, an der Hüfte, am Schenkelhals sowie an der lumbalen Wirbelsäule zu haben scheint. Die Datenlage ist aber noch zu gering und unklar, um einen Einsatz von Calciumsupplementen zur Prävention von Frakturen bei erwachsenen Männern zu empfehlen. (Silk, Greene et al. 2015)

Wie wichtig die Compliance bei der Therapieeffektivität von Calciumsupplementen ist, zeigt die Studie von Prince et al., wo Calciumsupplemente in der gesamten Studienpopulation keine signifikante Frakturreduktion brachten, hingegen bei PatientInnen, die mehr als 80% ihrer Tabletten einnahmen, also compliant waren, zu einer signifikanten Reduktion des Frakturrisikos führten. (Prince, Devine et al. 2006) Ähnliches fand man in der intention to treat Analyse der Studie von Jackson et al., wo in der Subgruppe von PatientInnen mit hoher Compliance eine signifikante Reduktion des Hüftfrakturrisikos gefunden wurde, welche bei der gesamten Studienpopulation nicht gefunden wurde. (Jackson, LaCroix et al. 2006) Aufgrund der häufigen schlechten Compliance von Calciumsupplementen könnten Per-protocol-Analysen bessere Aussagen

über den tatsächlichen biologischen Nutzen der Supplemente bringen. Es könnte sogar sein, dass gerade Studien über Calciumsupplemente in Pflegeheimen aussagekräftigere Ergebnisse liefern, weil hier die Studienteilnehmer mit höherer Wahrscheinlichkeit regelmäßig die Medikation einnehmen. (Chiodini and Bolland 2018) Bolland et al. zeigten jedenfalls, dass bei Personen in Pflegeheimen, jedoch nicht bei selbstständig lebenden Personen, Vitamin D mit Calcium das Hüftfrakturrisiko reduziert. (Bolland, Grey et al. 2014) Generell konnte bei Studien mit selbstständigen Probanden, wo eine geringere Therapiecompliance herrscht, häufig kein Nutzen der Supplemente aufgezeigt werden. Bei Probanden in Pflegeheimen konnte hingegen häufig ein positiver Effekt der Calciumsupplemente nachgewiesen werden. (Lips, Bouillon et al. 2010)

Ein weiteres Anwendungsgebiet der Calciumsupplemente ist die Kombination mit knochenaktiven Substanzen. Die meisten Medikamente zur Osteoporosetherapie sind nur unter der Voraussetzung einer ausreichenden Calciumaufnahme und eines adäquaten Vitamin D Spiegels lizenziert. Die Zulassungsstudien für diese Medikamente wurden alle mit Calcium und Vitamin D Supplementen durchgeführt und ihr Nutzen ohne diese Supplemente ist großteils unbekannt. (Harvey, Biver et al. 2017) Bevor eine Therapie mit Osteoporosemedikamenten wie Bisphosphonate gestartet wird, sollte immer der Calcium und Vitamin D Status beachtet und allenfalls normalisiert werden. Ohne die adäquate Einnahme von sowohl Calcium und Vitamin D als auch Bisphosphonate kann bei PatientInnen mit Osteoporose eine gesunde Knochenstruktur weder erreicht noch aufrechterhalten werden. (Barice and Hennekens 2015), denn „Knochen sind aus Mineralien gemacht, nicht aus Medikamenten“. Die Medikamente stimulieren zwar den Knochen, doch es braucht immer Mineralien als Baustoff, damit er aufgebaut werden kann. (Heaney 2002) Zudem kann es bei einem schweren Calciummangel zur Erwachsenenform der Rachitis, einer Osteomalazie kommen, und klassische Osteoporosemedikamente wie Denosumab oder Bisphosphonate können zu schweren Hypocalcämien führen.

Die Therapie mit Calciumsupplementen hat nicht nur einen medizinischen, sondern auch einen ökonomischen Nutzen. Die ca. 3,5 Millionen osteoporotischen Fragilitätsfrakturen, welche jährlich in Europa entstehen, kosten das Gesundheitssystem mehrere Billionen Euro (im Jahr 2010 ca. 37 Billionen Euro). Bei Männern und Frauen über 60 Jahren mit Osteoporose ist die Therapie mit Calcium kosteneffektiv. Personen, welche mit diesen Supplementen behandelt werden, kosten bedeutend weniger als Personen, bei denen keine Therapie erfolgt und die dann einem höheren Frakturrisiko ausgesetzt sind. Zwar nimmt die Kosteneffektivität mit zunehmendem Alter ab, aber mit 80 Jahren ist die

Therapie mit Calcium und Vitamin D Supplementen immer noch kosteneffektiv.  
(Svedbom, Hernlund et al. 2013, Hiligsmann, Ben Sedrine et al. 2015)

Als Richtlinie für die Praxis in der Calcium und Vitamin D Supplementation, bevorzugen Van der Velde et al. zwar über die Nahrung aufgenommenes Calcium den Calciumsupplementen. Kann der Patient/die Patientin aber die täglich empfohlene Dosis von 1000 bis 1200 mg allein durch die Nahrung nicht erreichen, raten sie zur Einnahme von Calciumsupplementen. (van der Velde, Brouwers et al. 2014)

Obwohl das Nutzen-Risiko Profil der Calciumsupplemente also weiterhin umstritten ist, sollte PatientInnen, welche ungenügend Calcium und Vitamin D durch die Nahrung erhalten, nicht vom Gebrauch der Supplemente abgeraten werden. Vielmehr sollen Ärzte/Ärztinnen individuell unter Einbeziehung der Ernährungsanamnese der PatientInnen entscheiden. An erster Stelle sollte aber die Steigerung der Calciumaufnahme durch Umstellung der Ernährung stehen. (Chen, Wen et al. , Lima, Lima et al. 2016) PatientInnen können durch die Ernährung oft genug Calcium aufnehmen, wodurch sie auf Supplemente verzichten können. Durch ein Glas Milch, 60 g Hartkäse und einem Joghurt pro Tag in Kombination mit einer ausgewogenen Ernährung kann ein Erwachsener seinen täglichen Calciumbedarf bereits decken. (International-Osteoporosis-Foundation 2018) Die Calciumaufnahme über die Nahrung hat zum Vorteil, dass PatientInnen, die viele Tabletten einnehmen, mögliche Wechselwirkungen erspart bleiben. Zudem erhält der Patient/die Patientin durch eine adäquate Ernährung neben Calcium noch wichtige andere Mineralien und Nährstoffe. Zum Beispiel kann der Patient/die Patientin durch eine adäquate Ernährung neben Calcium auch genügend Proteine aufnehmen, welche für das muskuloskeletale System auch von großer Bedeutung sind und die Sturzneigung und deren Komplikationen verringern. (Nowson 2010, Kanis, McCloskey et al. 2013) Weiters hat über die Ernährung aufgenommenes Calcium außer einer möglichen Nahrungsmittelintoleranz keine Nebenwirkungen. Eine Vermutung, weshalb die Calciumaufnahme über die Nahrung viel weniger Nebenwirkungen hat, ist, dass die Aufnahme regelmäßiger verteilt erfolgt als bei Supplementen und es dadurch keine so hohen Spitzen in der Calciumresorption gibt. Zudem kostet die Calciumaufnahme über die Ernährung den PatientInnen und dem Gesundheitssystem weniger. Insbesondere Frauen bevorzugen es, auf natürliche Art über die Nahrung Calcium aufzunehmen. (Cano, Chedraui et al. 2018) Gelingt es jedoch nicht, durch die richtige Ernährung genug Calcium aufzunehmen, werden Calciumsupplemente mit Vitamin D bei Patienten mit zusätzlich einem hohen Risiko für Osteoporose empfohlen. (Kanis, McCloskey et al. 2013, Cano, Chedraui et al. 2018)

Die europäische Menopause und Andropause Gesellschaft, kurz EMAS, veröffentlichte 2018 klinische Guidelines zu Calcium in der Prävention von postmenopausalen Frakturen. Wichtige Statements darin sind u.a., dass eine adäquate Calciumaufnahme über die Nahrung ein wichtiger Pfeiler in der Prävention der postmenopausalen Osteoporose ist. Dabei ist zu beachten, dass bei jedem Patient/ jeder Patientin individuell die Calciumaufnahme über die Nahrung abgeschätzt werden soll, denn bei ungenügender Calciumaufnahme können Supplemente empfohlen werden, wohingegen bei ausreichender diätischer Calciumaufnahme Calciumsupplemente nutzlos oder sogar schädlich sein können. (Cano, Chedraui et al. 2018)

Im August 2017 kam ein Expertenkonsensus aus ESCEO und IOF zum Schluss, dass Calcium und Vitamin D Supplementation bei Personen mit einem hohen Risiko für Calcium und Vitamin D Insuffizienz und für PatientInnen, welche aufgrund einer Osteoporose therapiert werden, empfohlen wird. (Harvey, Biver et al. 2017)

Anhand des Osteoporose- und Frakturrisikoprofils des einzelnen Patienten/der einzelnen Patientin soll die Entscheidung für oder gegen Calciumsupplemente getroffen werden. Die tägliche Calciumzufuhr sollte vor Therapiebeginn abgeschätzt werden. Dies ist entweder über online Calciumrechner oder über eine ausführliche Ernährungsanamnese möglich. (Cano, Chedraui et al. 2018, International-Osteoporosis-Foundation 2018, National-Osteoporosis-Society 2018) Bei PatientInnen mit ausreichender Calciumzufuhr sollten keine Calciumsupplemente empfohlen werden. Bei PatientInnen mit einer niedrigen Calciumaufnahme sollte zuerst versucht werden, über die Ernährung die Calciumaufnahme zu steigern. Kann über die Ernährung keine ausreichende Calciumzufuhr erzielt werden, sollte Calcium mit Vitamin D gegeben werden. Ein Einsatz der Calciumsupplemente zur Primärprävention ist nicht sinnvoll. Jedoch kann Calcium mit Vitamin D Supplementation individuell bei osteoporosegefährdeten PatientInnen mit einer zu geringen Calciumaufnahme über die Nahrung oder bei PatientInnen mit der Einnahme von knochenaktiven Substanzen die Knochenmineraldichte steigern und das Frakturrisiko verringern. Daher sind Calciumsupplemente bei richtiger Indikation weiterhin zu empfehlen. (Kanis, McCloskey et al. 2013, Pines and Langer 2015, Chiodini and Bolland 2018) Dies betrifft vor allem Personen mit einem hohen Frakturrisiko oder Risiko für Calciumdefizit, über 75-jährige Personen und Personen in Pflegeheimen. Auch PatientInnen, die eine Osteoporosemedikation wie Bisphosphonate erhalten, sollten zusätzlich Vitamin D und Calcium erhalten, weil dadurch die Wirkung der Osteoporosemedikamente verstärkt werden kann. (Verbrugge, Gielen et al. 2012)

## 4.2 Calciumsupplemente in Österreich zur Osteoporoseprävention/-therapie

### 4.2.1 Calciumsupplemente als Arzneimittel

In Österreich gibt es zurzeit 24 als Arzneimittel zugelassene Calciumsupplemente zur Prävention und Therapie der Osteoporose. 20 dieser 24 Calciumsupplemente sind Kombinationspräparate mit Vitamin D3. Mit Ausnahme eines Präparates beinhalten alle Calciumsupplemente Calciumcarbonat.

