

Diplomarbeit

Vitamin D bei Kritisch Kranken

eingereicht von

Elisabeth Altendorfer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin 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

Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Karin Amrein, MSc.

Ass.-Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Gerlies Treiber

Graz, am 06.07.2017

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 06.07.2017

Elisabeth Altendorfer eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir dieses wunderbare Studium der Medizin ermöglicht haben.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, danke ich für ihre permanente Unterstützung und Ermutigung in allen Höhen und Tiefen, die diese Zeit mit sich gebracht hat.

Auch meinen Freunden gilt ein ganz besonderer Dank, sie sind zu meiner Grazer Familie geworden und haben den Studienort zu einem zweiten Zuhause für mich gemacht.

Bei meiner Betreuerin Assoz.Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Karin Amrein möchte ich mich für die außerordentlich gute Betreuung während dieser Arbeit bedanken. Es war für mich eine enorme Bereicherung, mit einer solch engagierten Ärztin und Wissenschaftlerin arbeiten zu dürfen und einen Einblick in die Welt des wissenschaftlichen Arbeitens in der Medizin gewinnen zu können.

Zusammenfassung

Einleitung und Ziele:

Studien der letzten Jahrzehnte brachten neue Erkenntnisse über die Rolle von Vitamin D in einer Vielzahl von Erkrankungen. Momentan wird der Vitamin-D-Mangel als modifizierbarer Risikofaktor für Morbidität und Mortalität bei IntensivpatientInnen diskutiert. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über das Gebiet des Vitamin-D-Mangels bei Kritisch Kranken zu geben, welcher den Zugang zu der Thematik vereinfachen und Lücken im Wissensstand aufdecken soll.

Methoden:

Für diese Diplomarbeit wurde die Methode einer Literaturstudie gewählt. Nach relevanter medizinischer Fachliteratur wurde über PubMed gesucht.

Ergebnisse:

Zahlen zur Prävalenz eines Vitamin D-Mangels bei Kritisch Kranken schwanken zwischen 35% (Mangel definiert als <50 nmol/L) und 100% (Mangel <75 nmol/L). Der durchschnittliche Vitamin D-Spiegel lag bei den untersuchten PatientInnen zwischen 13 und 68 nmol/L (entsprechend 5 bis 27 ng/ml).

Es wurden 29 Beobachtungsstudien im ICU-Setting (Intensive Care Unit), vier ICU-Beobachtungsstudien bei Kindern und neun relevante Beobachtungsstudien außerhalb des ICU-Settings gefunden. Seit 2003 wurden in Österreich, Belgien, Australien und den USA neun randomisiert kontrollierte Studien zu Vitamin-D-Supplementation bei kritisch kranken Erwachsenen mit TeilnehmerInnenzahlen zwischen 25 und 475 durchgeführt (gesamt $n=716$), wobei die verwendete Applikationsform (intramuskulär, intravenös, per os.) und der verwendete Metabolit (Cholecalciferol, Calcitriol). sowie die Dosis variierte. In den einzelnen Studien zeigte sich ein relatives Mortalitätsrisiko von 0.69 bis 1.17 (gesamt 0.70).

Schlussfolgerungen:

Ein Vitamin-D-Mangel bei Kritisch Kranken ist weltweit häufig und mit schlechtem Outcome assoziiert. Bisher gibt es vielversprechende, jedoch heterogene und daher unzulängliche Daten zum potentiellen Benefit einer hochdosierten, kostengünstigen Vitamin-D-Substitution in diesem vulnerablen Kollektiv. Um die vermuteten positiven Effekte einer Vitamin-D-Substitution zu bestätigen, bedarf es dringend großer Phase-III-Interventionsstudien bei kritisch kranken Erwachsenen und Kindern.

Abstract

Introduction:

In the last few decades, many new findings have shed light on the role of vitamin D in a number of diseases. Currently, vitamin D deficiency is discussed as a modifiable risk factor for morbidity and mortality in critically ill patients. The aim of this thesis is to give a structured overview on the currently available literature in this field and to detect knowledge gaps.

Methods:

A literature study was performed. Relevant medical literature was searched mainly through the online database PubMed.

Results:

The prevalence of vitamin D deficiency in the critically ill ranges between 35% (deficiency defined as a 25(OH)D level <50 nmol/L) and 100% (deficiency <75 nmol/L). The average vitamin D concentration in examined patients was between 13 and 68 nmol/L.

The literature research retrieved 29 observational studies in an intensive care unit (ICU) setting, four observational studies in paediatric ICUs and nine observational studies in a non-ICU-setting. Since 2003, nine randomized controlled trials (RCTs) on vitamin D supplementation in critically ill adults have been carried out in Austria, Belgium, Australia and the USA. The number of participants varied from 25 to 475 (716 in total), vitamin D was administered through different routes (intramuscular, intravenous, per os) either as cholecalciferol (native vitamin D3) or calcitriol (active vitamin D). The odds ratio in these RCTs for mortality was calculated between 0.69 and 1.17 (0.70 in total).

Discussion and Conclusion:

Vitamin D deficiency in critically ill patients is very common and associated with a poor outcome. Previous studies have shown promising data about a potential benefit of high-dose vitamin D substitution in this vulnerable group. However, the studies and results are heterogeneous, and therefore insufficient to prove a causal relation. Large phase III interventional trials are necessary to confirm the assumed beneficial effects of vitamin D substitution in critical illness.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	IV
INHALTSVERZEICHNIS	V
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	IX
1 EINLEITUNG	1
1.1 GRUNDLAGEN ZU VITAMIN D	1
1.1.1 CHEMISCHE STRUKTUR	1
1.1.1.1 Nomenklatur	2
1.1.2 QUELLEN	2
1.1.2.1 Synthese im Körper	2
1.1.2.2 Nahrung	3
1.1.3 STOFFWECHSEL	3
1.1.3.1 Aktivierung	3
1.1.3.2 Transport	4
1.1.3.3 Inaktivierung	4
1.1.3.4 Ausscheidung	5
1.1.4 PHYSIOLOGIE	6
1.1.4.1 Der Vitamin D-Rezeptor	6
1.1.4.2 Der Kalziumhaushalt	6
1.1.4.3 Rolle von Vitamin D im Kalziumhaushalt	7
1.2 VITAMIN D-MANGEL ALLGEMEIN	10
1.2.1 DEFINITION	10
1.2.2 PRÄVALENZ UND RISIKOFAKTOREN	11
1.2.3 URSACHEN	12
1.3 VITAMIN D-SUPPLEMENTIERUNG	13
1.3.1 SUBSTITUTION VON VITAMIN D ₂ VS. VITAMIN D ₃	13
1.3.2 PRÄVENTION	13
1.3.3 RICHTLINIEN, EMPFEHLUNGEN	14

1.3.4	HOCHDOSIERTE VITAMIN D-SUPPLEMENTIERUNG	15
1.3.5	NEBENWIRKUNGEN, VITAMIN D-INTOXIKATION	16
1.4	VITAMIN D UND INTENSIVSTATION	18
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	20
3	<u>ERGEBNISSE – VITAMIN D-MANGEL BEI KRITISCH KRANKEN</u>	21
3.1	PRÄVALENZ	21
3.2	AUSWIRKUNGEN EINES VITAMIN D MANGELS	22
3.2.1	ICU-BEOBACHTUNGSSTUDIEN	22
3.2.2	ICU-BEOBACHTUNGSSTUDIEN BEI KINDERN	42
3.2.3	RELEVANTE BEOBACHTUNGSSTUDIEN, NICHT ICU	45
3.2.4	INTERVENTIONSSTUDIEN	51
3.2.4.1	Metaanalysen	58
4	<u>DISKUSSION</u>	60
5	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	62

Glossar und Abkürzungen

ALI	acute lung injury
ARDS	acute respiratory distress syndrome
APACHE	acute physiology and chronic health evaluation
AUC	area under the curve
BMI	body mass index
CAP	community-acquired pneumonia
CI	confidence interval
CRP	C-reaktives Protein
DBP	D-binding-protein
FGF	fibroblast growth factor
HABSI	hospital-acquired blood stream infection
hCAP	humane cationic antimicrobial protein
HR	hazard ratio
ICD	international classification of diseases
ICU	intensive care unit
IL	Interleukin
IQR	interquartile range
IU	international units
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
OR	odds ratio
PTH	Parathormon
PSI	pneumonia severity index
RR	rate ratio
SAPS	simplified acute physiology score
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SOFA	sequential organ failure assessment
TNF	Tumornekrosefaktor
VDR	Vitamin D-Rezeptor
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur von Cholecalciferol:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cholecalciferol,_simpler_structure.png

Abbildung 2: Struktur der Steroide:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Trimethyl_steroid-nomenclature.svg

Abbildung 3: Synthese und Metabolismus

reproduziert mit Erlaubnis von (4), Copyright Massachusetts Medical Society

Abbildung 4: Vitamin D-Mangel bei IntensivpatientInnen
aus (50) mit Erlaubnis von Springer

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nomenklatur von Vitamin D-Vorstufen und Metaboliten, modifiziert nach (3).....	2
Tabelle 2: VDR exprimierende Gewebe und Zellen, modifiziert nach (20).....	8
Tabelle 3: Klassifizierung des 25(OH)D-Status	10
Tabelle 4: Ursachen eines Vitamin D-Mangels, modifiziert nach (4)	12
Tabelle 5: Empfohlene Vitamin D-Zufuhr, modifiziert nach (10)	14
Tabelle 6: Symptome einer Vitamin D-Intoxikation nach (3).....	16
Tabelle 7: modifiziert nach (57)	21
Tabelle 8: ICU-Beobachtungsstudien, chronologisch geordnet.....	24
Tabelle 9: ICU-Beobachtungsstudien bei Kindern.....	42
Tabelle 10: Beobachtungsstudien, nicht ICU	45
Tabelle 11: ICU-Interventionsstudien	51

1 Einleitung

In den letzten Jahrzehnten wurden immer mehr Wirkungen von Vitamin D und dessen Mangel auf den gesamten Körper bekannt, was dazu führte, dass dem Hormon erneut große Aufmerksamkeit seitens der Wissenschaft zuteil wurde. Bei gesunden Personen ist ein Vitamin D-Mangel sehr häufig, bei Kritisch Kranken mit lebensbedrohlichen Erkrankungen erreichen die Zahlen zur Prävalenz bis zu 100 Prozent. Diverse Studien liefern vielversprechende, jedoch unzulängliche Daten zum potentiellen Benefit einer hochdosierten Vitamin-D-Substitution in diesem vulnerablen Kollektiv, das ca. 1% aller hospitalisierten PatientInnen darstellt, jedoch aufgrund der Intensität und Dauer der Betreuung ein Vielfaches der Kosten benötigt. Diese Literaturarbeit soll einen Überblick über das Gebiet des Vitamin D-Mangels bei Kritisch Kranken geben.

1.1 Grundlagen zu Vitamin D

1.1.1 Chemische Struktur

Bei Vitamin D, das erstmals im frühen 20. Jahrhundert als Vitamin identifiziert wurde, handelt es sich streng genommen um ein Prohormon. Der Begriff Vitamin D umfasst eine Gruppe fettlöslicher Secosterole, diese basieren auf einer Steroid-Struktur. Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und Vitamin D₃ (Cholecalciferol) sind die beiden wichtigsten Formen. (1, 2) Vitamin D₂, ein Molekül aus 28 Kohlenstoffatomen, leitet sich von Ergosterol ab, Vitamin D₃, ein Molekül aus 27 Kohlenstoffatomen, von Cholesterin. (3)

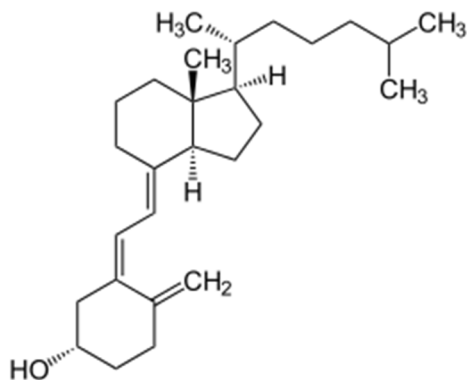


Abbildung 1: Struktur von Cholecalciferol

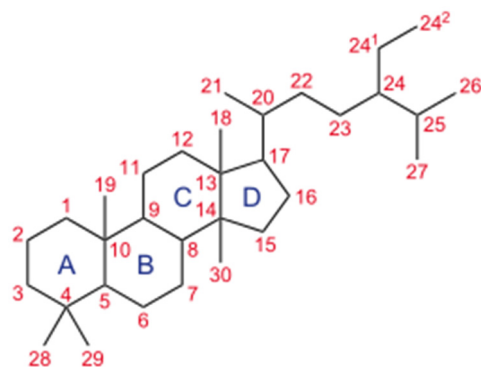


Abbildung 2: Struktur der Steroide

1.1.1.1 Nomenklatur

Allgemeine Bezeichnung	Klinische Bezeichnung	Abkürzung	Kommentar
7-Dehydrocholesterin	Provitamin D ₃	7DHC	Lipid in Zellmembranen
Cholecalciferol	Vitamin D ₃	D ₃	Synthetisiert in der Haut oder Nahrungsmitteln
Ergocalciferol	Vitamin D ₂	D ₂	Aufnahme mit der Nahrung, wie Vitamin D ₃ Vorstufe von aktivem Vitamin D
Calcidiol	25-Hydroxyvitamin D	25(OH)D	Spiegelt Vitamin D-Status am besten wider
Calcitriol	1,25-Dihydroxyvitamin D	1,25(OH) ₂ D	Aktive Form von Vitamin D, unter Kontrolle von PTH/FGF23

Tabelle 1: Nomenklatur von Vitamin D-Vorstufen und Metaboliten, modifiziert nach (3)

1.1.2 Quellen

Menschen können Vitamin D über die Nahrung aufnehmen, ein weitaus bedeutenderer Anteil wird jedoch im Körper endogen unter UVB-Licht synthetisiert. (4)

1.1.2.1 Synthese im Körper

Die Vitamin D-Synthese im Körper findet in mehreren Schritten statt. Im ersten Schritt wird in der Leber aus Cholesterin durch das Enzym Cholesterin-Dehydrogenase 7-Dehydrocholesterin hergestellt, welches in die Haut transportiert wird. Wird die Haut UVB-Licht ausgesetzt, dringen Photonen mit einer Wellenlänge zwischen 290 und 315 nm in die Epidermis und Dermis ein, wo sie von 7-Dehydrocholesterin absorbiert werden. Diese Absorption führt dazu, dass sich der B-Ring des Dehydrocholesterins öffnet, wodurch Prävitamin D₃ entsteht. Dieses ist sehr instabil und isomerisiert durch Neuordnung der Doppelbindungen rasch zu Vitamin D₃. Das so entstandene Cholecalciferol tritt in den Extrazellulärraum über und gelangt, gebunden an das Vitamin D-bindende Protein (DBP), in das dermale Kapillarbett. (5, 6)

Die Effizienz der Vitamin D-Synthese ist abhängig von der Anzahl der UVB Photonen, die in die Haut eindringen. Ein höherer Gehalt an Melanin in der Haut, sowie das Auftragen von Sonnencreme kann die Vitamin D-Synthese um mehr als 90% verringern. (7, 8) Eine Änderung des Zenitwinkels der Sonne durch Veränderung im Breitengrad, Jahres- oder Tageszeit übt starken Einfluss auf die Synthese von Vitamin D in der Haut aus. In den Wintermonaten erreicht die

endogene Vitamin D-Synthese einen Tiefpunkt, da durch einen schrägeren Einfallswinkel des Sonnenlichts durch die Ozonschicht weniger UVB-Strahlung die Erdoberfläche erreicht. (9, 10) Überschüssiges kutanes Vitamin D₃ wird inaktiviert, wodurch eine Vitamin D-Intoxikation durch exzessive UVB-Strahlung verhindert wird. (4, 11)

1.1.2.2 Nahrung

Da es nur wenige Nahrungsmittel mit bedeutsamem Vitamin D-Gehalt gibt, hat die Aufnahme von Vitamin D gegenüber der endogenen Synthese nur eine untergeordnete Bedeutung. Zu den alimentären Quellen gehören besonders fettreicher Fisch wie Lachs, Makrelen oder Sardinen, außerdem Fischöle, Eigelb und Shiitake-Pilze. In den USA und anderen Ländern werden zudem bestimmte Nahrungsmittel (z.B. Milch, Orangensaft, Joghurt, Margarine) mit Vitamin D angereichert. In Deutschland wird das generelle Anreichern von Lebensmitteln sehr restriktiv gehandhabt und nur durch Ausnahmeregelungen erlaubt. Bis 2011 wurden 11 solcher Ausnahmegenehmigungen für Vitamin D erteilt (für 2 Frischkäseprodukte, 2 Streichfette, 2 Speiseöle, ein Joghurt, eine Frucht-Frischkäsezubereitung, eine Margarine, eine Pflanzencreme und eine flüssige Pflanzenfettzubereitung). Die tägliche mittlere Vitamin D-Zufuhr liegt bei Männern bei 116 IU (2,9 µg) und bei Frauen bei 88 IU (2,2 µg), die empfohlene Tageszufuhr für Erwachsene liegt jedoch bei 600-800IU/Tag. (12)

Über die Nahrung aufgenommenes Vitamin D₂ und Vitamin D₃ wird in Chylomikronen eingebaut, über das Lymphsystem zum linken Venenwinkel transportiert und gelangt von dort in den Blutkreislauf.(4, 6, 13, 14)

1.1.3 Stoffwechsel

1.1.3.1 Aktivierung

Inaktives Vitamin D aus der Haut und Nahrung wird in zwei obligaten Hydroxylierungsschritten zum aktiven Vitamin D, dem 1,25-Hydroxyvitamin D modifiziert. Der erste erfolgt in der Leber zu 25-Hydroxyvitamin D (Calcidiol), welches gebunden an DBP (Vitamin D bindendes Protein) in die Zirkulation gelangt. 25(OH)D macht mit einer Halbwertszeit von zwei Wochen den Großteil des zirkulierenden Vitamin D aus. Der Komplex aus 25(OH)D gebunden an DBP bindet an Megalin an der Plasmamembran von renalen Tubuluszellen und wird in

die Zelle internalisiert. In der Zelle wird 25-Hydroxyvitamin D durch das Enzym 25-Hydroxyvitamin D-1 α -Hydroxylase (CYP27B1) zu seiner biologisch aktiven Form, 1,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol), metabolisiert. Diese aktive Form von Vitamin D, die teilweise auch „Vitamin D-Hormon“ genannt wird, ist für die Aufrechterhaltung der Kalzium- und Phosphathomöostase verantwortlich. Der letzte Schritt, die renale Produktion von 1,25-Dihydroxyvitamin D wird streng durch den Plasma-Parathormon-Spiegel geregelt. Hohe Kalzium- und Phosphatspiegel, sowie hohe Werte an FGF-23 (Fibroblast growth factor 23) im Blut hemmen durch negative Rückkoppelung ebenfalls diesen Schritt. (4-6, 15)

1.1.3.2 Transport

Vitamin D-Metaboliten sind lipophile Moleküle, die schlecht wasserlöslich sind und somit in der Zirkulation an Plasmaproteine gebunden transportiert werden. Das wichtigste dieser Trägerproteine ist das Vitamin D bindende Protein (DBP). Die Plasma-Konzentration von DBP ist in etwa 20mal höher als die aller Vitamin D-Metaboliten zusammen. 99% des zirkulierenden Vitamin D sind an Proteine gebunden, hauptsächlich an DBP, aber auch an Albumin und Lipoproteine. Durch diese Bindung wird die Pharmakokinetik von Vitamin D maßgeblich beeinflusst. An DBP gebundenes Vitamin D ist weniger anfällig für einen hepatischen Abbau mit folgender biliärer Ausscheidung, wodurch eine längere Halbwertszeit resultiert. Auch bei einer Änderung der DBP-Spiegel bleibt die Konzentration des freien 1,25(OH)₂D₃ konstant, ein Beispiel für die engmaschige Selbstregulation des Vitamin D-Metabolismus. (16)

1.1.3.3 Inaktivierung

Aufgrund der hohen Potenz von 1,25(OH)₂D₃ die Konzentration von Kalzium und Phosphat im Serum zu steigern, wird ein Mechanismus benötigt, seine Aktivität zu verringern. Alle Zielzellen verfügen deshalb über die 1,25(OH)₂D₃-induzierbare Vitamin D 24-Hydroxylase, durch welche eine Reihe von Oxidationen an den Kohlenstoffatomen 23 und 24 katalysiert werden, was zur Spaltung der Seitenketten und Inaktivierung führt. (16)

1.1.3.4 Ausscheidung

Die Ausscheidung von Calcitriol erfolgt hauptsächlich biliär, wobei ein großer Prozentsatz in den enterohepatischen Kreislauf und somit zurück in den Körper gelangt. Die Halbwertszeit des Calcitriol beträgt etwa drei bis fünf Stunden. (6)

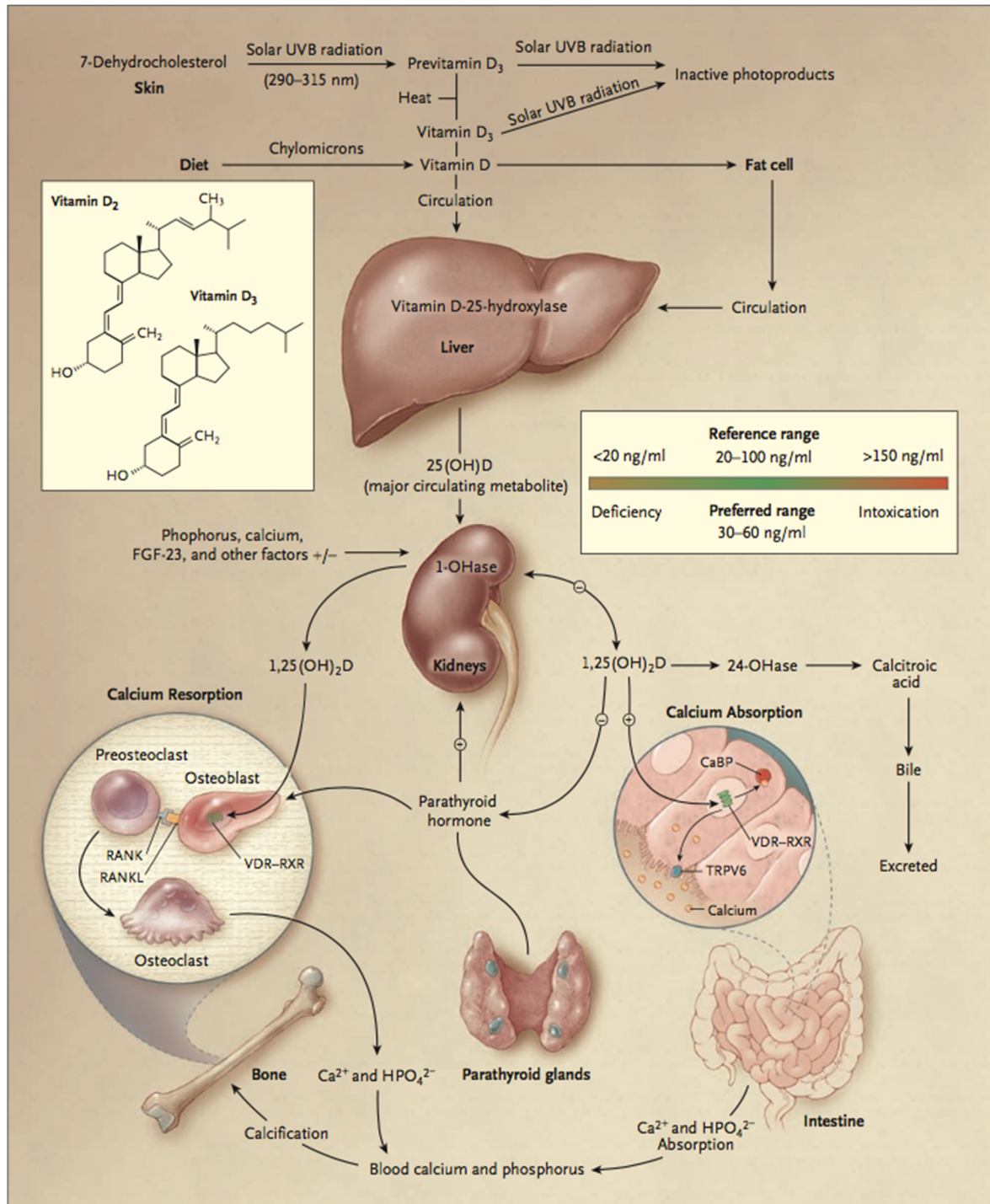


Abbildung 3: Synthese und Metabolismus, reproduziert mit Erlaubnis von (4), Copyright Massachusetts Medical Society

1.1.4 Physiologie

1.1.4.1 Der Vitamin D-Rezeptor

Die biologische Wirkung der aktiven Form von Vitamin D₃ wird durch den nuklearen Vitamin D-Rezeptor (VDR) vermittelt. VDR ist ein liganden-abhängiger Transkriptionsfaktor, der traditionellerweise mit der Regulation des Kalzium- und Phosphathaushaltes und des Knochenstoffwechsels in Zusammenhang gebracht wird. Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass Vitamin D auch an der Regulation einer Vielzahl von anderen Prozessen, wie etwa Zellproliferation, Differenzierung und Immunmodulation beteiligt ist. (17) Die Affinität von VDR gegenüber 1,25(OH)₂D₃ ist etwa hundertmal höher als zu 25(OH)D. (16)

1.1.4.2 Der Kalziumhaushalt

Um die Wirkung von Vitamin D auf den Kalziumhaushalt zu beschreiben, muss zuerst ein kurzer Überblick über diesen gegeben werden.

Da Kalzium für viele Prozesse im Körper ein essentieller Faktor ist, ist die genaue Regulation der intra- und extrazellulären Konzentration sehr bedeutsam. Dafür ist ein Zusammenspiel von aktivem **Vitamin D (Calcitriol)**, **Parathormon** und **Calcitonin** erforderlich. Diese Hormone werden wiederum über den Kalziumspiegel im Blut reguliert und stehen nicht in Beziehung zu Hypothalamus oder Hypophyse.

Eine besonders wichtige Rolle im Kalziumhaushalt spielt der Auf- und Abbau von Knochensubstanz mittels Osteoblasten und Osteoklasten.

Parathormon, das Peptidhormon der Nebenschilddrüsen, verhindert ein Absinken des Kalziumspiegels im Blut direkt durch kurzfristige Gegenmaßnahmen. Gegenläufig dazu führt es zu einem Absinken der Phosphatkonzentration. Durch Parathormon werden am Knochen Osteoklasten aktiviert, in der Niere werden Kalziumausscheidung und Phosphatresorption vermindert und im Darm wird die Resorption von Kalzium gesteigert. Zusätzlich wird die Aktivität der 1 α -Hydroxylase erhöht, wodurch durch Parathormon auch die Vitamin D-Produktion stimuliert wird.

Calcitonin, ein Proteohormon aus den C-Zellen der Schilddrüse, wird bei hohem Kalziumspiegel ausgeschüttet und senkt sowohl die Kalzium- als auch die Phosphatkonzentration im Blut. Durch Hemmung der Osteoklasten kommt es zu vermehrter Mineralisierung des Knochens. Kalzium- und Phosphatausscheidung

in der Niere werden gesteigert, bei Menschen scheint es jedoch eher von untergeordneter Bedeutung zu sein. (2, 6)

1.1.4.3 Rolle von Vitamin D im Kalziumhaushalt

Niere: Calcitriol bewirkt in der Niere eine erhöhte Reabsorption von Kalzium und beschleunigt den Parathormon-abhängigen Kalziumtransport in den distalen Tubulus, der Lokalisation mit dem höchsten VDR-Gehalt. Dadurch wird die renale Kalziumexkretion geregelt. Weiters wird durch Calcitriol die Expression von Calbindin gesteigert, welches für die Kalziumresorption im Darm benötigt wird. Durch Inhibition der 1- α -Hydroxylase, Stimulation der 24-Hydroxylase und der Fähigkeit, die Megalinexpression im proximalen Tubulus zu induzieren, ist Calcitriol in der Niere für die Aufrechterhaltung der eigenen Homöostase verantwortlich. (16)

Darm: Vitamin D ist essentiell für eine effiziente Kalzium- und Phosphatabsorption im Dünndarm. In den Mukosazellen führt Calcitriol zur Öffnung von Ca^{2+} -Kanälen in der intestinalen Bürstensaummembran. Dadurch können Ca^{2+} -Ionen in die Zellen strömen, wo sie an Calbindin gebunden und in diesem biologisch inaktiven Zustand an die basolaterale Membran gebracht werden. Mittels $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter gelangen die Ca^{2+} -Ionen von dort ins Blut. Die dadurch erhöhte Konzentration an frei zirkulierenden Ca^{2+} -Ionen hemmt die Sekretion von Parathormon. Calcitriol stimuliert außerdem die Expression des Na-Pi-Cotransporters und erhöht somit den aktiven Phosphat-Transport. (16, 18)

Knochen: Knochengewebe ist dynamisch und ständigen Auf- und Abbauprozessen ausgesetzt. Eine der Hauptaufgaben von Vitamin D ist die Stimulation von Osteoblasten und somit Mineralisierung und Aufbau des Knochens. (6, 16, 18)

Die klassischen Auswirkungen von Vitamin D werden durch die typischen Krankheitsbilder, die ein Vitamin D-Mangel verursacht, verdeutlicht. Sowohl Osteomalazie als auch Rachitis basieren auf einer gestörten Mineralisierung der Knochenmatrix. Rachitis tritt auf, solange das Skelett noch im Wachstum ist, wobei sowohl der Knochen als auch die Wachstumsfuge befallen werden. Hierbei kommt es zu Skelettverformungen, Frakturanfälligkeit, Muskelschwäche und Wachstumsstörungen. Das Krankheitsbild der Osteomalazie hingegen tritt bei gestörter Mineralisierung von Spongiosa und Kompakta des erwachsenen Skeletts

auf. Klinisch manifestiert sich die Krankheit mit Knochenschmerzen und Muskelschwäche mit Gangstörungen, in schweren Fällen auch mit Knochenverformungen. (19)

Nicht-klassische Wirkungen von Vitamin D

Als "Nicht klassisch" werden jene Wirkungen von Vitamin D bezeichnet, die nicht an der Regulation des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels beteiligt sind.

Um die weit verbreitete Präsenz des Vitamin D-Rezeptors zu verdeutlichen, sind in Tabelle 2 die wichtigsten der bereits bekannten VDR-exprimierenden Zell- und Gewebetypen aufgelistet.