Arzneispezialität	Wirkstoffe ( <i>pro Tablette</i> )	Calcium dosis ( <i>pro Tablette</i> )	Anwendung	Inhaber, Ver- trieb	Preis (variiert je nach Anbieter, Pa- ckungsgröße)	Zulas- sungsjahr
Calcium Sandoz 500 mg - Brause- tabletten	Calcium Lactat Gluconat (1132 mg), Calciumcar- bonat (875 mg)	500 mg Calcium	Brausetablette (mit 200 ml Wasser), bis zu 3x täg- lich	Sandoz GmbH	0,24 € pro Tablette 4,86 € - 20 Stück	1965
Calcium D-Sandoz - Brausetabletten	Calciumcarbonat (1500 mg), Cho- lecalciferol (400 I.E.)	600 mg Calcium	1-2 Brausetabletten täg- lich, in einem Glas Wasser aufgelöst	Sandoz GmbH	0,31 € pro Tablette 6,19 € - 20 Stück	2000
Calcichew-D3-Kau- tabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cho- lecalciferol (400 I.E.)	500 mg Calcium	Tabletten können zerkaut oder gelutscht werden	Takeda Pharma Ges.m.b.H.	0,13 € pro Tablette 7,95 € - 60 Stück	2004

Calciduran Vit. D3 500mg/800 I.E. – Filmtabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (800 I.E.)	500 mg Calcium	eine Tablette täglich (Ab- schätzung des Arztes, wie viel tägliche Calciumzu- fuhr des Patienten/der Patientin und ein oder zwei Tabletten nötig)	Meda Pharma GmbH	0,17 € pro Tablette 5,13 € - 30 Stück	2012
Calciduran Vit. D3 500mg/800 I.E.– Kautabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (800 I.E.)	500 mg Calcium	eine Tablette täglich	Meda Pharma GmbH	0,23 € pro Tablette 13,59 € - 60 Stück	2010
Calcilac mono 500 mg Kautabletten	Calciumcarbonat (1250 mg)	500 mg Calcium	max. drei Tabletten täg- lich bzw. je nach Höhe Se- rumphosphatspiegel	Dermapharm GmbH	0,13 € pro Tablette 13,07 € - 100 Stück	2017
Calcilac 500 mg/400 I.E. Kautab- letten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (400 I.E.)	500 mg Calcium	2x tägliche eine Tablette mit Mahlzeit, zerkauen und zerlutschen	Dermapharm GmbH	0,25 € pro Tablette 5,07 € - 20 Stück	2011
Calcimagon-D3 Kautabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (400 I.E.)	500 mg Calcium	1-2x täglich eine Kautab- lette	Takeda Pharma Ges.m.b.H.	0,25 € pro Tablette 7,46 € - 30 Stück	2004
Calcimed D3 1000 mg/ 880 I.E. Kau- tabletten	Calciumcarbonat (2.500 mg), Cho- lecalciferol (880 I.E. )	1000 mg Calcium	Einnahme 1 Tablette täg- lich zu jeder Tageszeit möglich	Hermes Arz- neimittel GmbH	0,24 € pro Tablette 11,61 € - 48 Stück	2012

Calcium Vitamin D3 Hermes 500 mg/2000 I.E. Kautabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (2000 I.E.)	500 mg Calcium	1 Kautablette täglich, zu jeder Tageszeit Einnahme möglich	Hermes Arzneimittel GmbH	0,22 € pro Tablette 26,82 € - 120 Stück	2015
Calcium Vit. D3 "Meda" 500 mg/400 I.E. - Kautabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (400 I.E.)	500 mg Calcium	1-2x täglich eine Tablette	Meda Pharma GmbH	-	2004
Calcium 600 mg Vitamin D3 400 IE „ratiopharm“ - Brausetablette	Calciumcarbonat (1500 mg), Cholecalciferol (400 I.E.)	600 mg Calcium	1-2 Brausetabletten täglich, die in einem Glas Wasser (ca. 200 ml) aufgelöst und sofort getrunken	Teva B.V.	0,29 € pro Tablette 29,49 € - 100 Stück	2001
Calcium 600 mg Vitamin D3 400 I.E. "ratiopharm" - Kautabletten	Calciumcarbonat (1500 mg), Cholecalciferol (400 I.E.)	600 mg Calcium	1-2 Kautabletten täglich, gekaut oder gelutscht	Teva B.V.	0,19 € pro Tablette 19,90 € - 100 Stück	2009
Cal-D-or Lemon 500 mg/800 I.E. - Kautabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (800 I.E.)	500 mg Calcium	eine Tablette täglich (Zitronenaroma soll Therapiecompliance erhöhen)	Takeda Austria GmbH	0,17 € pro Tablette 10,61 € - 60 Stück	2010
Cal-D-or Orange 500 mg/800 I.E. - Kautabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (800 I.E.)	500 mg Calcium	eine Tablette täglich (Orangenaroma soll Therapiecompliance erhöhen)	Takeda Austria GmbH	0,17 € pro Tablette 10,61 € - 60 Stück	2010
Cal-D-or 1000 mg/800 I.E. - Kautabletten	Calciumcarbonat (250 mg),	100 mg Calcium	1x täglich 1 Tablette	Takeda Austria GmbH	0,13 € pro Tablette 24,13 € - 180 Stück	2010

	Cholecalciferol (800 I.E. )					
Cal-D-or 500 mg/400 I.E. Filmtabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (400 I.E. )	500 mg Calcium	2x täglich eine Filmtablette	Takeda Austria GmbH	0,16 € pro Tablette 16,28 € - 100 Stück	2010
Cal-D-or 500 mg/400 I.E. - Kautabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (400 I.E. )	500 mg Calcium	2x täglich eine Kautablette	Takeda Austria GmbH	0,10 € pro Tablette 18,02 € - 180 Stück	1998
Cal-D-Vita - Kautabletten	Calciumcarbonat (1500 mg), Cholecalciferol (400 I.E.)	600 mg Calcium	1 bis 2 Kautabletten täglich	Bayer Austria GmbH	0,10 € pro Tablette 6,01 € - 60 Stück	1998
Kombi-Kalz 500 mg/400 I.E. Vit. D3 - Kautabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (400 I.E. )	500 mg Calcium	1 bis 2x täglich	Meda Pharma GmbH	-	2003
Maxi – Kalz 1000 mg - Brausetabletten	Calciumcarbonat (2500 mg)	1000 mg Calcium	1 Brausetablette täglich	Meda Pharma GmbH	0,20 € pro Tablette 6,03 € - 30 Stück	1977
Maxi – Kalz 500 mg - Brausetabletten	Calciumcarbonat (1250 mg)	500 mg Calcium	1 bis max. 3 Brausetabletten täglich	Meda Pharma GmbH	0,13 € pro Tablette 2,67 € - 20 Stück	1977
Maxi-Kalz Vit. D3 1000 mg/880 I.E. - Granulat	Calciumcarbonat (2500 mg),	1000 mg Calcium	ein Beutel pro Tag, dabei Beutelinhalt in Glas	Meda Pharma GmbH	0,20 € pro Tablette 6,20 € - 20 Stück	1996

	Cholecalciferol (880 I.E.)		schütten, mit Wasser ver- mischen und trinken			
Maxi-Kalz Vit.D3 500 mg/400 I.E. - Kautabletten	Calciumcar- bonat (1250 mg) , Cholecalciferol (400 I.E.)	500 mg Calcium	2x täglich eine Kautab- lette	Meda Pharma GmbH	0,09 € pro Tablette 5,70 € - 60 Stück	2003
<i>Tabelle 8: Übersicht Calciumsupplemente als Arzneimittel (AGES 2018, Austria-Codex 2018)</i>						

### 4.2.2 Calciumsupplemente als Nahrungsergänzungsmittel

Die folgende Tabelle beinhaltet eine Auswahl aus 50 Calciumsupplementen, welche als Nahrungsergänzungsmittel im Internet, Apotheken oder Supermärkten angeboten werden. Die Tabelle ist nicht vollständig, es gäbe noch eine Vielzahl weiterer Produkte.

Arzneispezialität	Wirkstoffe (pro Tablette)	Calcium dosis (pro Tablette)	Anwendung	Inhaber, Vertrieb	Preis  (variiert nach Anbieter, Packungsgröße)
Calcium STADA® 500 mg	Calcium Lactat Gluconat (2940 mg), Calciumcarbonat (300 mg)	500 mg Calcium	Brausetabletten, in ca. 200 ml Wasser lösen und sofort trinken (2 Tabletten pro Tag)	STADA GmbH	0,24 € pro Tablette  4,59 € - 20 Stück
Calcium STADA® Vitamin C, PP	Calcium glucoheptonat (3234 mg), Vitamin C (50 mg), Vitamin PP (25 mg) bei 5 ml Ampulle	550 mg Calcium	Ampulle mit 5 oder 10 ml, Kinder 5-10 ml 2 x täglich, Erwachsene 10-20 ml 2 x täglich	STADA GmbH	-
Calcium D3 STADA® 600 mg/ 400 I.E. Kautabletten	Calciumcarbonat (1500 mg), Cholecalciferol(400 I.E.)	600 mg Calcium	2x täglich eine Kautablette zu den Mahlzeiten	STADA GmbH	0,19 € pro Tablette  23,99 € - 120 Stück