Gewebetypen und Zellen mit zytosolischen/membrangebundenen VDR	
Intestinale Zellen	Prostata
Hepatozyten	Ovar
Endokrine Zellen des Magens	Plazenta
Inselzellen des Pankreas	Epidermis
Chondrozyten	Endothelzellen der Aorta
Fibroblasten	Zirkulierende Monozyten
Osteoblasten	Transformierte B-Lymphozyten
Myozyten	Aktivierte T-Lymphozyten

Tabelle 2: VDR exprimierende Gewebe und Zellen, modifiziert nach (20)

Als besonders bedeutend kann hier die Rolle des VDR bei Zellproliferation, Differenzierung und Immunmodulation angesehen werden. Vitamin D-responsive Gene können durch VDR auf unterschiedlichen Wegen moduliert werden, wodurch die Genexpression positiv oder negativ beeinflusst wird. So wird unter anderem die Expression verschiedener Zytokine gehemmt, die inflammatorische oder hyperproliferative Effekte haben, wie beispielsweise Interleukin 2 (IL-2), Interleukin 12 (IL-12), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ) und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulierender Faktor (GM-CSF). (21)

Vitamin D hat potente modulatorische Effekte auf Zellen des Immunsystems, sowohl der angeborenen als auch der erworbenen Abwehr. Vitamin D-Mangel beeinträchtigt vor allem die T-Zell vermittelte Immunabwehr, ein Überschuss an Vitamin D unterdrückt jedoch bestimmte Aspekte des Immunsystems. Diese Effekte wurden in verschiedenen Autoimmunerkrankungs-Modellen bestätigt, so wurde bereits über Zusammenhänge zwischen Vitamin D-Status und

Erkrankungen wie Multipler Sklerose, Diabetes mellitus Typ 1, Rheumatoider Arthritis, Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Systemischem Lupus Erythematoses berichtet. (17, 21)

Die immunmodulatorische Komponente von Vitamin D zeigt außerdem vielversprechende Wirkungen bei TransplantatempfängerInnen. 1,25-(OH)₂D₃ und dessen Analoga wurden entweder als alleiniger Wirkstoff oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, wie Cyclosporin, in experimentellen Modellen getestet. Die Behandlung mit Vitamin D₃ führte zu einer verringerten Transplantatabstoßung. (22)

In einem 2017 von *Martineau et al.* veröffentlichten systematischen Review mit Metaanalyse individueller Daten von 10.933 PatientInnen konnte ein klarer Benefit einer Vitamin D-Supplementation als wirksame Präventionsmaßnahme gegen akute Atemwegsinfektionen gezeigt werden, besonders bei PatientInnen, die einen schweren Vitamin D Mangel haben und deren Ausgangswerte unter 25 nmol/l liegen. Individuelle Daten aus 25 randomisiert kontrollierten Studien flossen in diese Analyse ein. (23)

Diverse Studien der letzten Jahre stärken die Vermutungen, dass ein niedriger Vitamin D-Status mit einem erhöhten Malignomrisiko einhergeht. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2009 unterstützt die Theorie, dass die Serumkonzentration von Vitamin D in inversem Zusammenhang mit dem Auftreten von Kolorektalkarzinomen steht (24). Eine weitere Metaanalyse zeigte eine 51% niedrigere Inzidenz an Kolorektalkarzinomen in der Quintile mit dem höchsten Serum-25(OH)D₃ (82 nmol/l), als in der niedrigsten Quintile (30 nmol/l). (25) Die Assoziation zwischen Brustkrebsrisiko und 25(OH)D₃-Status wurde sowohl in den Vereinigten Staaten als auch in Europa untersucht. Eine britische Studie kam zu dem Ergebnis, dass Frauen, deren 25(OH)D₃-Konzentration < 50 nmol/l betrug, verglichen mit Frauen mit Konzentrationen von über 50 nmol/l, eine OR von 3,54 hatten, an Brustkrebs zu erkranken. (26) Andere epidemiologische Studien wiederum fanden keinen inversen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und Brustkrebsinzidenz. Die Assoziation zwischen Vitamin D-Status und Prostatakrebs ist ebenfalls weniger klar als für Kolorektalkarzinome.

Die Vielfalt der durch diese Studien identifizierten Zielgene reflektiert den pleiotropen Effekt von Vitamin D in verschiedenen zellulären Prozessen wie Apoptose, Zelladhäsion und oxidativem Stress. Das Vorhandensein des VDR in

Tumoren gemeinsam mit dem wachstumsregulierenden Effekt von Vitamin D bringt Hoffnung auf neue Möglichkeiten in der Prävention und Behandlung von Krebs. (27)

In einem 2014 publizierten Cochrane Review zu Vitamin D-Substitution zur Krebsprävention wurde zwar keine Reduktion der Malignom-Inzidenz durch Vitamin D-Substitution festgestellt, jedoch wurde ein signifikanter Rückgang der Gesamtmortalität und der krebisbedingten Mortalität (RR 0.88) bei den mit Vitamin D behandelten PatientInnen verzeichnet. (28)

1.2 Vitamin D-Mangel allgemein

1.2.1 Definition

Definitionen für normale Vitamin D-Blutspiegel sind nicht einheitlich geregelt, somit existiert zum jetzigen Zeitpunkt auch keine allgemein anerkannte Definition der Vitamin D-Defizienz. (4) Die Endocrine Society verweist jedoch in ihren klinischen Guidelines auf eine Publikation von *Holick et al.* aus dem Jahr 2012, in der Empfehlungen zur Vitamin D-Bestimmung und Definition gegeben werden. Es wird empfohlen, zur Bestimmung des Vitamin D-Spiegels das im Serum zirkulierende 25-Hydroxyvitamin D heranzuziehen, da es mit einer Halbwertszeit von etwa zwei Wochen die Vitamin D-Reserven am besten repräsentiert. Zur Bestimmung des 1,25-Dihydroxyvitamin D wird nur in Ausnahmefällen geraten, wie etwa zur Kontrolle bestimmter Störungen im Vitamin D- und Phosphatmetabolismus.

25(OH)D-Spiegel	Bezeichnung
< 20 ng/mL	Mangel
21 – 29 ng/mL	Insuffizienz
30 – 100 ng/mL	Suffizienz

Tabelle 3: Klassifizierung des 25(OH)D-Status

Diese Normwerte basieren auf der Beobachtung, dass die intestinale Kalziumabsorption bei Werten über 32 ng/ml ihr Maximum erreicht (bei postmenopausalen Frauen) und die PTH-Konzentration ab Werten über 30 ng/ml kontinuierlich abnimmt. Eine Vitamin D-Intoxikation tritt üblicherweise nicht bei 25(OH)D-Konzentrationen von unter 150 ng/ml (375 nmol/l, Umrechnungsfaktor 2.5) auf. (10, 29) Abhängig von Jahreszeit, Geschlecht, Alter und Ethnizität unterliegen jedoch auch die 25(OH)D-Spiegel der gesunden Bevölkerung

gewissen Schwankungen, welche in dieser Definition nicht berücksichtigt werden. (30)

1.2.2 Prävalenz und Risikofaktoren

Anhand dieser Definitionen wird davon ausgegangen, dass weltweit über eine Milliarde Menschen zu niedrige Vitamin D-Spiegel haben. Mehrere Studien zeigen, dass 40 bis 100% der älteren Bevölkerung in Europa und den USA an einer Vitamin D-Defizienz leiden. Mehr als die Hälfte postmenopausaler Frauen, die Osteoporosemedikation einnehmen, haben Werte unter 30 ng/ml. (4)

Kinder und junge Erwachsene haben ebenfalls ein hohes Risiko für einen Mangel an Vitamin D. Studien an Jugendlichen in Boston und Maine zeigten, dass auch in dieser Altersgruppe knapp die Hälfte zu niedrige Vitamin D-Spiegel hatten. (31, 32)

Nach dem Winter wurde in einem Krankenhaus in Boston eine Studie durchgeführt mit dem Ergebnis, dass 32% der gesunden StudentInnen, jungen Ärzte und Ärztinnen 25(OH)D-Werte unter 20 ng/ml hatten, obwohl diese durchschnittlich täglich ein Glas Milch und eine Multivitamin-tablette zu sich nahmen und mindestens einmal wöchentlich Lachs aßen. (33)

Auch die Tatsache, dass in vielen Ländern sehr wenige Nahrungsmittel mit Vitamin D angereichert werden, trägt zum Risiko für einen Vitamin D-Mangel bei.

Dunkelhäutige Menschen, sowie schwangere und stillende Frauen sind trotz zusätzlicher Einnahme von Vitamin D besonders gefährdet, einen Mangel zu entwickeln. (4, 10)

Cashman et al publizierten 2016 eine Studie, bei der Daten von über 55.000 PatientInnen (Kinder, Jugendliche, Erwachsene, ältere Erwachsene) aus 14 verschiedenen europäischen Studien standardisiert und analysiert wurden. Gesamt hatten 13% der untersuchten Individuen (ungeachtet von Altersgruppe, Ethnizität und geographischer Breite) im Jahresdurchschnitt Serumkonzentrationen unter 30 nmol/L (also einen schweren Vitamin D Mangel). Von Oktober bis März lag dieser Anteil bei 17.7%, von April bis November bei 8.3%. 40.4% lagen unter der alternativen Definition der Vitamin D-Defizienz von <50 nmol/L. Dunkelhäutige ethnische Subgruppen wiesen eine vielfach (3 bis 71-fach) höhere Prävalenz von Serum-Vitamin D unter 30 nmol/L auf. (30)

1.2.3 Ursachen

Ursachen für einen Vitamin D-Mangel sind vielfältig. Zu den wichtigsten Faktoren zählen verminderte Synthese in der Haut, verringerte Absorption und erworbene oder angeborene Erkrankungen des Vitamin D-Metabolismus. (4)

Verminderte Synthese in der Haut
Sonnenschutzmittel Hautpigmentierung Jahreszeit, Breitengrad Altersbedingte Reduktion von 7-Dehydrocholesterin in der Haut Hauttransplantation nach Verbrennung
Verringerte Bioverfügbarkeit
Malabsorption Fettleibigkeit
Gesteigerter Katabolismus
Antiepileptika Glukokortikoide HAART (AIDS-Behandlung)
Stillen
Verminderte Synthese von 25(OH)D
Leberversagen Chronisches Nierenversagen
Erhöhter renaler Verlust von 25(OH)D
Nephrotisches Syndrom
Sonstige erworbene Erkrankungen
Tumorinduzierte Osteomalazie Primärer Hyperparathyreoidismus Granulomatöse Erkrankungen (Sarkoidose, Tbc...) Hyperthyreose

Tabelle 4: Ursachen eines Vitamin D-Mangels, modifiziert nach (4)

1.3 Vitamin D-Supplementierung

1.3.1 Substitution von Vitamin D₂ vs. Vitamin D₃

Die Frage, ob sich Ergocalciferol (Vitamin D₂) oder Cholecalciferol (Vitamin D₃) besser für die Substitutionstherapie eignet, ist nach wie vor nicht vollständig geklärt.

Mehrere Studien kommen jedoch zu dem Ergebnis, dass Vitamin D₃ potentere und längere Auswirkungen auf den 25(OH)D-Spiegel hat. Bereits 1998 zeigte eine Studie an 72 PatientInnen eine 1,7-fach höhere Wirkungskraft von Vitamin D₃. Die StudienteilnehmerInnen nahmen zwei Wochen lang täglich 260 nmol Vitamin D₂ oder Vitamin D₃ zu sich. (34) *Armas et al.* kamen 2004 zu dem Ergebnis, dass die Administration einer Einzeldosis von 50.000 IU der beiden Calciferole initial ähnliche Anstiege der Werte bewirkten. Während bei Behandlung mit Vitamin D₃ die 25(OH)D-Spiegel bis zum 14. Tag weiter anstiegen, fielen diese jedoch bei der Behandlung mit Vitamin D₂ wieder rapide ab. (35) Eine Studie von *Heaney et al.* 2011 schreibt Vitamin D₃ eine 87% höhere Potenz zu als äquimolarem D₂ und empfiehlt es daher primär zur Behandlung eines Vitamin D-Mangels. Bei dieser Studie wurden 33 gesunden Erwachsenen 12 Wochen lang wöchentlich 50.000 IU Vitamin D₂ beziehungsweise D₃ verabreicht. (36)

Zu anderen Ergebnissen kamen *Holick et al.* 2008 und *Thacher et al.* 2011. In beiden Arbeiten wurde beschrieben, dass Vitamin D₂ ebenso effektiv in der Steigerung und Aufrechterhaltung des 25(OH)D-Spiegels ist wie Vitamin D₃. Während *Holick et al.* die Studie an gesunden Erwachsenen verschiedener Ethnizitäten durchführte, untersuchten *Thacher et al.* den Vitamin D-Metabolismus nigerianischer Kinder mit Rachitis. (37, 38) In Europa ist aktuell eher die Verwendung von Vitamin D₃ üblich, während in den USA vorwiegend Vitamin D₂ eingesetzt wird.

1.3.2 Prävention

Es wird geschätzt, dass eine alimentäre Vitamin D-Substitution in der Allgemeinbevölkerung in etwa 98% der Fälle einem Vitamin D-Mangel vorbeugt. (13)

Im Moment gibt es verschiedene Richtlinien zur präventiven Vitamin D-Supplementation. Die Empfehlungen des Institute of Medicine (für die

Allgemeinbevölkerung) und der Endocrine Society (für RisikopatientInnen) sind hier aufgelistet.

Altersgruppe	IOM-Empfehlungen			Endocrine Society Empfehlungen	
	ADB	ETD	HD	Täglicher Bedarf	HD
<i>Säuglinge</i>					
0-6 Monate	400 IU		1000 IU	400-1000 IU	2000 IU
6-12 Monate	400 IU		1500 IU	400-1000 IU	2000 IU
<i>Kinder</i>					
1-3 Jahre	400 IU	600 IU	2500 IU	600-1000 IU	4000 IU
4-8 Jahre	400 IU	600 IU	3000 IU	600-1000 IU	4000 IU
9-18 Jahre	400 IU	600 IU	4000 IU	600-1000 IU	4000 IU
<i>Erwachsene</i>					
19-70 Jahre	400 IU	600 IU	4000 IU	1500-2000 IU	10.000 IU
>70 Jahre	400 IU	800 IU	4000 IU	1500-2000 IU	10.000 IU
<i>Schwangerschaft/Stillzeit</i>					
14-18 Jahre	400 IU	600 IU	4000 IU	600-1000 IU	4000 IU
19-50 Jahre	400 IU	600 IU	4000 IU	1500-2000 IU	10.000 IU

Tabelle 5: Empfohlene Vitamin D-Zufuhr, modifiziert nach (10)

ADB = angenommener Durchschnittsbedarf

ETD = empfohlene Tagesdosis

HD = zulässige tägliche Höchstdosis

IU = international unit, entspricht 0.025 µg

1.3.3 Richtlinien, Empfehlungen

Die Endocrine Society empfiehlt die Behandlung eines Vitamin D-Mangels bei Erwachsenen wie folgt:

Es wird empfohlen, entweder Vitamin D₂ oder Vitamin D₃ zur Behandlung und Prävention eines Vitamin D-Mangels zu verwenden.

Erwachsene sollten bei Vitamin D-Mangel als Loading 50.000 IU einmal wöchentlich für mindestens 8 Wochen oder 6000 IU täglich erhalten, um Blutspiegel von 25(OH)D über 30 ng/mL zu erzielen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 1500 – 2000 IU/d.

Für adipöse PatientInnen, PatientInnen mit Malabsorptionssyndromen oder PatientInnen mit Medikation, die den Vitamin D-Metabolismus beeinflusst, ist eine zwei- bis dreifach höhere Dosis sinnvoll.

Liegt ein primärer Hyperparathyreoidismus oder eine extrarenale Produktion von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vor, sollten $25(\text{OH})\text{D}$ - und Serum-Kalziumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um einer Hyperkalzämie während einer Vitamin D-Therapie vorzubeugen. (10)

Vitamin D-Toxizität wurde beobachtet, wenn tägliche Dosen 10.000 IU überschreiten. Bei Dosierungen von 4000 IU/d für drei Monate und 50.000 IU/Woche für zwei Monate traten keine toxischen Effekte auf. (13)

1.3.4 Hochdosierte Vitamin D-Supplementierung

In den meisten Fällen wird Vitamin D täglich in Form von Tabletten oder Tropfen eingenommen. Aufgrund der Tatsache, dass $25(\text{OH})\text{D}$ eine Halbwertszeit von etwa zwei Wochen hat, scheint eine weniger häufige, dafür jedoch hochdosierte Vitamin D-Substitution eine attraktive Behandlungsmethode, insbesondere initial zum rascheren Ausgleich eines Mangels. (39)

Es gibt bereits mehrere Studien, die die Auswirkungen hochdosierter Vitamin D-Therapien untersuchen und mit niedrigeren Dosierungen vergleichen.

Bacon et al. untersuchten 2009 in einer Studie die Auswirkungen von drei verschiedenen Schemen an Vitamin D_3 -Behandlungen (Initialdosis 500.000 IU, Initialdosis + 50.000 IU monatlich, nur 50.000 IU monatlich) an 63 älteren PatientInnen. Dabei zeigte sich, dass diese Behandlungen rasch und gefahrlos den $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel normalisierten. Durch die seltene Applikation wird eine verbesserte Compliance vermutet. (40) Im selben Jahr wurde im Rahmen einer weiteren Studie 33 PatientInnen mit schwerem Vitamin D-Mangel eine Einzeldosis von 300.000 IU Vitamin D_3 verabreicht. Dadurch normalisierten sich die $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel, nach 6 Monaten lag die durchschnittliche Konzentration immer noch bei 69 nmol/l. (41)

In der 2014 von *Amrein et al.* durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studie an 475 Kritisch Kranken mit Vitamin D-Mangel wurde eine Einzeldosis von 540.000 IU oral verabreicht. Bereits an Tag 3 zeigte sich ein signifikanter Anstieg von $25(\text{OH})\text{D}$, nach einer Woche hatten 50% der behandelten PatientInnen Vitamin D-Konzentrationen über 30 ng/ml erreicht. Die höchsten beobachteten Werte lagen bei 64 ng/ml und somit weit unter der Grenze zur Toxizität bei 150 ng/ml. (39)

1.3.5 Nebenwirkungen, Vitamin D-Intoxikation

Nebenwirkungen einer einmaligen hochdosierten Vitamin D-Supplementation mit Dosierungen bis zu 600.000 IU beinhalten erhöhtes Risiko für Stürze und Frakturen, sowie milde Hyperkalziämie in seltenen Fällen. (42, 43)

Eine Vitamin D-Intoxikation ist äußerst selten, kann jedoch durch versehentliche oder beabsichtigte Einnahme von sehr hohen Dosen an Vitamin D verursacht werden. Dosen über 50.000 IU pro Tag steigern den 25(OH)D-Spiegel auf mehr als 150 ng/ml und werden mit Hyperkalziämie und Hyperphosphatämie assoziiert. Die Einnahme von 10.000 IU Vitamin D₃ pro Tag für bis zu 5 Monate gilt hingegen als unbedenklich. PatientInnen mit chronischen granulomatösen Erkrankungen sind aufgrund der extrarenalen Produktion von 1,25(OH)₂D durch Makrophagen besonders sensibel gegenüber Konzentrationen über 30 ng/ml, wodurch es zu Hyperkalziurie und Hyperkalziämie kommen kann. (4, 44)

Die meisten Symptome einer Vitamin D-Intoxikation lassen sich auf die Hyperkalziämie zurückführen.

Frühsymptome	<ul style="list-style-type: none"> • Inappetenz • Durchfall • Verstopfung 	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit • Erbrechen
Nach Tagen bis Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenschmerzen • Muskelschmerzen • Gelenksschmerzen • Benommenheit • Kopfschmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> • Herzrhythmusstörungen • Nervosität • Juckreiz • Starker Durst • Häufiges Urinieren (besonders nachts)

Tabelle 6: Symptome einer Vitamin D-Intoxikation nach (3)

Bis jetzt existieren drei bedeutende Hypothesen für die Toxizität von Vitamin D:

1. Erhöhte Konzentrationen von 1,25(OH)D führen zu Anstieg von intrazellulären 1,24(OH)D-Konzentrationen. Diese These ist jedoch nicht sehr anerkannt, da viele Studien zeigen, dass Vitamin D-Toxizität mit normalen oder gering erhöhten 1,25(OH)D-Werten assoziiert ist.
2. Erhöhte Einnahme von Vitamin D hebt die Plasmaspiegel von 25(OH)D auf Konzentrationen über die Bindekapazität von DBP an, freies 25(OH)D wiederum hat direkten Einfluss auf die Genexpression, sobald es in Zielzellen eingedrungen ist.

Hohe Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung erhöht lediglich die Konzentration von 25(OH)D. Normale physiologische Vorgänge werden hingegen durch 1,25(OH)D aufgrund dessen hoher Affinität zum VDR dominiert, was es zum einzigen Liganden mit Zugang zur transkriptionellen Signaltransduktion macht. Liegt nun eine Vitamin D-Intoxikation vor, wird die Kapazität des DBP durch die Überladung durch verschiedene Vitamin D-Metabolite beeinträchtigt. Dadurch können andere Metabolite als gewöhnlich in den Zellkern eindringen. Von allen inaktiven Metaboliten hat 25(OH)D die stärkste Affinität zum VDR und könnte somit, wenn es in ausreichenden Konzentrationen vorhanden ist, die Transkription stimulieren.

3. Einnahme von Vitamin D erhöht die Konzentrationen vieler Vitamin D-Metabolite, Vitamin D und 25(OH)D inbegriffen. Diese Konzentrationen übersteigen die Kapazitäten des DBP, was zur Freisetzung von 1,25(OH)D führt, welches wiederum in die Zielzellen eindringt. (3)

Eine erhöhte Sensitivität gegenüber Vitamin D wird oft fälschlicherweise für Vitamin D-Toxizität gehalten. Die häufigste Ursache ist hierbei der primäre Hyperparathyreoidismus. Granulomatöse Erkrankungen, wie Sarkoidose, Tuberkulose und manche Krebsarten können ebenfalls zu einer erhöhten Sensitivität auf Vitamin D führen, da Granulome oder Tumoren exzessive Mengen an Calcitriol produzieren können, was zum Anstieg des Serum-Kalziums führt. (3, 45)

In den 1950er Jahren, zu einer Zeit, in der Milchprodukte stark mit Vitamin D angereichert wurden, traten in Großbritannien gehäuft Fälle von idiopathischer infantiler Hyperkalziämie auf. *Schlingmann et al.* untersuchten 2011 die genetische Grundlage dieses familiär gehäuft auftretenden Phänomens und identifizierten Mutationen des CYP24A1-Gens, das für das Schlüsselenzym des Vitamin D-Abbaus codiert. Das Vorhandensein solcher Mutationen erklärt die erhöhte Sensitivität für Vitamin D bei PatientInnen mit idiopathischer infantiler Hyperkalziämie und ist ein genetischer Risikofaktor für die Entwicklung einer symptomatischen Hyperkalziämie. (46)

1.4 Vitamin D und Intensivstation

Mit zunehmenden Erkenntnissen über die pleiotropen Effekte von Vitamin D wuchs auch das Interesse der Intensivmedizin gegenüber dem Hormon. Seit der ersten Publikation 2009 sind mittlerweile über 40 Publikationen zu dem Thema erschienen. Zahlen zur Prävalenz eines Vitamin D-Mangels bei Kritisch Kranken schwanken, je nach Definition und Region, zwischen 35 (Mangel definiert als <50 nmol/L) und 100% (Mangel <75 nmol/L). (47, 48)

Gründe für diese enorm hohe Prävalenz sind vielfältig. Probleme, die auch in der Normalpopulation zu einer Vitamin D-Defizienz führen, sind bei hospitalisierten PatientInnen mit vielen Komorbiditäten oft noch verstärkt. Zusätzlich zu kritischer Krankheit an sich führen therapeutische Interventionen, wie Operationen, Flüssigkeitsgabe, Extrakorporale Membranoxygenierung, Kardiopulmonale Bypässe und Plasmaaustausch zu einer weiteren Reduktion der Vitamin D-Spiegel. (49) Zudem haben IntensivpatientInnen ein hohes Risiko für Störungen der Vitamin D-Achse aufgrund von Dysfunktionen der Leber, Nebenschilddrüsen oder Nieren, was die Umwandlung von 25(OH)D zum aktiven Hormon hemmt. Dazu kommt, dass IntensivpatientInnen vermutlich einen erhöhten Bedarf an Vitamin D haben. (50, 51)

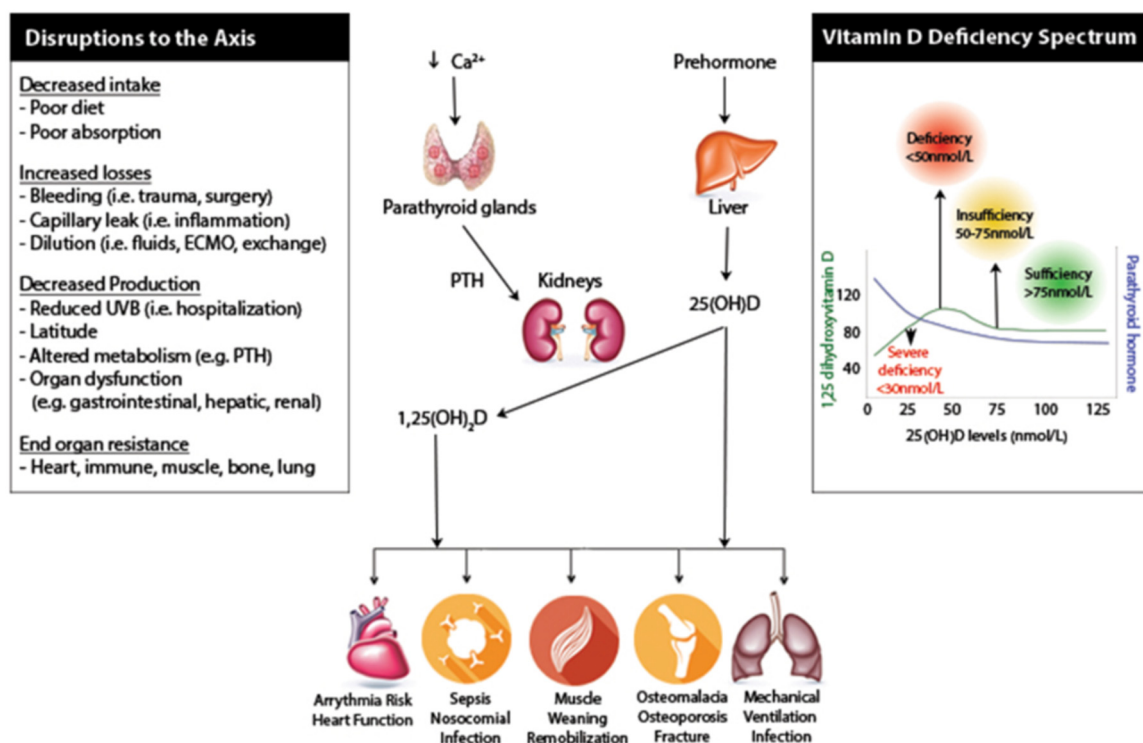


Abbildung 4: Vitamin D-Mangel bei IntensivpatientInnen, aus (50) mit Erlaubnis von Springer

Über die letzten Jahre wurde in einer wachsenden Anzahl von Beobachtungsstudien ein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Defizienz und schweren Krankheitsverläufen, schlechtem Outcome und Mortalität beschrieben. (52, 53)

Die Richtlinien zu Vitamin D-Substitution bei IntensivpatientInnen sehen aktuell keine beziehungsweise nur niedrig dosierte (200-800 IU/Tag) Gabe von Vitamin D vor, was nicht mehr als der empfohlenen minimalen Zufuhr für gesunde Individuen entspricht. (54) Es ist jedoch bekannt, dass es bei solch niedriger Dosierung bis zur Normalisierung der Vitamin D-Werte mehrere Monate dauern kann, bei hospitalisierten PatientInnen normale Spiegel eventuell auch gar nicht erreicht werden können. (39, 55)

Verschiedene Gründe sprechen für eine Vitamin D-Substitution bei Kritisch Kranken, darunter die fundamentale Rolle des Hormons im Kalziummetabolismus, sowie eine Reihe von extraskelettalen Effekten, insbesondere der Einfluss auf angeborene und erworbene Immunabwehr, Entzündungen, Herzversagen und Muskelfunktion. Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Vitamin D-Substitution die Gesamtmortalität senken könnte. (51, 56)

Andererseits wurden bislang keine ausreichend großen Phase-III-Interventionsstudien zum potentiellen Benefit einer Vitamin D-Substitution bei Kritisch Kranken durchgeführt.

2 Material und Methoden

Die benötigten wissenschaftlichen Artikel wurden in erster Linie über die Online-Datenbank PubMed gesucht. Mittels der Fachsystematik MeSH (Medical Subject Headings) wurden mit den Schlagwörtern Vitamin D, Vitamin D Deficiency und ICU relevante Artikel gefunden. Anhand des Abstracts wurde entschieden, welche Artikel zum Thema von Bedeutung waren. Einige Arbeiten wurden auch durch Verweise aus anderen Artikeln gefunden.

Die Arbeiten wurden in folgende Kategorien sortiert:

- ICU-Beobachtungsstudien
- ICU-Beobachtungsstudien bei Kindern
- relevante Beobachtungsstudien ausserhalb der ICU
- Interventionsstudien
- Metaanalysen

Innerhalb der Kategorien wurden die Arbeiten chronologisch sortiert und wichtige Fakten in Übersichtstabellen vergleichend aufgelistet. Zu den Hauptpunkten zählten der Studienort, die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen PatientInnen, Studiendesign, Mortalität und weitere Ergebnisse. Bei Interventionsstudien wurde auch die Art der Intervention beschrieben.

Hauptfragestellung der Literaturrecherche war, inwiefern sich ein Vitamin D-Mangel auf Mortalität und Morbidität bei IntensivpatientInnen auswirkt und ob eine Substitution eine Verbesserung des Outcomes bewirken kann.

3 Ergebnisse – Vitamin D-Mangel bei Kritisch Kranken

3.1 Prävalenz

Dass ein großer Teil kritisch kranker PatientInnen an einem Mangel an Vitamin D leidet, wurde oben bereits erläutert. Zur Veranschaulichung sind in Tabelle 7 Zahlen zur Prävalenz eines Vitamin D-Mangels aus einigen der publizierten Studien, durchgeführt auf fünf Kontinenten, aufgelistet.

AutorInnen	Jahr	Land	N	mittleres 25(OH)D (nmol/L)	Definition Mangel (nmol/L)	Prävalenz Mangel (%)
<i>Nierman et al.</i>	1998	USA	49	30	<40	92%
<i>Jeng et al.</i>	2009	USA	49	41	<75	100%
<i>Lee et al.</i>	2009	Australien	42	41	<60	93%
<i>Lucidarme et al.</i>	2010	Frankreich	134	32	<60	79%
<i>Mata-Granados et al.</i>	2010	Spanien	33	13	<60	97%
<i>McKinney et al.</i>	2011	USA	136	62	<50	38%
<i>Braun et al.</i>	2011	USA	2399	66	<75	85%
<i>Braun et al.</i>	2012	USA	1325	45	<75	86%
<i>Braun et al.</i>	2012	USA	2075	68	<75	63%
<i>Nair et al.</i>	2012	Australien	100	37	<50	78%
<i>Higgins et al.</i>	2012	USA	196	47	<60	82%
<i>Arnson et al.</i>	2012	Israel	130	35	<50	82%
<i>Morandi et al.</i>	2012	USA	120	38	<50	65%
<i>Madden et al.</i>	2012	USA	511	56	<75	71%
<i>McNally et al.</i>	2012	Kanada	326	43	<75	92%
<i>Azim et al.</i>	2012	Indien	158	41	<60	80%
<i>Rippel et al.</i>	2012	Australien	316	57	<50	35%
<i>Matthews et al.</i>	2012	USA	258	37	<100	99%
<i>Alves et al.</i>	2015	Brasilien	51		<75	98%

Tabelle 7: modifiziert nach (57)

3.2 Auswirkungen eines Vitamin D Mangels

Im Zuge der Literaturrecherche wurden 54 zum Thema relevante Arbeiten gefunden.