Calcium-Sandoz® D Osteo Kautabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (400 I.E.)	500 mg Calcium	Tabletten können zerkaut oder gelutscht werden	Sandoz GmbH	0,25 € pro Tablette 25,78 € - 100 Stück
Frubiase Calcium 350 mg/500 mg	Eine Trinkampulle (10 ml) enthält 350 mg Calciumlactat-Pentahydrat und 500 mg Calciumgluconat	350/500 mg Calcium	3x täglich 2 Trinkampullen entsprechend 540 mg Calcium, mit Orangensaft, vor Gebrauch kräftig schütteln	Boehringer Ingelheim	0,74 € pro Ampulle 14,98 € - 20 Stück
Calcium-Sandoz forte 500 mg - Brausetabletten	Calciumcarbonat (300 mg), Calcium D-gluconat Calcium lactat Gemisch (2940 mg)	500 mg Calcium	Auflösen im Wasser und sofort trinken	Sandoz GmbH	0,38 € pro Tablette 7,59 € - 20 Stück
Calcium-Sandoz fortissimum 1000 mg - Brausetabletten	Calciumcarbonat (900 mg), Calcium D-gluconat Calcium lactat Gemisch (4954 mg)	1000 mg Calcium	Auflösen im Wasser und sofort trinken	Sandoz GmbH	0,55 € pro Tablette 11,17 € - 20 Stück
Calcigen D 600 mg/400 I.E. - Kautabletten	Calciumcarbonat (1500 mg), Cholecalciferol (400 I.E.)	600 mg Calcium	Die Kautablette wird zerkaut und hinuntergeschluckt oder gelutscht	MEDA Pharma GmbH	0,16 € pro Tablette 32,30 € - 200 Stück

Doppelherz Calcium 750 + D3 + Biotin - Tabletten	Calciumcarbonat (1875 mg), Cholecalciferol (200 I.E.), Biotin (150 µg), Folsäure (400 µg)	750 mg Calcium	Täglich 1 Tablette zu einer Mahlzeit mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen  (Biotin für Haut und Haare und Folsäure für Energiestoffwechsel)	Queisser Pharma	0,14 € pro Tablette  4,45 € - 30 Stück
Doppelherz Calcium 700+ Vitamin D3 Tabletten	Calciumcarbonat (1750 mg), Cholecalciferol (200 I.E.), Vitamin K (80 µg)	700 mg Calcium	Täglich 1 Tablette zu einer Mahlzeit mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen  (Vitamin K für eine normale Blutgerinnung)	Queisser Pharma	0,12 € pro Tablette  9,95 € - 80 Stück
Doppelherz Calcium + D3 Osteo 1000 - Brausetabletten	Calciumcarbonat (2500 mg), Cholecalciferol (200 I.E.)	1000 mg Calcium	Eine Tablette täglich in einem Glas Wasser aufgelöst trinken	Queisser Pharma	0,19 € pro Tablette  2,95 € - 15 Stück
Calcium Sandoz D Osteo 500 mg/400 I.E. - Kautabletten  (Auch als 600mg /400 I.E. Brausetablette erhältlich)	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (400 I.E.)	500 mg Calcium	Die Tablette kann zerkaut oder gelutscht werden	Sandoz GmbH  Hexal Ag	0,25 € pro Tablette  25,78 € - 100 Stück

Calcivit D 600 mg/ 400 I.E. - Kautablet- ten	Calciumcarbonat (1500 mg), Chole- calciferol (400 I.E.)	600 mg Calcium	Die Kautablette wird zerkaut und hinuntergeschluckt oder gelutscht	Hexal Ag	0,21 € pro Tab- lette  20,96 € - 100 Stück
Calcium 500 mg HE- XAL - Brausetablet- ten	Calciumcarbonat (1250 mg)	500 mg Calcium	Die Brausetablette in einem Glas Wasser auflösen und ein- nehmen	Hexal Ag	0,24 € pro Tab- lette  9,97 € - 40 Stück
Taxofit Calcium 1200 + D3 - Depottablet- ten	Calciumcarbonat (1500 mg), Chole- calciferol (400 I.E.), Vitamin K (40 µg)	600 mg Calcium	1-2 Tabletten täglich mit Flüs- sigkeit zu einer Mahlzeit unzer- kaut schlucken  (zum Nutzen Vitamin K keine Angabe)	MCM Klosterfrau	0,13 € pro Tab- lette  3,99 € - 30 Stück
Pure Encapsulations Calcium - Kapseln	Calciumcitrat (750 mg)	150 mg Calcium	3 x 2 Kapseln pro Tag	Pro medico GmbH	0,26 € pro Kapsel  47,90 € - 180 Stück
Calcium Verla 600 mg - Filmtabletten	Calciumcarbonat (1500 mg)	600 mg Calcium	Einnahme beim oder nach dem Essen	Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co. KG	0,18 € pro Tab- lette  18,50 € - 100 Stück

Coralcare 2-Monatspackung Pulver	Calciumcarbonat aus Korallenpulver (525 mg) , Cholecalciferol (200 I.E.) pro Beutel (1,5 g)	525 mg Calcium	Täglich 1 Beutel in 1 bis 1,5 Liter Wasser geben, gut umrühren und über den Tag verteilt trinken  (naturbelassenes Korallenpulver aus fossilisierten Korallen)	P.M.C. Handels GmbH	1,4 € pro Beutel 84 € - 60 Stück
Osteo Coral D3 Doktor Wolz Kapseln	Korallenalgen calcium (166 mg), Cholecalciferol (300 I.E.), Vitamin K2 (75 µg), Vitamin B6 (2,8 mg), Folsäure (400 µg), Zink (5 mg), Kupfer (1 mg), Mangan (3 mg)	166 mg Calcium	3 Kapseln täglich mit Flüssigkeit  (Vitamin B6 zur Regulierung Hormontätigkeit; Vitamin K trägt zur Erhaltung normaler Knochen bei; Folsäure für Homocysteinstoffwechsel)	Dr. Wolz Zell GmbH	0,41 € pro Tablette 24,90 € - 60 Stück
Korallen Kalzium 100% rein Pulver (250g)	Calcium (266 g pro 100 g Pulver), Magnesium (117 g pro 100 g Pulver)		Täglich 1,5 bis 3 g Korallencalciumpulver in Kaltspeisen, Joghurt oder Getränke rühren (über einen Zeitraum von 6 Monate)	Hirundo Products	56,95 € - 250 g Pulver
Sango Meereskoralle Kapseln	Sango Meereskoralle (1100 mg) davon 220 mg Calcium und 110 mg Magnesium	220 mg Calcium	3 x 1 Kapsel täglich mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen	Feel Natural	0,07 € pro Kapsel 13,99 € - 180 Stück

Meeres Mineral – Magnesium & Calcium Sango Koralle	Sango Meereskoralle (1100 mg) davon 220 mg Calcium und 110 mg Magnesium	220 mg Calcium	täglich 3x mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen	NATURTREU	0,14 € pro Tablette 16,99 € - 120 Stück
Sango Koralle	Sango Korallpulver (800 mg) davon 160 mg Calcium und 80 mg Magnesium	160 mg Calcium	täglich 3x mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen	BAFOXX Nutrition	0,19 € pro Tablette 16,99 € - 90 Stück
Calcipot Cacao -Kautabletten	Calciumcitrat, Calciumphosphat, Kakaopulver	233 mg Calcium	3 x täglich 2 bis 4 Kautabletten	MEDA Pharma GmbH & Co. KG	0,10 € pro Tablette 10,50 € - 100 Stück
Abtei Knochenstark Calcium 600 + D3 Tabletten	Calciumcarbonat (1500 mg), Cholecalciferol (200 I.E.)	600 mg Calcium	Täglich eine Tablette mit reichlich Flüssigkeit schlucken	Omega Pharma Deutschland GmbH	0,12 € pro Tablette 3,59 € - 28 Stück
Abtei Osteo Vital Citrus - Kautabletten	Calciumcarbonat (1000 mg), Cholecalciferol (800 I.E.)	400 mg Calcium	Täglich eine Tablette kauen	Omega Pharma Deutschland GmbH	0,15 € pro Tablette 4,69 € - 30 Stück

Ideos 500 mg/400 I.E. - Kautabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (400 I.E.)	500 mg Calcium	Die Tabletten können zerkaut oder gelutscht werden	Laboratoire inno-tech internati	0,31 € pro Tablette 28,50 € - 90 Stück
Calcium-dura Vit D3 - Filmtabletten	Calciumcarbonat (1498 mg), Cholecalciferol (400 I.E.)	600 mg Calcium	-	Mylan dura GmbH	0,28 € pro Tablette 34 € - 120 Stück
Calcium-dura 600 mg - Filmtabletten	Calciumcarbonat (1498 mg),	600 mg Calcium	-	Mylan dura GmbH	0,17 € pro Tablette 17,71 € - 100 Stück
Calcium + D3 Tabletten	Calciumcarbonat (1000 mg), Cholecalciferol (100 I.E.)	400 mg Calcium	2x täglich eine Tablette mit etwas Flüssigkeit einnehmen	ALLPHARM Vertriebs GmbH	0,07 € pro Tablette 7,99 € - 100 Stück
Calcivitase Calcium-tabletten	Calciumcarbonat (625 mg), Cholecalciferol (80 I.E.), Vitamin K (20 µg), Inulin (100 mg)	250 mg Calcium	2x täglich eine Tablette zu den Mahlzeiten	Biosyn Arzneimittel GmbH	0,17 € pro Tablette 17 € - 100 Stück

Calcium D3 biomo Kautabletten	Calciumcarbonat (1250 mg), Cholecalciferol (100 I.E.)	500 mg Calcium	Eine Kautablette pro Tag	Biomo pharma GmbH	0,19 € pro Tablette 9,94 € - 50 Stück
Calciprotect Kapseln	Calciumcarbonat (569 mg), Cholecalciferol (200 I.E.), Vitamin K1 (1200 I.E.)	227 mg Calcium	3x täglich eine Kapsel mit einem Glas Wasser vor oder zu einer Mahlzeit einnehmen	TRB Chemedica AG	0,24 € pro Tablette 24,90 € - 100 Stück
Calcium Kapseln	Calciumcarbonat (625 mg)	250 mg Calcium	2x täglich 2 Kapseln mit ausreichend Flüssigkeit zu den Mahlzeiten	Kräuterhandel Sankt Anton	0,05 € pro Kapsel 15,70€ - 300 Stück
Calcium, Magnesium, Zink & Vitamin D Komplex	Calcium (800 mg), Cholecalciferol (400 I.U.), Magnesium (400 mg), Zink (10 mg), Kupfer (1 mg), Selen (50 µg), Bor (0,6 mg)	800 mg Calcium	2 Tabletten täglich (vegetarische Tabletten)	Nu U Nutrition	0,05 € pro Tablette 19,49 € - 365 Stück
Calcium + Magnesium - Tabletten	Calciumcarbonat (1112 mg), Magnesiumoxid (334 mg)	400 mg Calcium	2 Tabletten täglich mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen	Vit4ever	0,05 € pro Tablette 17,99 € - 360 Stück