3.2.1 ICU-Beobachtungsstudien

Studie	Ort	Design	PatientInnen	Mortalität	sonstiges
<i>Jeng 2009</i>	Atlanta, USA	P	24 septische ICU-Pat; 25 nicht septische ICU-Pat; 21 gesunde	nicht untersucht	positive Korrelation zwischen D und systemischen LL-37-Werten
<i>Braun 2011</i>	BWH & MGH Boston, USA	R	2399 ICU-Pat.	OR für 30-Tage-Mortalität bei DM 1.69	erhöhtes OR für positive Blutkulturen
<i>Cecchi 2011</i>	Careggi Teaching Hospital, Florenz, Italien	P	98 septische, 72 Trauma-ICU-Pat.	D nicht assoziiert mit Outcome bei Sepsis/septischem Schock	septische Pat. hatten signifikant niedrigere D-Spiegel
<i>McKinney 2011</i>	Veterans Affairs Facility, USA	R	136 ICU-Pat.	OR Mortalität bei DM 1.81	D-Suffizienz könnte Kosten & Aufenthaltsdauer senken
<i>Venkatram 2011</i>	Bronx Lebanon Hospital Center, NY, USA	R	437 MICU-Pat.	OR Mortalität bei DM 8.7	/
<i>Arnson 2012</i>	Meir Medical Center, Israel	P	130 ICU-Pat.	kürzere Überlebensdauer bei DM	/
<i>Braun 2012</i>	BWH & MGH Boston, USA	R	1325 ICU-Pat.	OR 30-Tage-Mortalität bei DM 1.85	/
<i>Higgins 2012</i>	Kingston General Hospital, Ontario, Kanada	P	196 internistische und chirurgische ICU-Pat.	keine signifikanten Unterschiede in 28-Tage Mortalität	längerer ICU-Aufenthalt, höhere Tendenz zu Organversagen bei DM
<i>Matthews 2012</i>	Grady Memorial Hospital, Atlanta, USA	P	258 chirurgische ICU-Pat.	höhere Mortalität bei DM	längerer ICU-Aufenthalt, höhere Kosten
<i>Flynn 2012</i>	Detroit, USA	P	66 chirurgische ICU-Pat.	Mortalität unbeeinflusst	längerer Krankenhausaufenthalt bei DM

<i>Su</i> 2013	Chinese People's Liberation Army General Hospital, Peking, China	unklar	156 ICU-Pat; 50 gesunde Kontrollen	D kein Prognosefaktor für Mortalität	/
<i>Aygenel</i> 2013	Gazi University Hospital, Ankara, Türkei	P	201 ICU-Pat.	Mortalität höher, DM aber kein unabhängiger Risikofaktor	Unterschiede bei Sepsis, mech. Beatmung, Organdysfunktion
<i>Hu</i> 2013	FAH Guangxi Medical University, Nanning, China	P	216 internistische ICU-Pat.	OR 90-Tage-Mortalität bei DM 3.018	höherer APACHE II-Score, mehr positive Blutkulturen, Multiorganversagen
<i>Nair</i> 2013	St Vincent's Hospital, Sydney, Australien	P	100 ICU-Pat.	keine Zusammenhänge feststellbar	schwerere Erkrankung bei ICU-Aufnahme, weniger krankenhaushfreie Tage
<i>Amrein</i> 2014	LKH Graz, Österreich	R	655 ICU-Pat.	HR Krankenhaus-Mortalität bei DM 2.05	längerer ICU-Aufenthalt
<i>Moromizato</i> 2014	BWH & MGH Boston, USA	R	3386 ICU-Pat.	OR 90-Tage-Mortalität bei DM 1.63	DM vor Aufnahme ist signifikanter Prädiktor für Sepsis
<i>Padhi</i> 2014	Orissa, Indien	R	152 internistische ICU-Pat.	erhöhte Mortalität bei DM	längere Ventilation & ICU-Aufenthalt
<i>Quraishi</i> 2014	MGH Boston, USA	P	100 chirurgische ICU-Pat.	höhere 90-Tage-Mortalität	höhere 90-Tage-Wiederaufnahmeraten
<i>Barnett</i> 2014	Vanderbilt University Medical Center, Nashville, USA	FKS	478 ICU-Pat. mit Sepsis oder Trauma	höhere 1-Jahres Mortalität bei DM bei Trauma-Pat.	keine signifikanten Ergebnisse
<i>Ala-Kokko</i> 2015	17 Finnische ICUs	P	610 ICU-Pat. mit schwerer Sepsis	DM bei Aufnahme nicht assoziiert mit 90-Tage-Mortalität	ausgeprägtere Entzündungsreaktionen, Prädisposition für nosokomiale Infektionen
<i>Alizadeh</i> 2015	Imam Khomeini Hospital, Teheran, Iran	P	70 chirurgische ICU-Pat.	Kein signifikanter Zusammenhang mit Mortalität	längerer ICU-Aufenthalt

<i>Leaf 2015</i>	BWH Boston, USA	P	121 ICU-Pat.	niedriges D → niedriges hCAP18 → größere 90- Tage- Mortalität	/
<i>Moraes 2015</i>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasilien	P	135 ICU-Pat.	niedriges D bei Aufnahme unabhängiger Risikofaktor für Mortalität	/
<i>Brook 2015</i>	MGH, Boston, USA	R	300 chirurgische ICU-Pat.	nicht untersucht	Unterschiede in Entlassungsziel (nach Hause vs. nicht nach Hause)
<i>Kempker 2015</i>	Grady Memorial Hospital, Atlanta, USA	P	314 internistische ICU-Pat.	Mortalität unbeeinflusst	kein erhöhtes Risiko für nosokomiale Infekte
<i>De Pascale 2015</i>	Agostino Gemelli Hospital, Rom, Italien	R	107 ICU-Pat. mit schwerer Sepsis	extremer DM unabhängiger Prädiktor für Sepsis- Mortalität	längere mechanische Beatmung, mehr Vasopressoren nötig
<i>Guan 2016</i>	University of Utah Hospital, USA	P	415 neurologische ICU-Pat.	DM in Neuro- ICU signifikant mit in-hospital Mortalität assoziiert	signifikant mehr Harnwegsinfekte, höhere Tendenz zu Pneumonien und Sepsis
<i>Vosoughi 2016</i>	Al zahra Hospital, Isfahan, Iran	P	185 ICU-Pat.	Keine signifikante Assoziation D und Outcome	/
<i>Anwar 2017</i>	Fayoum, Cairo, Alazhar und Ain Shams University Hospitals, Ägypten	P	250 ICU-Pat.	Kein unabhängiger Prädiktor für Mortalität	Höherer APACHE II-Score

Tabelle 8: ICU-Beobachtungsstudien, chronologisch geordnet. P = Prospektive Studie, R = Retrospektive Studie, FKS = Fallkontrollstudie, D = 25(OH)D, DM = Vitamin D-Mangel

Jeng et al. untersuchten 2009 den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und Cathelicidin (LL-37), einem endogenen, antimikrobiellen Peptid, das von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten produziert wird. Blutproben von drei PatientInnengruppen wurden analysiert. Gruppe 1 bestand aus 24 septischen IntensivpatientInnen, Gruppe 2 aus 25 nicht-septischen IntensivpatientInnen und Gruppe 3 aus 21 gesunden Kontrollpersonen. Die Plasmakonzentrationen von 25(OH)D, DBP und LL-37 wurden verglichen. Kritisch Kranke hatten signifikant

niedrigere 25(OH)D- und LL-37-Konzentrationen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. DBP-Werte waren in der Gruppe der septischen ICU-PatientInnen signifikant niedriger als in der nicht-septischen Gruppe. Weiters wurde eine signifikant positive Assoziation zwischen zirkulierendem 25(OH)D und LL-37-Werten festgestellt. Diese Studie zeigt somit einen Zusammenhang zwischen kritischer Krankheit und niedrigen 25(OH)D und DBP-Werten im Vergleich zu Gesunden. Die positive Assoziation zwischen Vitamin D-Status und Plasma-LL-37 suggeriert, dass Vitamin D eine Rolle in der Regulation von systemischem LL-37 spielt. Ein optimaler Vitamin D-Status wäre somit wichtig für die Funktion der angeborenen Immunantwort, insbesondere bei septischen PatientInnen. (48)

2011 kamen *Braun et al.* in einer multizentrischen Beobachtungsstudie in Boston zu dem Ergebnis, dass ein Mangel an 25(OH)D vor Spitalsaufnahme ein signifikanter Prädiktor sowohl für Kurz- als auch Langzeit-PatientInnensterblichkeit ist. 2.399 IntensivpatientInnen, deren 25(OH)D 7 bis 365 Tage vor der Spitalsaufnahme gemessen worden war, wurden in die Studie inkludiert. Die Werte wurden kategorisiert in Mangel (≤ 15 ng/mL), Insuffizienz (16 – 29 ng/mL) und Suffizienz (≥ 30 ng/mL). Der primäre Endpunkt wurde definiert als 30-Tage Mortalität nach ICU-Aufnahme, sekundäre Endpunkte waren 90- und 365-Tage-Mortalität, sowie Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes.

30 Tage nach ICU-Aufnahme hatten PatientInnen mit 25(OH)D-Mangel eine OR für Mortalität von 1.69 (95% CI 1.28 – 2.23, $P < 0.0001$), verglichen mit 25(OH)D-suffizienten PatientInnen. Ähnliche Werte ergaben sich auch 90 (1.61 für defiziente, 1.41 für insuffiziente PatientInnen) und 365 (1.56 für defiziente, 1.32 für insuffiziente PatientInnen) Tage nach ICU-Aufnahme. Eine Subgruppenanalyse von 1.160 PatientInnen, bei denen Blutkulturen abgenommen worden waren, ergab ein signifikant erhöhtes Risiko (OR 1.64, 95% CI 1.05 – 2.55, $P = 0.03$) für positive Blutkulturen bei 25(OH)D-insuffizienten PatientInnen.

In Summe zeigen diese Daten eine starke Assoziation von 25(OH)D-Mangel vor Spitalsaufnahme und Mortalität, sowie einen Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D-Spiegel und positiven Blutkulturen. (58)

Die 2012 von *Braun et al.* publizierte Studie unterschied sich von der 2011 veröffentlichten Studie dadurch, dass Vitamin D-Spiegel zwischen 7 Tage vor und 7 Tage nach ICU-Aufnahme bestimmt worden waren. Die 1.325 untersuchten

PatientInnen überschritten sich nicht mit den 2.399 PatientInnen der vorhergehenden Studie. Primärer und sekundäre Endpunkte der beiden Studien waren identisch.

Auch die Resultate unterschieden sich nur geringfügig. 30 Tage nach beginnender Intensivpflege hatten 25(OH)D-defiziente PatientInnen ein OR für Mortalität von 1.85 (95 % CI 1.15 – 2.98, P = 0.01) im Vergleich zu 25(OH)D-suffizienten PatientInnen. Nach 90 Tagen betrug das multivariabel angepasste OR 1.8, nach 365 Tagen 1.7. Die Mortalitätsrate im Krankenhaus unterschied sich um den Faktor 1.8.

Somit suggerieren diese Daten, dass auch der 25(OH)D-Status zu Beginn der Intensivpflege ein signifikanter Prädiktor für Mortalität bei kritisch kranken PatientInnen ist. (59)

Cecchi et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Spiegel bei septischen PatientInnen und klinischem Outcome. Im Rahmen der Studie wurden Vitamin D-Werte bei Aufnahme von 170 ICU-PatientInnen gemessen, 98 davon waren septisch bzw. im septischen Schock, als gleichaltrige Kontrollgruppe galten 72 PatientInnen mit schwerem Trauma. Septische PatientInnen hatten mittlere Vitamin D-Werte von 10.1 ng/mL, TraumapatientInnen 18.4 ng/mL (P<0.0001). Die univariate Analyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Mortalitätsrate bei septischem Schock und Alter, Geschlecht, SAPS-II, Vitamin D bei Aufnahme, Dauer mechanischer Beatmung und ICU-/Krankenhausaufenthaltsdauer, das multivariate logistische Regressionsmodell hingegen bestätigte nur für Alter eine statistische Signifikanz (P=0.008). Diese Studie kann eine Rolle von Vitamin D in der akuten Phase von Sepsis nicht bestätigen, die fehlende Signifikanz in der multivariaten Analyse könnte jedoch unter anderem mit der begrenzten Stichprobengröße zusammenhängen. (60)

McKinney et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und ICU-Outcome bei 136 VeteranInnen, von denen 42 einen Aufenthalt in einer chirurgischen Intensivstation hatten und 94 in einer internistischen. Bei 37% war der 25(OH)D-Status vor Aufnahme bestimmt worden, bei den verbleibenden 63% während dem ICU-Aufenthalt beziehungsweise bis zu einem Monat danach. Durchschnittlich betrug der 25(OH)D-Spiegel 24.6 ng/mL, wobei 38% der PatientInnen Werte unter 20 ng/mL aufwiesen. Die ICU-

Aufenthaltsdauer wurde in „<3 Tage“ und „3 oder mehr Tage“ eingeteilt, wobei jene PatientInnen, die weniger als 3 Tage ICU-Aufenthalt hatten, signifikant höhere 25(OH)D-Werte aufwiesen. Nur 29% der Vitamin D-suffizienten PatientInnen blieben 3 oder mehr Tage auf Intensivstation, im Gegensatz zu 58% der Vitamin D-defizienten PatientInnen, was im Zusammenhang mit Vitamin D-Mangel ein relatives Risiko für einen 3 oder mehr Tage langen ICU-Aufenthalt von 2.0 ergibt. Insgesamt überlebten 81 PatientInnen (59%), 16 (12%) verstarben während des ICU-Aufenthaltes und 39 (29%) starben nach Entlassung. Während 69% der Vitamin D-suffizienten PatientInnen überlebten, betrug die Überlebensrate bei PatientInnen mit Vitamin D-Mangel lediglich 44% (P = 0.004), was für Vitamin D-defiziente PatientInnen ein relatives Mortalitätsrisiko von 1.81 ergibt. Die AutorInnen der Studie kamen zu dem Schluss, dass Vitamin D-Suffizienz möglicherweise Krankenhauskosten reduziert und einen Überlebensvorteil bei Kritisch Kranken bringt. (61)

Im selben Jahr veröffentlichten *Venkatram et al.* eine Studie zur Evaluierung der Prävalenz eines 25(OH)D-Mangels und dessen Auswirkungen auf klinische Ergebnisse. Dafür wurden Daten von 437 internistischen ICU-PatientInnen untersucht. Ein 25(OH)D-Mangel (0 – 19.9 ng/dL) wurde bei 340 (77.8%) PatientInnen festgestellt, Insuffizienz (20 – 29.9 ng/dL) bei 74 (16.9%) und Suffizienz (≥ 30 ng/dL) bei 23 (5.3%) (wobei erwähnt werden muss, dass die Daten während der Herbst- und Wintermonate erhoben wurden). Niedrige Vitamin D-Spiegel waren bei den untersuchten PatientInnen mit geringerem Alter (P = 0.015), männlichem Geschlecht (P = 0.001), Nierenerkrankung (P = 0.017) und niedrigem Serumkalzium (P = 0.003) assoziiert. Die Krankenhaussterblichkeit war bei 25(OH)D-Mangel signifikant erhöht (P = 0.01), bei Insuffizienz jedoch nicht signifikant. Im Gegensatz zu *McKinney et al.* wurde bei dieser Studie kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D und Aufenthaltsdauer festgestellt. Die multiple logistische Regressionsanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Mortalität und APACHE IV-Score (OR 1.036; 95% CI 1.024 – 1.048, P <0.0001), Notwendigkeit künstlicher Beatmung (OR 7.7; 95% CI 4.3 – 13.98, P <0.0001) und 25(OH)D-Mangel (OR 8.7; 95% CI 1.03 – 72.8, P <0.0469). Überlebende hatten mittlere 25(OH)D-Spiegel von 27.9 ± 9.7 ng/dL, nicht Überlebende von 9.7 ± 4.7 ng/dL (P <0.0001).

Diese Ergebnisse demonstrieren eine Assoziation zwischen 25(OH)D-Mangel und Krankenhausmortalität bei PatientInnen internistischer Intensivstationen. 25(OH)D-Werte unter 10 ng/dL prognostizierten in dieser Kohorte die Krankenhausmortalität in 83.6%. (62)

Arnson et al. publizierten 2012 die Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie zum Zusammenhang zwischen zirkulierendem Vitamin D und Mortalitätsraten bei kritisch kranken PatientInnen. Von 130 PatientInnen, die entweder auf Intensivstationen aufgenommen wurden, oder mechanische Beatmung benötigten, wurden Daten zu Grunderkrankung, Blutuntersuchungen, APACHE II-Scores und 25(OH)D-Spiegel gesammelt. Der primäre Endpunkt der Studie wurde als Gesamtmortalität binnen 60 Tagen von Aufnahme, oder akuter Verschlechterung definiert.

Die durchschnittliche Vitamin D-Konzentration betrug 14.0 ± 6.9 ng/mL, 107 PatientInnen hatten Vitamin D-Werte unter 20 ng/mL. Nach 60 Tagen waren 44.3% der PatientInnen verstorben. Zwar fanden sich keine Unterschiede in der 60-Tage-Mortalität, Vitamin D-suffiziente PatientInnen überlebten jedoch durchschnittlich länger (24.2 ± 16.5 Tage) im Vergleich zu PatientInnen mit Vitamin D-Mangel (15.3 ± 12.4 Tage). Ein Vergleich der Überlebenszeit mittels Log-Rank-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($P = 0.041$). Die AutorInnen der Studie kamen infolgedessen zu dem Schluss, dass der Vitamin D-Spiegel entweder ein Biomarker oder Kofaktor für Überlebensdauer bei kritisch kranken PatientInnen ist. (63)

Die Arbeit von *Higgins et al.* hatte ebenfalls das Ziel zu bestimmen, ob ein Mangel an Vitamin D bei IntensivpatientInnen mit schlechtem Outcome assoziiert ist. Dafür wurden Serumproben von 196 internistischen und chirurgischen ICU-PatientInnen, die im Rahmen einer anderen prospektiven Studie gewonnen worden waren, analysiert. Von den 196 PatientInnen waren 66 (33.7%) postoperative, 130 (66.3%) internistische PatientInnen. Bei 50 (26%) wurden 25(OH)D-Werte ≤ 30 nmol/L (Mangel) gemessen, bei 109 (56%) Werte zwischen 30 und ≤ 60 nmol/L (Insuffizienz) und bei 37 (18%) Werte > 60 nmol/L (Suffizienz). Zu Beginn lag der mittlere 25(OH)D-Spiegel bei 47.0 nmol/L, die Konzentration nahm jedoch nach 3 Tagen Intensivstation bei allen PatientInnen signifikant ab (auf durchschnittlich 44.4 nmol/L, $P < 0.001$), und verblieb auch bei PatientInnen,

die sich 10 oder mehr Tage auf Intensivstation befanden, auf signifikant niedrigerem Niveau (39 nmol/L, $P < 0.001$). Der 25(OH)D-Status war nicht signifikant assoziiert mit der 28-Tage-Mortalität (HR 0.89; 95% CI 0.37 – 2.24). Höhere 25(OH)D-Werte waren assoziiert mit kürzeren ICU-Aufenthalten (HR 2.11; 95% CI 1.27 – 3.51). PatientInnen mit 25(OH)D-Mangel zeigten eine statistisch nicht signifikante Tendenz zu höheren Infektionsraten (insbesondere Pneumonien) und Organversagen. Diese Studie demonstriert zudem ein signifikantes Abfallen der Vitamin D-Werte während des ICU-Aufenthaltes. Niedrige Vitamin D-Spiegel waren assoziiert mit längeren ICU-Verweildauern und einer höheren Tendenz zu ICU-erworbenen Infekten. (55)

Matthews et al. untersuchten die Hypothese, dass starker Vitamin D-Mangel Aufenthaltsdauer, Mortalitätsrate und Kosten bei kritisch kranken PatientInnen erhöht. Dazu wurde eine prospektive Beobachtungsstudie an 258 PatientInnen einer chirurgischen Intensivstation durchgeführt. In die Studie miteinbezogene PatientInnen waren entweder Trauma-, Gefäß- oder allgemeinchirurgische PatientInnen. 25(OH)D-Konzentrationen unter 13 ng/mL wurden als "schwerer Mangel" definiert, Werte zwischen 14 und 26 ng/mL als "moderater Mangel", Werte zwischen 27 und 39 ng/mL als "geringfügiger Mangel" und Werte über 40 ng/mL als "normal". 138 PatientInnen (53.5%) hatten schweren Vitamin D-Mangel, 96 (37.2%) hatten moderaten Mangel, 18 (7.0%) geringfügigen Mangel und nur 3 (1.2%) hatten normale Vitamin D-Werte. Die durchschnittliche Verweildauer auf Intensivstation lag bei der Gruppe mit schwerem Mangel bei 13.3 ± 19.5 Tagen, im Vergleich zu 7.3 ± 15.3 Tagen und 5.2 ± 6.5 Tagen bei moderatem und geringfügigem Mangel ($P = 0.002$). Die durchschnittlichen Kosten für den Aufenthalt auf Intensivstation betrugen $\$51,413.33 \pm \$75,123.00$ für die Gruppe mit schwerem Vitamin D-, $\$28,123.65 \pm \$59,752.00$ für die moderate Gruppe und $\$20,414.11 \pm \$25,714.30$ für die geringfügig Vitamin D-defiziente Gruppe ($P = 0.027$). 17 PatientInnen (12.3%) der Gruppe mit schwerem Mangel verstarben, 11 (11.5%) mit moderatem Mangel ($P = 0.125$). Da keine PatientInnen der geringfügig defizienten und normalen Gruppe verstarben, wurden die Mortalitätsrate zwischen schwer/moderat und geringfügig/normal verglichen ($P = 0.047$). Die Datenanalyse brachte das Ergebnis, dass schwerer und moderater Vitamin D-Mangel signifikant mit längerer ICU-Verweildauer, erhöhten Behandlungskosten und erhöhter Mortalität assoziiert waren. Die AutorInnen empfehlen daher die Bestimmung des

Vitamin D-Status bei Aufnahme bei allen chirurgischen ICU-PatientInnen und eventuell eine Behandlung bei Werten von <40 ng/mL. (64)

Eine 2012 von *Flynn et al.* publizierte Studie beschäftigt sich ebenfalls mit den Zusammenhängen zwischen Vitamin D und dem assoziierten Risiko für Mortalität, Endorgan-Dysfunktion, Infekten und Krankenhausaufenthaltsdauer bei Kritisch Kranken. Hierfür wurden 25(OH)D-Spiegel von 66 chirurgischen IntensivpatientInnen bestimmt, die ≥ 18 Jahre alt und ≥ 48 Stunden auf Intensivstation waren. Die PatientInnen wurden anhand der Vitamin D-Werte in "Mangel" (<20 ng/mL) und "Suffizienz" (≥ 20 ng/mL) eingeteilt. 49 (74%) PatientInnen hatten Werte <20 ng/mL, 17 (26%) Werte ≥ 20 ng/mL, und nur bei 3 PatientInnen lag die 25(OH)D-Konzentration über 30 ng/mL. 7% (5) der PatientInnen starben im Krankenhaus, wobei sich die Gruppen nicht unterschieden. PatientInnen mit Vitamin D-Mangel hatten längere Krankenhausaufenthalte (29 ± 27 vs 17 ± 14 Tage, $P = 0.03$). Auch die ICU-Aufenthaltsdauer unterschied sich, jedoch nicht signifikant (19 ± 26 vs 13 ± 13 Tage, $P = 0.30$). Infekte waren bei PatientInnen mit Werten <20 ng/mL häufiger als bei Vitamin D-Suffizienten PatientInnen (43% vs. 29%, $P=0.09$), ebenfalls das Auftreten von Sepsis (37% vs. 23%, $P = 0.29$). Diese Daten suggerieren, dass Vitamin D-Werte unter 20 ng/mL einen signifikanten Einfluss auf Aufenthaltsdauer, Organdysfunktion und Infektraten haben. (65)

Su et al. erforschten in einer 2013 veröffentlichten Studie den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Spiegel und Infektrisiko, Krankheitsschwere und Mortalität. 105 septische ICU-PatientInnen, eine Kontrollgruppe von 51 nicht-septischen ICU-PatientInnen und eine Kontrollgruppe von 50 Gesunden wurden in die Studie eingeschlossen. Vitamin D-Werte wurden in Serumproben bestimmt, die innerhalb der ersten 24 Stunden des ICU-Aufenthaltes abgenommen worden waren. ICU-PatientInnen wiesen niedrigere logarithmierte Vitamin D-Konzentrationen auf als Gesunde (1.14 ± 0.28 ng/mL), jedoch wurde kein signifikanter Unterschied zwischen septischen (0.91 ± 0.24 ng/mL) und nicht-septischen (0.97 ± 0.22 ng/mL) ICU-PatientInnen festgestellt. Sehr niedrige negative Korrelationen gab es zwischen APACHE II-, SAPS II- und SOFA-Scores und Vitamin D-Spiegel. Keine Unterschiede wurden im Zusammenhang mit 25(OH)D-Werten und 28-Tage-Überleben ($\chi^2 = 1.78$, $P = 0.776$), sowie 90-Tage-Überleben ($\chi^2 = 4.12$, $P = 0.389$)

gefunden. In Summe zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass diese ICU-PatientInnen niedrigere Vitamin D-Werte hatten, als Gesunde, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen septischen und nicht-septischen PatientInnen bestand. Das Fehlen statistischer Signifikanz in Beziehung zwischen Vitamin D und APACHE II, SAPS II und SOFA-Scores weist nach Interpretation der AutorInnen darauf hin, dass Vitamin D nicht geeignet ist, Krankheitsschwere zu beurteilen. Auch zwischen Vitamin D und Mortalität ließ sich kein signifikanter Zusammenhang finden. (66)

Aygenel et al. publizierten 2013 eine Arbeit über die Relevanz des Vitamin D-Status bei Kritisch Kranken für deren Mortalität. Dafür wurden bei 201 ICU-PatientInnen innerhalb von 24 Stunden nach ICU-Aufnahme Blutproben für die Bestimmung von 25(OH)D gewonnen. Werte über 20 ng/mL wurden als „suffizient“ eingestuft, Werte <20 ng/mL als „insuffizient“. Das mittlere Alter der StudienteilnehmerInnen betrug 66 Jahre (56 - 77), 56% waren männlich. Die mittlere Vitamin D-Konzentration lag bei 14.9 ng/mL und 139 (69%) PatientInnen waren bei Aufnahme Vitamin D-insuffizient. APACHE II und SOFA-Score waren bei der Vitamin D-insuffizienten Gruppe höher. In der Vitamin D-suffizienten Gruppe traten weniger Fälle von Sepsis/septischem Schock (41% vs. 24.2%, $P = 0.026$) auf, weniger invasive mechanische Beatmung (50% vs 31%, $P = 0.012$) wurde durchgeführt und weniger Organdysfunktionen (84% vs 71%, $P = 0.042$) festgestellt. Die ICU-Mortalität war in der Vitamin D-insuffizienten Gruppe signifikant höher (43% vs 26%, $P = 0.027$). Eine logistische Regressionsanalyse zeigte jedoch, dass Vitamin D-Insuffizienz kein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität war. (67)

Die von *Hu et al.* 2013 publizierte Studie untersucht zusätzlich zur Prävalenz des Vitamin D-Mangels bei Kritisch Kranken Veränderungen in der Kalzium-PTH-Vitamin D-Achse und deren Effekt auf Krankheitsschwere und Prognose. Dazu wurde eine prospektive Beobachtungsstudie an 216 PatientInnen einer internistischen Intensivstation durchgeführt. Innerhalb von 24 Stunden nach ICU-Aufnahme wurden Serumkonzentrationen von 25(OH)D, ionisiertem Kalzium und intaktem PTH bestimmt. Der primäre Endpunkt wurde als Krankenhausmortalität innerhalb von 90 Tagen nach Aufnahme festgelegt. 25(OH)D-Werte unter 20 ng/mL wurden als „Mangel“ definiert, 20 bis <30 ng/mL als „Insuffizienz“ und ≥ 30

ng/mL als „Suffizienz“. 95 PatientInnen (44%) wiesen einen 25(OH)D-Mangel auf, 58 (26.8%) waren insuffizient, 63 (29.9%) suffizient. PatientInnen mit 25(OH)D-Mangel hatten signifikant höhere APACHE II-Scores ($P < 0.001$), mehr positive Blutkulturen ($P = 0.015$), eine höhere Inzidenz von Multiorganversagen ($P = 0.013$) und 90-Tage-Mortalität ($P = 0.003$) als PatientInnen mit Werten >20 ng/mL. 25(OH)D-Mangel wurde als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität identifiziert (OR = 3.01, 95% CI 1.33 – 6.85, $P = 0.008$). Konzentrationen von iPTH, iCa und Gesamtkalzium zeigten keine Assoziation mit APACHE II-Score und Mortalität. Vitamin D-Mangel bei PTH-Respondern war mit höherer Mortalität assoziiert als bei non-Respondern ($P < 0.05$). Diese Daten suggerieren, dass Vitamin D-Mangel bei Kritisch Kranken häufig ist und zu signifikanten Veränderungen in der Kalzium-PTH-Vitamin D-Achse führt. (68)

Nair et al. untersuchten ebenfalls Veränderungen in der Kalzium-PTH-Vitamin D-Achse und deren Auswirkung auf das klinische Outcome bei Kritisch Kranken. Hierfür wurden Daten von 100 ICU-PatientInnen im Rahmen einer multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie erhoben. 25(OH)D-Werte, 1,25(OH)₂D, PTH und ionisiertes Kalzium wurden an Tag 1, 3 und 7 beziehungsweise bei ICU-Entlassung gemessen. 25(OH)D-Werte unter 25 nmol/L wurden als „Mangel“ definiert, 25 bis ≤ 50 nmol/L als „Insuffizienz“. Bei 24 PatientInnen wurde bei Aufnahme ein Vitamin D-Mangel festgestellt, bei 54 eine Insuffizienz, und die Werte erholten sich während dem ICU-Aufenthalt nicht. 25(OH)D-Werte bei Aufnahme korrelierten mit 1,25(OH)₂D ($R = 0.61$, $P = 0.001$), SAPS II-Score ($R = -0.3$, $P = 0.01$) und APACHE II-Score ($R = -0.2$, $P = 0.05$), jedoch nicht mit Kalzium ($R = 0.16$, $P = 0.11$) oder PTH ($R = -0.11$, $P = 0.31$). Vitamin D-Mangel war assoziiert mit weniger krankenhausaufreien Tagen (OR 3.15 (1.18 – 8.43)), jedoch wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Mortalitätsrisiko festgestellt. Bei 37.5% der hypokalzämischen und 32.5% der Vitamin D-insuffizienten/defizienten PatientInnen wurde ein sekundärer Hyperparathyreoidismus (PTH >7 pmol/L) beobachtet. Diese Daten weisen auf weitreichende Veränderungen der Kalzium-PTH-Vitamin D-Achse bei Kritisch Kranken hin, die mit schwereren Krankheitsverläufen und weniger krankenhausaufreien Tagen einher zu gehen scheinen. (69)