Vitabay Calciumcitrat	Calciumcitrat (1000mg)	630 mg Calcium	Täglich unzerkaut 3 Kapseln mit viel Wasser oder Saft verzehren	Vitabay C.V.	0,16 € pro Tablette 14,99 € - 90 Stück
CALCIUM DEL MAR - natürliches Kalzium aus der Rotalge	Algenpulver aus der Lithothamnion Alge (720 mg) davon 230 mg Calcium	230 mg Calcium	3 Kapseln täglich mit viel Flüssigkeit zu einer Mahlzeit einnehmen	surpresa NATURAL Lda	0,11 € pro Tablette 19,90 € - 180 Stück
Calcium – Magnesium Komplex	Calcium (76 mg), Magnesium (75 mg)	76 mg Calcium	4 Kapseln täglich mit ausreichend Flüssigkeit verzehren  (für Gliederschmerzen, Knochen, Gelenke und Zähne)	McVital	0,07 € pro Tablette 9 € - 120 Stück
CALMAG – Calcium Magnesium + Vitamin D3	Calcium (304 mg), Magnesium (64 mg), Cholecalciferol (360 I.E.)	304 mg Calcium	3 Kapseln täglich	McVital	0,15 € pro Tablette 13,99 € - 90 Stück
Calciumcarbonat – 2000mg plus Vitamin D3	Calciumcarbonat (2000 mg), Cholecalciferol (50 I.E.)	500 mg Calcium	4 Kapseln täglich mit ausreichend Flüssigkeit verzehren	McVital	0,13 € pro Tablette 12,99 € - 100 Stück

Calcium + Magnesium + Zink - Multimineralstoffkomplex	Calcium (266 mg), Magnesium (125 mg), Zink (3mg)	266 mg Calcium	3x 1 Kapsel täglich	BIOMENTA	0,11 € pro Tablette 19,77 € - 180 Stück
Sanct Bernhard Calcium-300 Kapseln	Calcium (625 mg)	250 mg Calcium	2x täglich 2 Kapseln mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen	Kräuterhaus Sanct Bernhard	0,04 € pro Tablette 12,79 € - 300 Stück
Vihado Calcium + Magnesium Tabletten	Calciumcarbonat (665 mg), Magnesiumoxid (208 mg)	266 mg Calcium	Täglich 3 Kapseln unzerkaut einnehmen	Vihado	0,2 € pro Tablette 17,90 € - 90 Stück
ECHT VITAL Calcium – Calcifiziertes atlantisches Seegraspulver	Calcium (320 mg je 1 g Pulver), Magnesium (22 mg je 1 g Pulver)	-	Über den Tag verteilt die empfohlene Menge von 1 bis 1,5 g Pulver mit ausreichend Flüssigkeit aufnehmen	ECHT VITAL KG	0,24 € pro Tablette 24,90 € - 100 Stück
Kneipp Magnesium+Calcium+D3	Calcium (400 mg), Cholecalciferol (5 µg), Magnesium (245 mg), Vitamin C (37 mg)	400 mg Calcium	Täglich eine Brausetablette in einem Glas aufgelöst trinken	Kneipp	0,17 € pro Tablette 3,49 € - 20 Stück

Life Extension - Calcium D-Glucarate	Calcium D-Glucarate (24 mg), Calcium D-Gluconat (200 mg)	224 mg Calcium	1 vegane Kapsel täglich	Life Extension	0,18 € pro Tablette 16,90 € - 90 Stück
Better Foods Calcium Kapseln	Calcium (882 mg), Vitamin K2 (75 µg), Magnesium (59 mg)	882 mg Calcium	3 Kapseln täglich (veganes Nahrungsergänzungsmittel mit Meerescalcium)	Better foods GmbH	0,3 € pro Tablette 14,95 € - 50 Stück
Amazing Formulas Calcium Magnesium Zinc + Vitamin D3	Calcium (333 mg), Cholecalciferol (200 I.E.), Magnesium (133 mg), Zink (6 mg)	333 mg Calcium	3 Kapseln täglich	Amazing Nutrition	0,05 € pro Tablette 14,95 € - 300 Stück
Hypo-A Magnesium-Calcium	Calcium (75 mg), Magnesium (75 mg)	75mg Calcium	2x2 Kapseln täglich mit Wasser einnehmen	Hypo-A GmbH	0,22 € pro Tablette 26,87 € - 120 Stück

*Tabelle 9: Übersicht Calciumsupplemente als Nahrungsergänzungsmittel (amazon 2018, apo-rot.de 2018, apotheke.at 2018)*

Als Nahrungsergänzungsmittel sind Calciumsupplemente in den verschiedensten Kombinationen und Formen verfügbar. Die Nahrungsmittelindustrie lässt sich diverse Marketingstrategien einfallen, um ihre Produkte zu vermarkten. So werden viele der Präparate zusätzlich mit Attributen wie vegan, vegetarisch, glutenfrei oder Bio betitelt. Wie in großen Studien gezeigt, wirkt Calcium nur in Kombination mit Vitamin D positiv auf den Knochen. (Chiodini and Bolland 2018) Aber viele Produkte beinhalten entweder nur Calcium alleine oder Kombinationen mit anderen Substanzen wie Magnesium, Zink, verschiedenen Vitaminen oder sogar Cacao. Die Wirksamkeit dieser Kombinationen ist fraglich. (Orchard, Larson et al. 2014, Palermo, Tuccinardi et al. 2017) Besonders präsent auf dem Markt ist das Korallencalcium. Dieses wird aus Korallen der japanischen Inselgruppe Okinawa, deren Einwohner eine besonders hohe Lebenserwartung haben, gewonnen. Der Grund für die hohe Lebenserwartung wird laut einer Hypothese dem calciumreichen Trinkwasser zugeschrieben. Dem Korallencalcium werden demnach nicht nur positive Eigenschaften auf die Knochenstruktur, sondern auch Prävention von Krebs, Herzerkrankungen oder Diabetes nachgesagt. Es gibt jedoch zurzeit keine fundierte Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit des Korallencalciums untersucht und welche eine bessere Wirksamkeit gegenüber dem herkömmlichen Calciums aufzeigt. (Blumberg 2004) Ähnlich wie Korallencalcium wird dem Verbraucher Calcium aus Seegraspulver oder der Rotalge angeboten. Calcium zur Stärkung der Knochen befindet sich auch in homöopathischen Produkten wie Schüssler-salzen. Die Anwendungshinweise der Nahrungsergänzungsmittel sind zweifelhaft, gehen sie doch von einer fixen täglichen Gabe ohne Berücksichtigung der individuellen Calciumaufnahme aus. Dadurch kann es zu Unter- oder Überversorgungen mit Calcium kommen. Auch soll maximal 500 mg Calcium auf einmal eingenommen werden, viele Präparate haben aber weitaus höhere Calciumdosen pro Tablette. Calciumsupplemente sind im Internet, Supermärkten wie Billa und Spar (hat sogar eine Calcium Eigenmarke) oder diversen Shops erhältlich. Die Anwendung von Calciumsupplementen ohne ärztliche Aufsicht beinhaltet das Risiko, dass der Konsument und die Konsumentin unnötig viel Geld für nutzlose Präparate ausgibt, dass PatientInnen mit einem wirklichen Calciummangel und Osteoporoserisiko falsch therapiert werden oder dass gesunde Personen durch eine übermäßige Zufuhr sich potenziell schädigen. (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin and Calcium 2011)

## 5 DISKUSSION

Calciumsupplemente haben ein umfassendes Anwendungsgebiet und werden bei einer Vielzahl von Krankheiten zur Therapie und Diagnostik eingesetzt. Bekannt sind Calciumsupplemente vor allem durch den Gebrauch in der Osteoporoseprävention und –therapie. Einerseits werden sie dabei in Kombination mit Bisphosphonate gegeben, andererseits werden sie bei RisikopatientInnen zur Frakturprävention eingesetzt. Gerade dieses Einsatzgebiet ist jedoch umstritten. Die Effektivität der Frakturprävention wird durch zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten in Frage gestellt. Zudem erweist sich das Nebenwirkungsprofil als ungünstig und eine mögliche Risikoerhöhung kardiovaskulärer Ereignisse wird diskutiert.

Jedoch ist unumstritten, dass Calcium eine zentrale Rolle im Knochenstoffwechsel spielt, besteht der Knochen zum Großteil aus Calcium. Da der Körper Calcium nicht selbst produzieren kann, muss er es über die Nahrung aufnehmen. Für die Aufrechterhaltung eines gesunden Knochenstoffwechsels wird daher erwachsenen Personen eine Aufnahme von 1000 bis 1200 mg Calcium pro Tag empfohlen. (Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin and Calcium 2011) Ein Großteil der europäischen und amerikanischen Bevölkerung schafft es jedoch nicht, über die Nahrung obige Referenzmengen an Calcium aufzunehmen. (Elmadfa, Meyer et al. 2009, Bailey, Dodd et al. 2010) Bei Kindern ist eine adäquate Calciumaufnahme von besonderer Wichtigkeit. Kinder bauen bis zum Erreichen der Peak Bone Mass den Knochen auf, von dem sie dann später das ganze Leben profitieren. (Rozenberg, Body et al. 2016) Auch bei älteren Personen und postmenopausalen Frauen ist eine adäquate Calciumaufnahme wichtig, haben sie doch ein besonders hohes Risiko eine Osteoporose und damit verbundene Fragilitätsfrakturen zu entwickeln. Daraus ergibt sich die logische Schlussfolgerung, dass Personen, welche nicht genug Calcium über die Nahrung aufnehmen, mittels Supplementen die Calciumaufnahme steigern könnten. Wie stark die gesteigerte Calciumaufnahme über Supplemente, welche meist als Kombinationspräparate mit Vitamin D erhältlich sind, Auswirkungen auf die Osteoporose- und Frakturinzidenz hat, ist Thema zahlreicher Studien. So konnte die Metaanalyse von Tang et al. eine Reduktion des Frakturrisikos von bis zu 12% durch die Gabe von Calcium und Vitamin D bei über 50-jährigen PatientInnen aufzeigen. (Tang, Eslick et al. 2007) Auch die Metaanalyse der DIPART Gruppe kam zum Ergebnis, dass Calciumsupplemente mit Vitamin D das Gesamtfakturrisiko und das Hüftfrakturrisiko reduzieren. (Nowson 2010) Jedoch konnte eine der größten Studien zum Thema, die WHI Studie mit 36 282 postmenopausalen Frauen, keine signifikante Risikoreduktion des Hüft-