Eine 2014 von *Amrein et al.* veröffentlichte Studie hatte das Ziel, die Prävalenz von Vitamin D-Mangel bei Kritisch Kranken, sowie die Korrelation zwischen Serum-25(OH)D und Krankenhausmortalität, Sepsismortalität und Blutkulturpositivität zu evaluieren. 655 chirurgische und nicht-chirurgische IntensivpatientInnen, wurden in die Studie eingeschlossen. Vitamin D-Konzentrationen wurden zusätzlich monataeweise in Tertilen (hoch, mittel, niedrig) eingeteilt, um die saisonalen Schwankungen des Hormons widerzuspiegeln. Eine Cox-Regressionsanalyse wurde angepasst für Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Nierenfunktion und Entzündungsstatus durchgeführt. Die Mehrheit der PatientInnen (60.2%) waren Vitamin D-defizient (<20 ng/mL) oder insuffizient (26.3%, ≥ 20 und ≤ 30 ng/mL), und nur bei 13.6% wurden normale 25(OH)D-Werte (>30 ng/mL) gemessen. Die Prävalenz des Vitamin D-Mangels war signifikant von der Jahreszeit abhängig (P <0.001). Die Krankenhausmortalität lag bei 20.6% (135 von 655). Die adjustierte Krankenhausmortalität war signifikant höher bei PatientInnen in der niedrigen (HR 2.05, 95% CI 1.31 - 3.22) und mittleren (HR 1.92, 95% CI 1.21 - 3.06) Tertile, im Vergleich zur hohen. In 20 von 135 Fällen (14.8%) war Sepsis die Todesursache. Zwischen 25(OH)D und CRP, Leukozytenzahl und Procalcitonin-Werten wurde kein signifikanter Zusammenhang gefunden. Eine Subgruppenanalyse zu Blutkulturpositivität (n = 244) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Tertilen (23.1% versus 28.2% versus 17.1%, P = 0.361). Diese Ergebnisse zeigen signifikante Zusammenhänge zwischen niedrigem 25(OH)D-Status und Mortalität bei Kritisch Kranken. (70)

Moromizato et al. publizierten 2014 eine multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie über den Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Werten im Zeitraum eines Jahres vor ICU-Aufnahme und Sepsis beziehungsweise Mortalität. Daten von 3386 ICU-PatientInnen (größtenteils Überschneidungen mit PatientInnen von (58)) flossen in die Analyse ein. 25(OH)D-Werte vor Aufnahme wurden kategorisiert in Mangel (≤ 15 ng/mL), Insuffizienz (15 - 30 ng/mL) und Suffizienz (≥ 30 ng/mL). Der primäre Endpunkt wurde festgelegt als Sepsis nach ICD-9-Definition. Die mittlere 25(OH)D-Konzentration vor ICU-Aufnahme lag bei 29.4 ng/mL, wobei ein Großteil der Messungen binnen 6 Monaten vor Aufnahme durchgeführt worden war (14.6% binnen 1 Monat, 42.3% binnen 3 Monaten, 68.2% binnen 6 Monaten). Der Vitamin D-Spiegel vor Aufnahme war ein starker

Prädiktor für Sepsis, das Risiko für Sepsis war für PatientInnen mit Vitamin D-Mangel 1.51-fach (95% CI, 1.17 – 1.94; P = 0.001) so hoch wie für Vitamin D-suffiziente PatientInnen. In der Subgruppe der septischen PatientInnen (n = 568) war das multivariat angepasste Risiko für 90-Tage-Mortalität bei 25(OH)D-defizienten PatientInnen ebenfalls 1.6-fach erhöht (angepasstes OR 1.63, 95% CI, 1.11 – 2.39; P = 0.01). Ein Vitamin D-Mangel vor Aufnahme war bei dieser Studienpopulation somit ein signifikanter Prädiktor für Sepsis. Zudem hatten Vitamin D-defiziente ICU-PatientInnen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. (71)

Padhi et al. untersuchten 2014 erstmals in Indien die Beziehung zwischen 25(OH)D-Werten bei internistischen IntensivpatientInnen und klinischem Outcome. 152 MICU-PatientInnen mit verfügbaren Vitamin D-Werten wurden in die retrospektive Studie inkludiert. Davon hatten 79 (51.9%) einen Vitamin D-Mangel (0 – 19.9 ng/dL), 15 (9.8%) waren insuffizient (20 – 29.9 ng/dL) und 58 (38.2%) hatten suffiziente (>30 ng/dL) 25(OH)D-Spiegel. Ein Vitamin D-Mangel war bei Frauen signifikant häufiger (P<0.05). Die Krankenhausmortalität war bei 25(OH)D-defizienten PatientInnen signifikant erhöht (P = 0.01, OR 0.39, 95% CI 0.94 – 0.67). PatientInnen mit Vitamin D-Mangel beziehungsweise Insuffizienz hatten länger dauernde mechanische Beatmung (P<0.05) sowie längere ICU-Aufenthalte (P = 0.01). Der Bedarf an Nierenersatztherapie wurde nicht signifikant (P >0.05) mit der Vitamin D-Konzentration assoziiert. (72)

Eine 2014 von *Quraishi et al.* veröffentlichte Studie erforschte den Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Werten bei ICU-Aufnahme und Krankenhausaufenthaltsdauer, 90-Tage-Wiederaufnahme und 90-Tage-Mortalität in einer prospektiven Kohortenstudie an 100 chirurgischen IntensivpatientInnen. Die mittlere gemessene 25(OH)D- und 1,25(OH)₂D-Konzentration betrug 17 ± 8 ng/mL und 32 ± 19 pg/mL. Das mittlere errechnete bioverfügbare 25(OH)D und 1,25(OH)₂D lag bei 2.5 ± 2.0 ng/mL und 6.6 ± 5.3 pg/mL. Die ROC-Kurvenanalyse ergab, dass sowohl Gesamt-25(OH)D, bioverfügbares 25(OH)D, 1,25(OH)₂D und bioverfügbares 1,25(OH)₂D signifikante Prädiktoren für verlängerte Aufenthaltsdauer, 90-Tage-Wiederaufnahme und 90-Tage-Mortalität waren. Unterschiede in der Area Under the Curve (AUC) wurden jedoch nicht gefunden. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 11 Tage. Die Poisson-Regressionsanalyse, angepasst für biologisch plausible Kovariablen, zeigte eine

Assoziation zwischen 25(OH)D und Krankenhausaufenthaltsdauer (incident rate ratio per 1 ng/mL 0.98; 95% CI, 0.97 – 0.98). Die 90-Tage-Wiederaufnahmerate lag bei 24%, die 90-Tage-Mortalität bei 22%. Auch nach Anpassung für biologisch plausible Kovariablen verblieben signifikante Assoziationen zwischen 25(OH)D und Wiederaufnahme (OR per 1 ng/mL 0.84; 95% CI 0.74 – 0.95) beziehungsweise Mortalität (OR per 1 ng/mL 0.84; 95% CI 0.73 – 0.97). Serum-25(OH)D-Werte innerhalb von 24 Stunden nach ICU-Aufnahme könnten somit helfen, PatientInnen mit hohem Risiko für verlängerte Krankenhausaufenthalte, Wiederaufnahme und Mortalität zu identifizieren. (73)

Barnett et al. beschäftigten sich mit dem Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Werten zu Beginn kritischer Krankheit und der Entwicklung von ALI/ARDS (acute lung injury/acute respiratory distress syndrome). Dazu wurden zwei ineinander verschachtelte Fallkontrollstudien an 478 ICU-PatientInnen mit Sepsis und Trauma, mit oder ohne ALI/ARDS, durchgeführt. Die Fälle (PatientInnen mit Sepsis/Trauma und ALI/ARDS) wurden mit gleicher Anzahl an Kontrollen (PatientInnen mit Sepsis/Trauma ohne ALI/ARDS) verglichen. 25(OH)D-Werte wurden am Morgen nach ICU-Aufnahme gemessen und mittels multivariabler Regression verglichen, um die Beziehung zwischen 25(OH)D-Werten und Diagnose von ALI/ARDS während der ersten vier ICU-Tage zu analysieren. Vitamin D-Spiegel unterschieden sich weder in der septischen, noch in der Trauma-Kohorte zwischen Fällen mit ALI/ARDS und Kontrollen. Sepsis-PatientInnen mit höheren 25(OH)D-Spiegeln während der Wintermonate entwickelten häufiger akute Lungenschädigungen (OR 1.68, 95% CI 1.05 – 2.69, $P = 0.03$). Bei Trauma-PatientInnen gab es, unabhängig von der Jahreszeit, keine derartige Assoziation. Sepsis- und Trauma-PatientInnen mit höheren 25(OH)D-Werten hatten ein niedrigeres Mortalitätsrisiko, das jedoch statistisch nicht signifikant war. Die Ein-Jahres-Mortalität nach Trauma war mit niedrigeren 25(OH)D-Spiegeln assoziiert (HR 0.50, CI 0.35 – 0.72, $P = 0.001$). Somit stand Serum-25(OH)D bei ICU-Aufnahme in keinem Zusammenhang mit der Entwicklung von ALI/ARDS, Krankenhausesmortalität, oder Ein-Jahresmortalität bei septischen ICU-PatientInnen. Bei TraumapatientInnen gab es jedoch einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigen 25(OH)D-Werten und Ein-Jahresmortalität. (74)

Eine multizentrische finnische Studie, die 2015 von *Ala-Kokko et al.* publiziert wurde, untersuchte an 610 septischen ICU-PatientInnen den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Spiegel und 90-Tage-Mortalität bei schwerer Sepsis, oder septischem Schock. Plasma-Vitamin D-Werte wurden bei ICU-Aufnahme gemessen und im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie analysiert. Von den 610 inkludierten PatientInnen hatten 178 (29%) septischen Schock, 315 (51.6%) Multiorganversagen bei Aufnahme. 333 PatientInnen (55%) waren Vitamin D-defizient (<50 nmol/L). Die 90-Tage-Mortalität unterschied sich nicht zwischen PatientInnen mit oder ohne Vitamin D-Mangel (28.3% vs. 28.5%, P = 0.789). Nosokomiale Infekte bei ICU-Aufnahme waren häufiger bei PatientInnen mit Vitamin D-Mangel (31% vs. 16%, P <0.001). Ein multivariabel angepasstes Cox-Regressionsmodell zeigte, dass niedrige Vitamin D-Werte kein Prädiktor für 90-Tage-Mortalität waren (<50 nmol/L: hazard ratio (HR) 0.99 (95% CI: 0.72 – 1.36), P >0.9; und <25 nmol/L: HR 0.44 (95% CI: 0.22 – 0.87), P = 0.018). Vitamin D-Mangel bei Aufnahme war somit in dieser Studie nicht assoziiert mit 90-Tage-Mortalität bei PatientInnen mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, sehr wohl jedoch mit dem Auftreten von nosokomialen Infekten. (75)

Alizadeh et al. veröffentlichten eine prospektive Beobachtungsstudie, bei der der Einfluss von Serum-Vitamin D auf ICU-Aufenthaltsdauer und Krankenhausmortalität bei 70 chirurgischen IntensivpatientInnen im Iran untersucht wurde. 25(OH)D-Werte wurden bei ICU-Aufnahme bestimmt. Vitamin D-Konzentrationen <30 ng/mL wurden als „defizient“ bezeichnet (52 PatientInnen, 74.3%), ≥30 ng/mL als „suffizient“ (18 PatientInnen, 26.7%).

Die durchschnittliche ICU-Aufenthaltsdauer war bei PatientInnen mit Vitamin D-Mangel länger (7.8 ± 5.1 Tage vs. 4.05 ± 2.12 Tage, P = 0.003). Die Krankenhausmortalität war zwar bei Vitamin D-defizienten PatientInnen höher als bei suffizienten, der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant (25% vs. 22.2%). (76)

Die 2015 erschienene Studie von *Leaf et al.* behandelt, ähnlich wie die Arbeit von *Jeng et al.* die Verbindung zwischen hCAP18 (=LL-37, Cathelicidin) und 25(OH)D, sowie dessen Auswirkungen auf das Outcome kritisch kranker PatientInnen. Dazu wurde bei 121 ICU-PatientInnen eine prospektive Kohortenstudie durchgeführt, wobei am Tag der ICU-Aufnahme hCAP18, DBP und PTH gemessen wurden. Als

primärer Endpunkt wurde 90-Tage-Mortalität definiert, sekundäre Endpunkte waren Krankenhausmortalität, Sepsis, akutes Nierenversagen, Dauer mechanischer Beatmung und Krankenhausaufenthaltsdauer. Die hCAP18-Werte am Tag der ICU-Aufnahme korrelierten direkt mit den 25(OH)D-Werten (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient = 0.30, P = 0.001). In multivariaten Analysen, angepasst für Alter und APACHE II-Score, hatten PatientInnen mit hCAP18-Werten in der niedrigsten Tertile ein 4.49 (1.08 – 18.67) – fach erhöhtes Risiko für 90-Tage-Mortalität, sowie ein höheres Sepsis-Risiko, verglichen mit PatientInnen der höchsten Tertile. Diese Beobachtung eines erhöhten Mortalitätsrisikos bei niedrigen hCAP18-Werten könnte eine potentielle Erklärung für die oft beobachtete Assoziation zwischen niedrigem 25(OH)D und schlechtem Outcome bei Kritisch Kranken bieten. (77)

Moraes et al. veröffentlichten 2015 eine Studie, in der der Zusammenhang zwischen Vitamin D-Werten bei ICU-Aufnahme, Vitamin D-Kinetik während des ICU-Aufenthaltes und Morbidität und Mortalität bei Kritisch Kranken anhand von 135 IntensivpatientInnen untersucht wurde. Vitamin D-Werte wurden bei Aufnahme und danach wöchentlich bis zur ICU-Entlassung bestimmt. Zu den analysierten Outcomes gehörten 28-Tage-Mortalität, mechanische Beatmung, Aufenthaltsdauer, Infektrate und mikrobiologische Kulturpositivität.