Wirbelsäulen-, Unterarm- oder Gesamtrakturrisikos aufzeigen. (Jackson, LaCroix et al. 2006) Aus der Metaanalyse von 26 randomisiert kontrollierten Studien von Bolland et al. geht hervor, dass es nur eine schwache Evidenz für die Frakturprävention durch Calciumsupplemente gibt und dass Calciumsupplemente das Risiko für Hüft- und Unterarmfrakturen nicht senken. (Bolland, Leung et al. 2015) In sechs großen randomisiert-kontrollierten Studien, welche zwischen 2005 und 2010 durchgeführt wurden, konnte keine signifikante Frakturreduktion durch Calciumsupplemente aufgezeigt werden. (Bolland, Grey et al. 2017) Wahrscheinlich konnte in den großen Studien kein Nutzen der Calciumsupplemente aufgezeigt werden, weil sie in der allgemeinen Bevölkerung durchgeführt wurden und auch Personen ohne Mangelernährung und Osteoporoserisikofaktoren mit einschlossen. Vielleicht kommen gerade viele Studien über Calciumsupplemente zu einem geringen, nicht signifikanten Effekt in der Frakturprävention, weil Calciumsupplemente bei bestimmten wenigen Personen von großem Nutzen sind, bei vielen anderen Personen aber keinen Effekt haben. (Chiodini and Bolland 2018) Besonders die Studie von Chapuy et al. bei Frauen in Pflegeheimen, welche ein hohes Risiko für Osteoporose und durch die Rahmenbedingungen eine hohe Compliance haben, zeigte eine deutliche Reduktion der Hüftfrakturrate durch die Supplementation von Calcium mit Vitamin D. (Chapuy, Arlot et al. 1992) Calciumsupplemente in Kombination mit Vitamin D können also nur effektiv Frakturen verhindern, wenn sie bei PatientInnen mit Osteoporose- oder Frakturrisiko, Calciummangelernährung und einer hohen Compliance eingesetzt werden. (Verbrugge, Gielen et al. 2012)

Calciumsupplemente gerieten vor allem in die Kritik wegen ihrem Nebenwirkungsprofil mit den häufigen leichten gastrointestinalen Nebenwirkungen und den möglicherweise selteneren schweren Nebenwirkungen. (Chiodini and Bolland 2018) Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören gastrointestinale Beschwerden wie Blähungen, Obstipation und Bauchkrämpfe. Diese Beschwerden sind oft für die schlechte Compliance der PatientInnen verantwortlich. (Grant, Avenell et al. 2005, Harvey, Biver et al. 2017) Ob Calciumsupplemente das Risiko für Nierensteine erhöhen, ist umstritten. Pathophysiologisch gibt es zwei Theorien zur Risikoerhöhung durch Calciumpräparate. Einerseits kommt es zur möglicherweise erhöhten Steinbildung durch eine durch Calciumsupplemente ausgelöste Hypercalcurie. Andererseits könnten Calciumsupplemente Oxalat im Darm binden und dadurch die Hyperoxalurie und das Steinrisiko entscheidend senken. (Heaney 2008) Die große WHI Studie mit 36.282 Patientinnen konnte eine leichte Steigerung des Nierensteinrisikos aufzeigen. (Jackson, LaCroix et al. 2006) Es gibt zwar Arbeiten, welche keine Nierensteininzidenzerhöhung durch Calciumsupplemente aufzeigen (Sowers, Jannausch et al. 1998, Heaney 2008), kürzlich veröffentlichte Arbeiten

kommen aber zum Schluss, dass die Supplementation mit Calcium und Vitamin D das Risiko für Nierensteine leicht erhöht. (Harvey, Biver et al. 2017, Grossman, Curry et al. 2018)

Zu den möglicherweise schweren Nebenwirkungen von Calciumsupplementen gehört die Erhöhung des Myokardinfarkttrisikos. Im Jahre 2008 löste die Nachauswertung der Auckland-Calcium-Interventionsstudie durch Bolland et al. die Diskussion aus, ob Calciumsupplemente das Risiko für Myokardinfarkte erhöhen. (Bolland, Barber et al. 2008) Zwei darauffolgende von derselben Forschungsgruppe durchgeführte Metaanalysen bestätigten die Vermutung. Die Interventionsgruppe mit der Calciumsupplementeneinnahme hatte eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz von Herzinfarkten. Aufgrund der Metaanalysen forderten die Autoren, den Einsatz von Calciumsupplemente kritisch zu überdenken, da bereits eine geringe Erhöhung des Myokardinfarkttrisikos jeglichen Nutzen der Calciumsupplemente überwiegen könnte. (Bolland, Avenell et al. 2010, Bolland, Grey et al. 2011) Diese Metaanalysen wurden kritisch analysiert und Schwächen und Limitationen konnten aufgezeigt werden. (Nordin, Lewis et al. 2011, Barice and Hennekens 2015) Zudem konnten zahlreiche andere Beobachtungsstudien und Metaanalysen keinen Zusammenhang zwischen Calciumsupplementen und Myokardinfarkt sowie kardiovaskulären Ereignissen feststellen. (Lewis, Calver et al. 2011, Harvey, D'Angelo et al. 2018) Auch eine der wichtigsten Studien zu Calciumsupplementen, die WHI Studie, konnte die Hypothese nicht bestätigen. (Hsia, Heiss et al. 2007) Analysiert man die derzeit vorhandene Evidenz anhand der 4 Bradford Hill Kriterien (Stärke des Zusammenhangs, Dosis-Wirkungsbeziehung, Konsistenz und biologische Erklärbarkeit) kommt man zum Schluss, dass die derzeitige Datenlage zu schwach, unbeständig und unklar ist, um eine Myokardinfarkt Risikoerhöhung durch Calciumsupplemente zu postulieren. (Nordin, Lewis et al. 2011, Strohle, Hadji et al. 2016)

Als Richtlinie für die Praxis könnte folgendes gelten: Aufgrund des Nebenwirkungsprofils und dem geringen Nutzen in der Allgemeinbevölkerung ist eine allgemeine Gabe von Calciumsupplementen zur Osteoporoseprävention nicht indiziert. Der Arzt/die Ärztin soll individuell bei jedem Patienten/jeder Patientin die tägliche Calciumaufnahme mittels Ernährungsanamnese oder online Calciumrechner abschätzen. Nimmt der Patient/die Patientin zu wenig Calcium über die Nahrung auf, soll zunächst versucht werden über eine Umstellung der Ernährung die Calciumaufnahme zu steigern. Gelingt es nicht eine ausreichende Menge an Calcium über die Nahrung aufzunehmen und hat der Patient/die Patientin ein hohes Osteoporoserisiko, ist die Gabe von Calciumsupplementen indiziert. Calciumsupplemente sollten immer als Kombinationspräparate mit Vitamin D verabreicht werden. Aufgrund kardiovaskulärer Bedenken soll nicht auf eine Therapie mit

Calciumsupplemente verzichtet werden, da die Risikoerhöhung kardiovaskulärer Ereignisse durch Calciumsupplemente nur eine Hypothese und nicht klar bewiesen worden ist.

In Österreich sind zurzeit 24 Calciumpräparate als Arzneimittel zur Therapie und Prävention der Osteoporose am Markt. Meist handelt es sich um Kombinationspräparate mit Vitamin D, wobei als Calciumpräparat hauptsächlich Calciumcarbonat verwendet wird. Die Dosis von Calcium ist entweder 500mg, 600 mg oder 1000 mg. (AGES 2018, Austria-Codex 2018)

Trotz zahlreicher Studien, Metaanalysen und wissenschaftlichen Arbeiten rund um das Thema Calciumsupplemente, ist die derzeitige Evidenz zwiespältig. Weil der Nutzen von Calcium mit Vitamin D in der Osteoporose- und Frakturprävention durch die derzeitige Datenlage nicht eindeutig und zweifelsfrei bewiesen wird, gibt es zurzeit keine evidenzbasierten Leitlinien zur Anwendung von Calciumsupplementen in der Praxis. (Abrahamsen 2017) In Zukunft braucht es weitere randomisiert kontrollierte Studien, welche speziell den Effekt von Calciumsupplemente auf die Knochenmineraldichte und Frakturinzidenz bei PatientInnen mit hohem Risiko für Osteoporose und einer hohen Compliance untersuchen. Auch der Zusammenhang zwischen Calciumsupplementen und kardiovaskulären Ereignissen bedarf weiterer Abklärung, um die Sicherheit und Effizienz der Calciumsupplemente zu bestätigen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- Academy-of-Pediatrics-Committee-on-School-Health, A. (2004). "Soft Drinks in Schools." Pediatrics **113**(1): 152-154.
- Abrahamsen, B. (2017). "The calcium and vitamin D controversy." Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease **9**(5): 107-114.
- AGES. (2018, 10.09.2018). "Arzneispezialitätenregister – Online Suche Arzneispezialitäten." Retrieved 30.05.2018, 2018, from <https://aspreregister.basg.gv.at/>.
- Aloia, J., T. Bojadziewski, E. Yusupov, G. Shahzad, S. Pollack, M. Mikhail and J. Yeh (2010). "The Relative Influence of Calcium Intake and Vitamin D Status on Serum Parathyroid Hormone and Bone Turnover Biomarkers in a Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group, Longitudinal Factorial Design." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **95**(7): 3216-3224.
- amazon. (2018, 12.12.2018). "amazon." Retrieved 12.12.2018, 2018, from [www.amazon.de](http://www.amazon.de).
- apo-rot.de. (2018, 12.12.2018). "apo-rot.de." Retrieved 12.12.2018, 2018, from <https://www.apo-rot.de/>.
- apotheker.at. (2018, 12.12.2018). "apotheker.at." Retrieved 12.12.2018, 2018, from <https://www.apotheker.at/>.
- Arastéh, K. B., H.; Bieber, C. (2018). Innere Medizin. Stuttgart, Thieme.
- Austria-Codex. (2018, 10.09.2018). Retrieved 30.05.2018, 2018, from [https://www.univadis.at/austria\\_codex](https://www.univadis.at/austria_codex).
- Bailey, R. L., K. W. Dodd, J. A. Goldman, J. J. Gahche, J. T. Dwyer, A. J. Moshfegh, C. T. Sempos and M. F. Picciano (2010). "Estimation of Total Usual Calcium and Vitamin D Intakes in the United States–3." The Journal of nutrition **140**(4): 817-822.
- Balk, E. M., G. P. Adam, V. N. Langberg, A. Earley, P. Clark, P. R. Ebeling, A. Mithal, R. Rizzoli, C. A. F. Zerbin, D. D. Pierroz and B. Dawson-Hughes (2017). "Global dietary calcium intake among adults: a systematic review." Osteoporos Int **28**(12): 3315-3324.
- Barice, E. J. and C. H. Hennekens (2015). "Calcium and vitamin D supplementation: facts and myths." J Cardiovasc Pharmacol Ther **20**(1): 9-10.
- Bates, C. J., A. Prentice, J. C. van der Pols, C. Walmsley, K. D. Pentieva, S. Finch, G. Smithers and P. C. Clarke (1998). "Estimation of the use of dietary supplements in the National Diet and Nutrition Survey: people aged 65 years and Over. An observed paradox and a recommendation." Eur J Clin Nutr **52**(12): 917-923.
- Bauer, D. C. (2013). "Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention." N Engl J Med **369**(16): 1537-1543.
- Beudart, C., F. Buckinx, V. Rabenda, S. Gillain, E. Cavalier, J. Slomian, J. Petermans, J. Y. Reginster and O. Bruyere (2014). "The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." J Clin Endocrinol Metab **99**(11): 4336-4345.

Bernecker, P. M. (2004). "[Osteomalacia and rickets]." *Wien Med Wochenschr* **154**(5-6): 102-106.

Bilezikian, J. P., A. Khan, J. T. Potts, M. L. Brandi, B. L. Clarke, D. Shoback, H. Jüppner, P. D'Amour, J. Fox, L. Rejnmark, L. Mosekilde, M. R. Rubin, D. Dempster, R. Gafni, M. T. Collins, J. Sliney and J. Sanders (2011). "Hypoparathyroidism in the Adult: Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, Target Organ Involvement, Treatment, and Challenges for Future Research." *Journal of Bone and Mineral Research* **26**(10): 2317-2337.

Blumberg, S. (2004). "Is coral calcium a safe and effective supplement?" *J Am Diet Assoc* **104**(9): 1335-1336.

Bolland, M. J., A. Avenell, J. A. Baron, A. Grey, G. S. MacLennan, G. D. Gamble and I. R. Reid (2010). "Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis." *Bmj* **341**: c3691.

Bolland, M. J., P. A. Barber, R. N. Doughty, B. Mason, A. Horne, R. Ames, G. D. Gamble, A. Grey and I. R. Reid (2008). "Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial." *Bmj* **336**(7638): 262-266.

Bolland, M. J. and A. Grey (2014). "A Case Study of Discordant Overlapping Meta-Analyses: Vitamin D Supplements and Fracture." *PLoS ONE* **9**(12): e115934.

Bolland, M. J., A. Grey, A. Avenell, G. D. Gamble and I. R. Reid (2011). "Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis." *Bmj* **342**: d2040.

Bolland, M. J., A. Grey, G. D. Gamble and I. R. Reid (2014). "The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis." *Lancet Diabetes Endocrinol* **2**(4): 307-320.

Bolland, M. J., A. Grey and I. R. Reid (2017). "Are more trials of calcium supplements really needed?" *Osteoporos Int* **28**(9): 2729-2730.

Bolland, M. J., W. Leung, V. Tai, S. Bastin, G. D. Gamble, A. Grey and I. R. Reid (2015). "Calcium intake and risk of fracture: systematic review." *BMJ* **351**: h4580.

Boschitsch, E. P., E. Durchschlag and H. P. Dimai (2017). "Age-related prevalence of osteoporosis and fragility fractures: real-world data from an Austrian Menopause and Osteoporosis Clinic." *Climacteric* **20**(2): 157-163.

Bostick, R. M., L. H. Kushi, Y. Wu, K. A. Meyer, T. A. Sellers and A. R. Folsom (1999). "Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women." *Am J Epidemiol* **149**(2): 151-161.

Buckley, L., G. Guyatt, H. A. Fink, M. Cannon, J. Grossman, K. E. Hansen, M. B. Humphrey, N. E. Lane, M. Magrey, M. Miller, L. Morrison, M. Rao, A. B. Robinson, S. Saha, S. Wolver, R. R. Bannuru, E. Vaysbrot, M. Osani, M. Turgunbaev, A. S. Miller and T. McAlindon (2017). "2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis." *Arthritis Rheumatol* **69**(8): 1521-1537.

Buckley, L. M., E. S. Leib, K. S. Cartularo, P. M. Vacek and S. M. Cooper (1996). "Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Ann Intern Med* **125**(12): 961-968.

Burt, M. G., B. L. Mangelsdorf, D. Srivastava and C. J. Petersons (2013). "Acute effect of calcium citrate on serum calcium and cardiovascular function." J Bone Miner Res **28**(2): 412-418.

Candelas, G., J. A. Martinez-Lopez, M. P. Rosario, L. Carmona and E. Loza (2012). "Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: a systematic literature review." Clin Exp Rheumatol **30**(6): 954-961.

Cano, A., P. Chedraui, D. G. Goulis, P. Lopes, G. Mishra, A. Mueck, L. M. Senturk, T. Simoncini, J. C. Stevenson, P. Stute, P. Tuomikoski, M. Rees and I. Lambrinouadaki (2018). "Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide." Maturitas **107**: 7-12.

Caruso, R., F. Pallone, E. Stasi, S. Romeo and G. Monteleone (2013). "Appropriate nutrient supplementation in celiac disease." Ann Med **45**(8): 522-531.

Casals-Seoane, F., M. Chaparro, J. Mate and J. P. Gisbert (2016). "Clinical Course of Bone Metabolism Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A 5-Year Prospective Study." Inflamm Bowel Dis **22**(8): 1929-1936.

Chapuy, M. C., M. E. Arlot, F. Duboeuf, J. Brun, B. Crouzet, S. Arnaud, P. D. Delmas and P. J. Meunier (1992). "Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women." N Engl J Med **327**(23): 1637-1642.

Chen, L.-R., Y.-T. Wen, C.-L. Kuo and K.-H. Chen "Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Health: Current Evidence and Recommendations." International Journal of Gerontology **8**(4): 183-188.

Cheryan, M. and J. J. Rackis (1980). "Phytic acid interactions in food systems." C.R.C Critical Reviews in Food Science and Nutrition **13**(4): 297-335.

Chiodini, I. and M. J. Bolland (2018). "Calcium supplementation in osteoporosis: useful or harmful." Eur J Endocrinol.

Chung, M., J. Lee, T. Terasawa, J. Lau and T. A. Trikalinos (2011). "Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force." Ann Intern Med **155**(12): 827-838.

Davies, K. M., R. P. Heaney, R. R. Recker, J. M. Lappe, M. J. Barger-Lux, K. Rafferty and S. Hinders (2000). "Calcium intake and body weight." J Clin Endocrinol Metab **85**(12): 4635-4638.

DeWitt, C. R. and J. C. Waksman (2004). "Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and  $\beta$ -blocker toxicity." Toxicological reviews **23**(4): 223-238.

Diethelm, K., I. Huybrechts, L. Moreno, S. De Henauw, Y. Manios, L. Beghin, M. Gonzalez-Gross, C. Le Donne, M. Cuenca-García and M. J. Castillo (2014). "Nutrient intake of European adolescents: results of the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study." Public health nutrition **17**(3): 486-497.

DIPART (2010). "Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe." Bmj **340**: b5463.

Elders, P. J., P. Lips, J. C. Netelenbos, F. C. van Ginkel, E. Khoe, W. J. van der Vijgh and P. F. van der Stelt (1994). "Long-term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women." J Bone Miner Res **9**(7): 963-970.

Elmadfa, I., A. Meyer, V. Nowak, V. Hasenegger, P. Putz, R. Verstraeten, A. M. Remaut-DeWinter, P. Kolsteren, J. Dostalova, P. Dlouhy, E. Trolle, S. Fagt, A. Biloft-Jensen, J. Mathiessen, M. Velsing Groth, L. Kambek, N. Gluskova, S. Voutilainen, A. Erkkila, M. Vernay, C. Krems, A. Strassburg, A. L. Vasquez-Cacedo, C. Urban, A. Naska, E. Efstathopoulou, E. Oikonomou, K. Tsiotas, V. Bountziouka, V. Benetou, A. Trichopoulou, G. Zajkas, V. Kovacs, E. Martos, P. Heavey, C. Kelleher, J. Kennedy, A. Turrini, G. Selga, M. Sauka, J. Petkeviciene, J. Klumbiene, T. Holm Totland, L. F. Andersen, E. Halicka, K. Rejman, B. Kowrygo, S. Rodrigues, S. Pinhao, L. S. Ferreira, C. Lopes, E. Ramos, M. D. Vaz Almeida, M. Vlad, M. Simcic, K. Podgrajsek, L. Serra Majem, B. Roman Vinas, J. Ngo, L. Ribas Barba, W. Becker, H. Fransen, B. Van Rossum, M. Ocke, B. Margetts, A. Rutten, K. Abu-Omar, P. Gelius and A. Cattaneo (2009). "European Nutrition and Health Report 2009." *Ann Nutr Metab* **55 Suppl 2**: 1-40.

Fisang, C. (2016). "Ist Urolithiasis eine Kontraindikation für eine Vitamin-D- und Kalziumsubstitution?" *Der Urologe* **55**(10): 1364-1365.

Frucht, H., J. M. Howard, J. I. Slaff, S. A. Wank, D. M. McCarthy, P. N. Maton, R. Vinayek, J. D. Gardner and R. T. Jensen (1989). "Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study." *Ann Intern Med* **111**(9): 713-722.

Grant, A. M., A. Avenell, M. K. Campbell, A. M. McDonald, G. S. MacLennan, G. C. McPherson, F. H. Anderson, C. Cooper, R. M. Francis, C. Donaldson, W. J. Gillespie, C. M. Robinson, D. J. Torgerson and W. A. Wallace (2005). "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* **365**(9471): 1621-1628.

Greten, H. A., M. (2010). *Innere Medizin*. Stuttgart, Thieme.

Grey, A. and M. Bolland (2015). "Web of industry, advocacy, and academia in the management of osteoporosis." *Bmj* **351**: h3170.

Griffith, L. E., G. H. Guyatt, R. J. Cook, H. C. Bucher and D. J. Cook (1999). "The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials." *Am J Hypertens* **12**(1 Pt 1): 84-92.

Grossman, D. C., S. J. Curry, D. K. Owens, M. J. Barry, A. B. Caughey, K. W. Davidson, C. A. Doubeni, J. W. Epling, Jr., A. R. Kemper, A. H. Krist, M. Kubik, S. Landefeld, C. M. Mangione, M. Silverstein, M. A. Simon and C. W. Tseng (2018). "Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement." *Jama* **319**(15): 1592-1599.

Harris, S. S. and B. Dawson-Hughes (2015). "Effects of Hydration and Calcium Supplementation on Urine Calcium Concentration in Healthy Postmenopausal Women." *J Am Coll Nutr* **34**(4): 340-346.

Harvey, N. C., E. Biver, J. M. Kaufman, J. Bauer, J. Branco, M. L. Brandi, O. Bruyere, V. Coxam, A. Cruz-Jentoft, E. Czerwinski, H. Dimai, P. Fardellone, F. Landi, J. Y. Reginster, B. Dawson-Hughes, J. A. Kanis, R. Rizzoli and C. Cooper (2017). "The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing : An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and

Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF)." Osteoporos Int **28**(2): 447-462.

Harvey, N. C., S. D'Angelo, J. Paccou, E. M. Curtis, M. Edwards, Z. Raisi-Estabragh, K. Walker-Bone, S. E. Petersen and C. Cooper (2018). "Calcium and Vitamin D Supplementation Are Not Associated With Risk of Incident Ischemic Cardiac Events or Death: Findings From the UK Biobank Cohort." J Bone Miner Res **33**(5): 803-811.

Heaney, R. P. (2002). "The importance of calcium intake for lifelong skeletal health." Calcif Tissue Int **70**(2): 70-73.

Heaney, R. P. (2008). "Calcium supplementation and incident kidney stone risk: a systematic review." J Am Coll Nutr **27**(5): 519-527.

Heaney, R. P., S. Kopecky, K. C. Maki, J. Hathcock, D. Mackay and T. C. Wallace (2012). "A review of calcium supplements and cardiovascular disease risk." Adv Nutr **3**(6): 763-771.

Herold, G. (2017). Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln, Herold.

Hilgsmann, M., W. Ben Sedrine, O. Bruyere, S. M. Evers, V. Rabenda and J. Y. Reginster (2015). "Cost-effectiveness of vitamin D and calcium supplementation in the treatment of elderly women and men with osteoporosis." Eur J Public Health **25**(1): 20-25.

Holding-Graz. (2018). "Wasserqualität." Retrieved 22.10.2018, 2018, from <https://www.holding-graz.at/graz-wasserwirtschaft/wissenswertes/wasserqualitaet.html>.

Hsia, J., G. Heiss, H. Ren, M. Allison, N. C. Dolan, P. Greenland, S. R. Heckbert, K. C. Johnson, J. E. Manson, S. Sidney and M. Trevisan (2007). "Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events." Circulation **115**(7): 846-854.

Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, D, and Calcium (2011). The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine and H. B. Del Valle. Washington (DC), National Academies Press (US)

National Academy of Sciences.

International-Osteoporosis-Foundation. (2018, 12.12.2018). "Calcium Calculator." Retrieved 18.10.2018, 2018, from <https://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator>.

Irving, M. (2017). "Regulation of Contraction by the Thick Filaments in Skeletal Muscle." Biophys J **113**(12): 2579-2594.

Iso, H., M. J. Stampfer, J. E. Manson, K. Rexrode, C. H. Hennekens, G. A. Colditz, F. E. Speizer and W. C. Willett (1999). "Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women." Stroke **30**(9): 1772-1779.

Jackson, R. D., A. Z. LaCroix, M. Gass, R. B. Wallace, J. Robbins, C. E. Lewis, T. Bassford, S. A. Beresford, H. R. Black, P. Blanchette, D. E. Bonds, R. L. Brunner, R. G. Brzyski, B. Caan, J. A. Cauley, R. T. Chlebowski, S. R. Cummings, I. Granek, J. Hays, G. Heiss, S. L. Hendrix, B. V. Howard, J. Hsia, F. A. Hubbell, K. C. Johnson, H. Judd, J. M. Kotchen, L. H. Kuller, R. D. Langer, N. L. Lasser, M. C. Limacher, S. Ludlam, J. E. Manson, K. L. Margolis, J. McGowan, J. K. Ockene, M. J. O'Sullivan, L. Phillips, R. L. Prentice, G. E. Sarto, M. L. Stefanick, L. Van Horn, J. Wactawski-Wende, E. Whitlock, G. L. Anderson, A. R. Assaf and D. Barad (2006).

"Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures." N Engl J Med **354**(7): 669-683.

Jahnen-Dechent, W. and M. Ketteler (2012). "Magnesium basics." Clin Kidney J **5**(Suppl 1): i3-i14.

Johnell, O. and J. A. Kanis (2006). "An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures." Osteoporos Int **17**(12): 1726-1733.

Joo, N. S., B. Dawson - Hughes, Y. S. Kim, K. Oh and K. J. Yeum (2013). "Impact of calcium and vitamin D insufficiencies on serum parathyroid hormone and bone mineral density: Analysis of the fourth and fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV - 3, 2009 and KNHANES V - 1, 2010)." Journal of Bone and Mineral Research **28**(4): 764-770.

Kahwati, L. C., R. P. Weber, H. Pan, M. Gourlay, E. LeBlanc, M. Coker-Schwimmer and M. Viswanathan (2018). "Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force." Jama **319**(15): 1600-1612.

Kanis, J. A., E. V. McCloskey, H. Johansson, C. Cooper, R. Rizzoli and J. Y. Reginster (2013). "European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women." Osteoporos Int **24**(1): 23-57.

Khaing, W., S. A. Vallibhakara, V. Tantrakul, O. Vallibhakara, S. Rattanasiri, M. McEvoy, J. Attia and A. Thakkinstian (2017). "Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." Nutrients **9**(10).

Kopecky, S. L., D. C. Bauer, M. Gulati, J. W. Nieves, A. J. Singer, P. P. Toth, J. A. Underberg, T. C. Wallace and C. M. Weaver (2016). "Lack of Evidence Linking Calcium With or Without Vitamin D Supplementation to Cardiovascular Disease in Generally Healthy Adults: A Clinical Guideline From the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology." Ann Intern Med **165**(12): 867-868.

Krems, C., C. Walter, T. Heuer and I. Hoffmann (2012). "Lebensmittelverzehr und Nährstoffzufuhr—Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie II." Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hg). 12. Ernährungsbericht 2012. Bonn (2012), S. 40 **85**.

Lewis, J. R., J. Calver, K. Zhu, L. Flicker and R. L. Prince (2011). "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 **26**(1): 35-41.

Lewis, J. R., S. Radavelli-Bagatini, L. Rejnmark, J. S. Chen, J. M. Simpson, J. M. Lappe, L. Mosekilde, R. L. Prentice and R. L. Prince (2015). "The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials." J Bone Miner Res **30**(1): 165-175.

Lewis, J. R., K. Zhu and R. L. Prince (2012). "Adverse events from calcium supplementation: relationship to errors in myocardial infarction self-reporting in randomized controlled trials of calcium supplementation." J Bone Miner Res **27**(3): 719-722.

Lima, G. A., P. D. Lima, G. Barros Mda, L. P. Vardiero, E. F. Melo, P. Paranhos-Neto Fde, M. Madeira and M. L. Farias (2016). "Calcium intake: good for the bones but bad for the heart? An analysis of clinical studies." Arch Endocrinol Metab **60**(3): 252-263.

Lips, P., R. Bouillon, N. M. van Schoor, D. Vanderschueren, S. Verschueren, N. Kuchuk, K. Milisen and S. Boonen (2010). "Reducing fracture risk with calcium and vitamin D." Clin Endocrinol (Oxf) **73**(3): 277-285.

Lopez-Sobaler, A. M., A. Aparicio, L. G. Gonzalez-Rodriguez, E. Cuadrado-Soto, J. Rubio, V. Marcos, R. Sanchidrian, S. Santos, N. Perez-Farinos, M. A. Dal Re, C. Villar, T. Robledo, J. J. Castrodeza and R. M. Ortega (2017). "Adequacy of Usual Vitamin and Mineral Intake in Spanish Children and Adolescents: ENALIA Study." Nutrients **9**(2).

Maeda, S. S., E. M. Fortes, U. M. Oliveira, V. C. Borba and M. Lazaretti-Castro (2006). "Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism." Arq Bras Endocrinol Metabol **50**(4): 664-673.

Malihi, Z., Z. Wu, A. W. Stewart, C. M. M. Lawes and R. Scragg (2016). "Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis." The American Journal of Clinical Nutrition **104**(4): 1039-1051.

Matysiak, K., M. Matuszewski and W. Feleszko (2017). "Calcium preparations do not inhibit allergic reactions: a randomized controlled trial." Pol Arch Intern Med **127**(9): 582-588.

Meertens, L. J. E., H. C. J. Scheepers, J. Willemse, M. E. A. Spaanderman and L. J. M. Smits (2018). "Should women be advised to use calcium supplements during pregnancy? A decision analysis." Matern Child Nutr **14**(1).

Mian, C., M. Perrino, C. Colombo, E. Cavedon, G. Pennelli, S. Ferrero, S. De Leo, C. Sarais, C. Cacciatore, G. I. Manfredi, U. Verga, M. Iacobone, L. De Pasquale, M. R. Pelizzo, L. Vicentini, L. Persani and L. Fugazzola (2014). "Refining Calcium Test for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer: Cutoffs, Procedures, and Safety." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **99**(5): 1656-1664.

Moe, S. M. (2008). "Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium." Prim Care **35**(2): 215-237, v-vi.

National-Osteoporosis-Society. (2018, 16.09.2018). "A balanced diet for bones." Retrieved 20.04.2018, 2018, from <https://nos.org.uk/about-osteoporosis/your-bone-strength/a-balanced-diet-for-bones/>.

NIH. (2018, 10.09.2018). "Calcium." Retrieved 22.05.2018, 2018, from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/>.

Nil (2013). "New Reference Values for Calcium." Annals of Nutrition and Metabolism **63**(3): 186-192.

Nordin, B. E. (2009). "The effect of calcium supplementation on bone loss in 32 controlled trials in postmenopausal women." Osteoporos Int **20**(12): 2135-2143.

Nordin, B. E., J. R. Lewis, R. M. Daly, J. Horowitz, A. Metcalfe, K. Lange and R. L. Prince (2011). "The calcium scare--what would Austin Bradford Hill have thought?" Osteoporos Int **22**(12): 3073-3077.

Nowson, C. A. (2010). "Prevention of fractures in older people with calcium and vitamin D." Nutrients **2**(9): 975-984.

Öko-Test (2017). 42 Mittel bei Osteoporose mit Vitamin D und Calcium im Test. Öko-Test. Frankfurt am Main, Hans Oppermann.

Oliveira, P. A. P., M. M. B. M. Silveira, L. A. Melo, I. C. C. Farias, M. E. B. Farias, A. C. P. Montenegro and F. A. B. Farias (2017). "Acute Effects Of Oral Calcium Carbonate With And Without The Addition Of Omeprazole And Fiber Enriched Milk On Serum Calcium Concentrations In Postmenopausal Women." International Archives of Medicine **10**.

Orchard, T. S., J. C. Larson, N. Alghothani, S. Bout-Tabaku, J. A. Cauley, Z. Chen, A. Z. LaCroix, J. Wactawski-Wende and R. D. Jackson (2014). "Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study." Am J Clin Nutr **99**(4): 926-933.

Paik, J. M., G. C. Curhan, Q. Sun, K. M. Rexrode, J. E. Manson, E. B. Rimm and E. N. Taylor (2014). "Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women." Osteoporos Int **25**(8): 2047-2056.

Palermo, A., D. Tuccinardi, L. D'Onofrio, M. Watanabe, D. Maggi, A. R. Maurizi, V. Greto, R. Buzzetti, N. Napoli, P. Pozzilli and S. Manfrini (2017). "Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality?" Metabolism **70**: 57-71.

Paradelis, A. G., C. Triantaphyllidis and M. M. Giala (1980). "Neuromuscular blocking activity of aminoglycoside antibiotics." Methods Find Exp Clin Pharmacol **2**(1): 45-51.

Pines, A. and R. D. Langer (2015). "The cardiovascular safety aspects of calcium supplementations: where does the truth lie? A personal perspective." Climacteric **18**(1): 6-10.

Prentice, R. L., M. B. Pettinger, R. D. Jackson, J. Wactawski-Wende, A. Z. LaCroix, G. L. Anderson, R. T. Chlebowski, J. E. Manson, L. Van Horn, M. Z. Vitolins, M. Datta, E. S. LeBlanc, J. A. Cauley and J. E. Rossouw (2013). "Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study." Osteoporosis International **24**(2): 567-580.

Prince, R. L., A. Devine, S. S. Dhaliwal and I. M. Dick (2006). "Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women." Arch Intern Med **166**(8): 869-875.

Qunibi, W. Y., R. E. Hootkins, L. L. McDowell, M. S. Meyer, M. Simon, R. O. Garza, R. W. Pelham, M. V. B. Cleveland, L. R. Muenz, D. Y. He and C. R. Nolan (2004). "Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study)." Kidney International **65**(5): 1914-1926.

Raffield, L. M., S. Agarwal, F. C. Hsu, I. H. de Boer, J. H. Ix, D. Siscovick, M. Szklo, G. L. Burke, A. C. Frazier-Wood and D. M. Herrington (2016). "The association of calcium supplementation and incident cardiovascular events in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)." Nutr Metab Cardiovasc Dis **26**(10): 899-907.

Ramsubeik, K., N. S. Keuler, L. A. Davis and K. E. Hansen (2014). "Factors associated with calcium absorption in postmenopausal women: a post hoc analysis of dual-isotope studies." Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics **114**(5): 761-767.

Reid, I. R., M. J. Bolland, A. Avenell and A. Grey (2011). "Cardiovascular effects of calcium supplementation." Osteoporos Int **22**(6): 1649-1658.

Reid, I. R., S. M. Bristow and M. J. Bolland (2015). "Calcium supplements: benefits and risks." J Intern Med **278**(4): 354-368.

Reid, I. R., A. Horne, B. Mason, R. Ames, U. Bava and G. D. Gamble (2005). "Effects of calcium supplementation on body weight and blood pressure in normal older women: a randomized controlled trial." J Clin Endocrinol Metab **90**(7): 3824-3829.

Reid, I. R., B. Mason, A. Horne, R. Ames, J. Clearwater, U. Bava, B. Orr-Walker, F. Wu, M. C. Evans and G. D. Gamble (2002). "Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial." Am J Med **112**(5): 343-347.

Rodgers, A. (1999). "Aspects of calcium oxalate crystallization: theory, in vitro studies, and in vivo implementation." J Am Soc Nephrol **10 Suppl 14**: S351-354.

Roh, J.-L. and C. I. Park (2006). "Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy." The American Journal of Surgery **192**(5): 675-678.

Ross, A. C., J. E. Manson, S. A. Abrams, J. F. Aloia, P. M. Brannon, S. K. Clinton, R. A. Durazo-Arvizu, J. C. Gallagher, R. L. Gallo, G. Jones, C. S. Kovacs, S. T. Mayne, C. J. Rosen and S. A. Shapses (2011). "The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know." J Clin Endocrinol Metab **96**(1): 53-58.

Ross, E. A., N. J. Szabo and I. R. Tebbett (2000). "Lead content of calcium supplements." Jama **284**(11): 1425-1429.

Rotter, D. (2018, 10.09.2018). "Vitamin D Regulation." Retrieved 01.05.2018, 2018, from <http://www.vitamind.net/regulation/>.

Rotter, D. (2018, 10.09.2018). "Vitamin D Stoffwechsel." Retrieved 01.05.2018, 2018, from <http://www.vitamind.net/vitamin-d3/stoffwechsel/>.

Rozenberg, S., J. J. Body, O. Bruyere, P. Bergmann, M. L. Brandi, C. Cooper, J. P. Devogelaer, E. Gielen, S. Goemaere, J. M. Kaufman, R. Rizzoli and J. Y. Reginster (2016). "Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs--A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases." Calcif Tissue Int **98**(1): 1-17.

Shepherd, G. (2006). "Treatment of poisoning caused by  $\beta$ -adrenergic and calcium-channel blockers." American Journal of Health-System Pharmacy **63**(19): 1828-1835.

Silk, L. N., D. A. Greene and M. K. Baker (2015). "The Effect of Calcium or Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Mineral Density in Healthy Males: A Systematic Review and Meta-Analysis." Int J Sport Nutr Exerc Metab **25**(5): 510-524.

Soar, J., J. P. Nolan, B. W. Böttiger, G. D. Perkins, C. Lott, P. Carli, T. Pellis, C. Sandroni, M. B. Skrifvars, G. B. Smith, K. Sunde, C. D. Deakin, R. W. Koster, K. G. Monsieurs and N. I. Nikolaou (2015). "European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015." Resuscitation **95**: 100-147.

Sowers, M. R., M. Jannausch, C. Wood, S. K. Pope, L. L. Lachance and B. Peterson (1998). "Prevalence of renal stones in a population-based study with dietary calcium, oxalate, and medication exposures." Am J Epidemiol **147**(10): 914-920.

Straub, D. A. (2007). "Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications." Nutr Clin Pract **22**(3): 286-296.

Strohle, A., P. Hadji and A. Hahn (2015). "Calcium and bone health--goodbye, calcium supplements?" Climacteric **18**(5): 702-714.

Strohle, A., P. Hadji and A. Hahn (2016). "[The calcium debate--strong bones at the expense of cardiovascular health?]." Med Monatsschr Pharm **39**(3): 123-128.

Sunycz, J. A. (2008). "The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis." Ther Clin Risk Manag **4**(4): 827-836.

Svedbom, A., F. Borgstrom, E. Hernlund, O. Strom, V. Alekna, M. L. Bianchi, P. Clark, M. D. Curiel, H. P. Dimai, M. Jurisson, R. Kallikorm, M. Lember, O. Lesnyak, E. McCloskey, K. M. Sanders, S. Silverman, A. Solodovnikov, M. Tamulaitiene, T. Thomas, N. Toroptsova, A. Uuskula, A. N. A. Tosteson, B. Jonsson and J. A. Kanis (2018). "Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures-results from the ICUROS." Osteoporos Int **29**(3): 557-566.

Svedbom, A., E. Hernlund, M. Ivergård, J. Compston, C. Cooper, J. Stenmark, E. V. McCloskey, B. Jönsson, J. A. Kanis and t. E. r. p. o. t. IOF (2013). "Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports." Archives of Osteoporosis **8**(1): 137.

Tai, V., W. Leung, A. Grey, I. R. Reid and M. J. Bolland (2015). "Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis." BMJ **351**: h4183.

Tang, B. M., G. D. Eslick, C. Nowson, C. Smith and A. Bensoussan (2007). "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 **370**(9588): 657-666.

Tankeu, A. T., V. Ndip Agbor and J. J. Noubiap (2017). "Calcium supplementation and cardiovascular risk: A rising concern." J Clin Hypertens (Greenwich) **19**(6): 640-646.

Thacher, T. D., P. Pludowski, N. J. Shaw, M. Z. Mughal, C. F. Munns and W. Högl (2016). "Nutritional rickets in immigrant and refugee children." Public health reviews **37**: 3-3.

The-American-Society-of-Health-System-Pharmacists. (2018, 12.09.2018). "Calcium Salts." Retrieved 05.06.2018, 2018, from <https://www.drugs.com/monograph/calcium-salts.html>.

Uday, S. and W. Högl (2017). "Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies." Current Osteoporosis Reports **15**(4): 293-302.

van den Bergh, J. J., S. S. Bidar, S. Bours, T. A. van Geel and P. P. Geusens (2012). "Need of calcium and vitamin D in patients after a recent fracture." Food and Nutrition Sciences **3**(4): 539.

van der Velde, R. Y., J. R. B. J. Brouwers, P. P. Geusens, W. F. Lems and J. P. W. van den Bergh (2014). "Calcium and vitamin D supplementation: state of the art for daily practice." Food & Nutrition Research **58**(1): 21796.

Verbrugge, F. H., E. Gielen, K. Milisen and S. Boonen (2012). "Who should receive calcium and vitamin D supplementation?" Age Ageing **41**(5): 576-580.

Volkert, D., K. Kreuel, H. Heseke and P. Stehle (2004). "Energy and nutrient intake of young-old, old-old and very-old elderly in Germany." Eur J Clin Nutr **58**(8): 1190-1200.

Wacker, M. and M. F. Holick (2013). "Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation." Nutrients **5**(1): 111-148.

Weaver, C. M., D. D. Alexander, C. J. Boushey, B. Dawson-Hughes, J. M. Lappe, M. S. LeBoff, S. Liu, A. C. Looker, T. C. Wallace and D. D. Wang (2016). "Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation." Osteoporosis International **27**(1): 367-376.

Won, J. G., H. S. Tseng, A. H. Yang, K. T. Tang, T. S. Jap, C. F. Kwok, C. H. Lee and H. D. Lin (2003). "Intra-arterial calcium stimulation test for detection of insulinomas: detection rate, responses of pancreatic peptides, and its relationship to differentiation of tumor cells." Metabolism **52**(10): 1320-1329.

Yaron, M., V. Roach, E. Izkhakov, M. Ish-Shalom, J. Sack, Y. Sofer, I. Azzam, A. Ray, N. Stern and K. M. Tordjman (2014). "Effects of a typical acute oral calcium load on arterial properties and endothelial function in healthy subjects." Eur J Clin Nutr **68**(5): 608-612.

Zhang, Z. Q., X. M. Ma, Z. W. Huang, X. G. Yang, Y. M. Chen and Y. X. Su (2014). "Effects of milk salt supplementation on bone mineral gain in pubertal Chinese adolescents: a 2-year randomized, double-blind, controlled, dose-response trial." Bone **65**: 69-76.