Der mittlere 25(OH)D-Spiegel bei Aufnahme lag bei 13.3. (8.1 – 20) ng/mL. Nur 16 PatientInnen (11.8%) waren Vitamin D-suffizient (>30 ng/mL). Die Mortalitätsrate war bei PatientInnen mit Vitamin D-Werten <12 ng/mL höher als bei Werten >12 ng/mL (32.2% vs 13.2%) mit einem angepassten relativen Risiko von 2.2 (95% CI 1.07 – 4.54; P <0.05). Bei den Parametern Aufenthaltsdauer, mechanische Beatmung, Infektrate oder Kulturpositivität wurden keine Unterschiede gefunden. Vitamin D war in dieser Kohorte ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität. (78)

Brook et al. veröffentlichten 2015 eine Arbeit über den Einfluss des Vitamin D-Status bei Kritisch Kranken auf deren Entlassungsdestination. Daten von 300 chirurgischen ICU-PatientInnen (teilweise Überschneidung mit *Quraishi 2014*) aus einer laufenden prospektiven Kohortenstudie wurden retrospektiv ausgewertet. Bei allen PatientInnen wurde der 25(OH)D-Spiegel in den ersten 24 Stunden nach ICU-Aufnahme bestimmt. Die Entlassungsdestination wurde dichotomisiert in “nach Hause” und “nicht nach Hause”. Zur Darstellung der Beziehung zwischen

25(OH)D-Werten und Entlassungsdestination wurde die LOWESS-Glättungsmethode verwendet. Logistische Regressionsanalysen wurden für die Parameter Alter, Geschlecht, Hautfarbe, BMI, sozioökonomischer Status, APACHE II-Score, Bedarf an (Not-) Operationen, Vitamin D-Supplementation und Krankenhausaufenthaltsdauer durchgeführt.

Die mittleren Vitamin D-Spiegel in der Kohorte lagen bei 19 ng/mL, und 41% der PatientInnen wurden "nicht nach Hause" entlassen. Die LOWESS-Analyse zeigte eine beinahe invers lineare Beziehung zwischen Vitamin D-Status und "nicht nach Hause"-Entlassung bis zu Werten von 10 ng/mL mit starker Abflachung der Kurve zwischen 10 und 20 ng/mL. Insgesamt waren 25(OH)D-Werte zu Beginn kritischer Krankheit invers assoziiert mit "nicht nach Hause"-Entlassung (angepasste OR 0.88, 95% CI 0.82 – 0.95). PatientInnen mit Werten <20 ng/mL hatten ein beinahe dreifach so hohes Risiko für eine "nicht nach Hause"-Entlassung (angepasste OR 2.74, 95% CI 1.23 – 6.14) verglichen mit PatientInnen mit Werten ≥20 ng/mL. Diese Daten suggerieren, dass der Vitamin D-Status ein modifizierbarer Risikofaktor für "nicht nach Hause"-Entlassung bei chirurgischen ICU-PatientInnen sein könnte. (79)

Kempker et al. suchten in ihrer 2015 publizierten Studie nach Zusammenhängen zwischen Serum-25(OH)D und nosokomialen Infekten. 314 internistische ICU-PatientInnen mit einer Aufenthaltsdauer ≥1 Tag wurden in die prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen. Vitamin D-Spiegel wurden binnen 5 Tagen nach ICU-Aufnahme bestimmt. Die Krankheitsverläufe der PatientInnen wurden für 30 Tage/bis zur Entlassung/bis zum Tod verfolgt, je nachdem was zuerst eintrat. Nosokomiale Infekte wurden mittels standardisierter Kriterien durch Überprüfung der Akten identifiziert. 178 PatientInnen (57%) hatten Vitamin D-Werte <15 ng/mL. Bei 36 PatientInnen (11%) wurden nosokomiale Infekte festgestellt mit einer durchschnittlichen Dauer von 48 Stunden nach ICU-Aufnahme bis zum Infekt von 7.9 ± 8.1 Tagen. Die häufigsten Infektlokalisationen waren der Respirationstrakt (44%), gefolgt vom Urogenitaltrakt (25%), Blutbahn (22%) und Gastrointestinaltrakt (8%). Es wurden Unterschiede in der Verteilung der Infektlokalisation gefunden, wobei PatientInnen mit niedrigem Vitamin D-Spiegel mehr Infekte der Blutbahn hatten. In der durchgeführten Cox-Regressionsanalyse wurde kein Zusammenhang zwischen Serum-25(OH)D <15 ng/mL und erhöhtem Risiko für nosokomiale Infekte festgestellt (HR 1.03, 95% CI

0.53 – 2.02, $P = 0.9$), ebenso im multivariablen Modell, angepasst für Geschlecht, Alkoholkonsum, APACHE II-Score, Zeit nach ICU-Aufnahme bis zur Blutabnahme, ICU-Aufenthaltsdauer und Flüssigkeitsbilanz (HR 0.85, 95% CI 0.40 – 1.80, $P = 0.7$). Die selbe multivariable Analyse wurde mit einem Cutoff von Serum-25(OH)D <10 ng/mL und <20 ng/mL durchgeführt, mit dem Ergebnis, dass keine Assoziation zwischen 25(OH)D und nosokomialen Infekten bestand (HR 0.80, 95% CI 0.39 – 1.89, $P=0.3$ und HR 0.79, 95% CI 0.35 – 1.80, $P = 0.1$).

Diese Daten liefern somit keinerlei Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Vitamin D-Spiegel und nosokomialen Infekten bei Kritisch Kranken. (80)

Die 2015 erschienene Arbeit von *De Pascale et al.* beschreibt das klinische Profil und sepsis-assoziierte Outcome bei kritisch kranken Sepsis-PatientInnen mit extrem niedrigen (<7 ng/mL) Vitamin D-Spiegeln bei ICU-Aufnahme. Dafür wurden Daten von 107 ICU-PatientInnen mit schwerer Sepsis/septischem Schock, von denen 25(OH)D-Werte binnen 24 Stunden nach ICU-Aufnahme bestimmt worden waren, mittels retrospektiver Kohortenstudie analysiert. Ein Vitamin D-Mangel (≤ 20 ng/mL) lag bei 93.5% der PatientInnen vor, 57 (53.3%) hatten 25(OH)D-Spiegel <7 ng/mL. Das primäre Outcome, Sepsis-assoziierte Mortalität, war bei PatientInnen mit Werten <7 ng/mL höher (50.9% vs. 26%, $P = 0.01$). Die multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass Vitamin D-Konzentrationen <7 ng/mL bei ICU-Aufnahme ($P = 0.01$) und höhere SAPS II-Scores ($P < 0.01$) unabhängige Prädiktoren für sepsis-assoziierte Mortalität waren. Die Anzahl mikrobiologisch bestätigter septischer Episoden war signifikant höher bei PatientInnen mit extrem niedrigen Vitamin D-Werten (80.7% vs. 58%, $P = 0.02$). Die post hoc-Analyse zeigte, dass in der Gruppe mit extrem niedrigen Vitamin D-Werten die 52 PatientInnen mit Pneumonie länger mechanisch beatmet wurden (9 vs. 4 Tage, $P = 0.04$), und die 66 PatientInnen mit septischem Schock länger Vasopressoren benötigten (7 vs. 4 Tage, $P = 0.02$). Vitamin D-Spiegel hatten statistisch keine signifikanten Auswirkungen auf Gesamtmortalität während des ICU-Aufenthaltes und Länge des ICU-Aufenthaltes. Sehr niedrige Vitamin D-Werte bei ICU-Aufnahme von kritisch kranken SepsispatientInnen könnten folglich eine entscheidende Rolle im klinischen Outcome spielen. (81)

Guan et al. publizierten 2016 die erste prospektive Kohortenstudie zu den Auswirkungen von Vitamin D-Mangel bei neurologischen IntensivpatientInnen. Dazu wurden 25(OH)D-Werte von 415 PatientInnen einer NCCU (neurocritical care unit) erhoben. Der primäre Endpunkt wurde als Krankenhausmortalität definiert, Dauer mechanischer Beatmung, NCCU-Aufenthaltsdauer und Krankenhausauf-enthaltsdauer waren sekundäre Endpunkte der Studie. PatientInnen mit Vitamin D-Mangel (≤ 20 ng/mL) hatten eine höhere Krankenhausmortalität (9.3% vs. 4.5%, $P = 0.059$) und eine höhere Inzidenz an Harnwegsinfekten (12.4% vs. 4.2%, $P = 0.002$). Bei PatientInnen, die aufgrund eines Notfalls an der NCCU aufgenommen wurden ($n = 258$), waren höhere SAPS II-Scores (OR 13.8, 95% CI 1.7–110.8, $P = 0.014$) und Vitamin D-Mangel (OR 3.0, 95% CI 1.0 – 8.6, $P = 0.042$) signifikant assoziiert mit erhöhter Krankenhausmortalität. Diesen Ergebnissen zufolge könnten Vitamin D-defiziente PatientInnen, die aufgrund eines Notfalls auf NCCU aufgenommen werden, von genauerer Überwachung profitieren. (82)

Vosoughi et al. veröffentlichten 2016 eine prospektive Beobachtungsstudie, in der der Zusammenhang zwischen 25(OH)D und klinischem Outcome bei kritisch kranken PatientInnen überprüft wurde. Von 185 ICU-PatientInnen wurden Serum-25(OH)D, CRP, Malnutritionsparameter und das Vorliegen von nosokomialen Infekten in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme erhoben. ICU-Aufenthaltsdauer, mechanische Beatmung und 28-Tage-Mortalität wurden evaluiert. 173 PatientInnen (93.5%) wurden der Kategorie "Vitamin D-insuffizient" (< 30 ng/mL) zugeordnet, 12 PatientInnen (6.5%) der Kategorie "Vitamin D-suffizient" (30 - 100 ng/mL). Der Vitamin D-Status war nicht signifikant assoziiert mit der Mortalitätsrate ($P = 0.66$) und keine signifikanten Unterschiede bei der Beatmungsdauer wurden beobachtet ($P = 0.97$). PatientInnen der Vitamin D-suffizienten Gruppe verbrachten weniger Zeit auf Intensivstation, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($P = 0.75$). Auch zwischen Ernährungsstatus ($P = 0.69$), Infektrate ($P = 0.11$) und Vitamin D-Spiegel wurden keine signifikanten Zusammenhänge beobachtet. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen somit keine signifikanten Zusammenhänge zwischen niedrigen 25(OH)D-Werten und ICU-Outcome. (83)

Die aktuellste Beobachtungsstudie zu Vitamin D im ICU-Setting wurde 2017 von *Anwar et al.* publiziert. In einer multizentrischen Beobachtungsstudie wurde anhand von 250 kritisch kranken PatientInnen in Ägypten der Einfluss eines Vitamin D-Mangels auf Krankheitsschwere, ICU-Aufenthaltsdauer und Mortalität untersucht. Alle teilnehmenden PatientInnen wurden einem Fragebogen, Laboruntersuchungen und einer Evaluation der Krankheitsschwere mittels APACHE II-Score unterzogen. Die Proben für 25(OH)D und iPTH wurden zum Zweck dieser Studie gesondert binnen 24 Stunden nach ICU-Aufnahme gewonnen. Das mittlere Alter der PatientInnen lag bei 62 (40-73) Jahren, 52% waren männlich. Bei Aufnahme hatten 197 PatientInnen (78.8%) einen 25(OH)D-Mangel (<20 ng/mL), 37 (14.8%) waren insuffizient (20-30 ng/mL) und 16 (6.4%) hatten suffiziente Spiegel (>30 ng/mL) an Vitamin D. Innerhalb der als defizient eingestuften Gruppe hatten 51.2% einen schweren Mangel mit 25(OH)D-Spiegeln von <5 ng/mL. Vitamin D-defiziente PatientInnen wurden als schwerer krank eingestuft (mittlerer APACHE II-Score 44 ± 15 , $P = 0.014$), ebenso wurde ein längerer ICU-Aufenthalt beobachtet, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Gesamtmortalität der Kohorte betrug 6.8%, davon waren 70.5% Vitamin D-defizient. Die logistische Regressionsanalyse zeigte allerdings, dass Vitamin D-Mangel in der Studienpopulation kein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität war.

(84)

3.2.2 ICU-Beobachtungsstudien bei Kindern

Studie	Ort	Design	PatientInnen	Ergebnisse
<i>Madden 2011</i>	Children's Hospital Boston, USA	P	511 PICU-Pat.	niedrige D-Werte bei Aufnahme assoziiert mit schwererer Erkrankung
<i>McNally 2012</i>	7 kanadische PICUs	P	326 PICU-Pat.	assoziiert mit Hypokalziämie, Katecholaminbedarf, Aufenthaltsdauer, schwerere Verläufe
<i>Ebenezer 2016</i>	Christian Medical College, Vellore, Indien	P	52 PICU-Pat.	assoziiert mit schwererer Erkrankung, mechanischer Beatmung, Bedarf an Vasopressoren
<i>Sankar 2016</i>	Ram Manoha Lohia Hospital, Neu Delhi, Indien	P	101 PICU-Pat.	längerer ICU-Aufenthalt bei D-defizienten Kindern

Tabelle 9: ICU-Beobachtungsstudien bei Kindern P = Prospektive Studie, D = 25(OH)D

Die Studie von *Madden et al.* untersuchte die Prävalenz von Vitamin D-Mangel bei kritisch kranken Kindern und Faktoren, die diesen beeinflussen. Von 511 kritisch kranken Kindern wurde bei PICU-Aufnahme Blut für die Analyse der 25(OH)D-Werte abgenommen. Die mittleren 25(OH)D-Spiegel lagen bei 22.5 ng/mL, 40.1% hatten einen Vitamin D-Mangel (<20 ng/mL). In multivariater Analyse waren Alter und Hautfarbe assoziiert mit 25(OH)D-Mangel; Sommer, Vitamin D-Supplementation und Konsum von Muttermilchersatz wirkten protektiv. Die Vitamin D-Werte der 238 Kinder, die mit lebensbedrohlichen Infekten aufgenommen wurden, waren nicht niedriger außer bei Kindern mit septischem Schock (n = 51, 10.0%; mittlere 25(OH)D-Werte 19.2 ng/mL, P = 0.0008). Niedrige Vitamin D-Werte waren assoziiert mit schwererer Krankheit bei Aufnahme (OR 1.19 für 1 Quartile Erhöhung im Paediatric Risk of Mortality III Score per 5 ng/mL Abfall von 25(OH)D, 95% CI 1.10 – 1.28, P <0.0001).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen somit, dass Vitamin D-Mangel auch bei kritisch kranken Kindern häufig vorkommt. Aufgrund der Rolle des Hormons in der Entwicklung von Knochen und Immunsystem empfehlen die AutorInnen, kritisch kranke Kinder mit Risikofaktoren für Vitamin D-Mangel darauf zu screenen und gegebenenfalls eine Ersatztherapie einzuleiten. (85)

McNally et al. veröffentlichten 2012 ebenfalls eine Studie zur Prävalenz des Vitamin D-Mangels, Risikofaktoren für dessen Auftreten und dessen Auswirkungen auf das klinische Outcome von kritisch kranken Kindern. Von 2005 bis 2008 wurde eine prospektive Kohortenstudie mit 326 TeilnehmerInnen bis zu

17 Jahren in 6 verschiedenen kanadischen PICUs (paediatric intensive care unit) durchgeführt.

Die Prävalenz von 25(OH)D-Werten <50 nmol/L lag bei 69% (95% CI 64 - 74) und für Werte zwischen 50 und 75 nmol/L bei 23% (95% CI 19 - 28). Niedrigere Werte waren assoziiert mit Hypokalziämie, Katecholaminbedarf und erhöhtem Flüssigkeitsbedarf. Ein Vitamin D-Mangel war ein unabhängiger Risikofaktor für längere PICU-Aufenthaltsdauer (+1.92 Tage, $P = 0.03$) und schwerere Krankheitsverläufe nach Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM), wobei mit jedem zusätzlichen Punkt die Wahrscheinlichkeit für einen Vitamin D-Mangel um 8% stieg ($P = 0.005$).

Diese Resultate suggerieren, dass Vitamin D-Mangel bei kritisch kranken Kindern sowohl häufig, als auch mit schwereren Krankheitsverläufen assoziiert ist. (86)

Ebenezer et al. publizierten 2016 eine ähnliche Arbeit, bei der der Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Spiegel und klinischem Outcome bei 52 kritisch kranken Kindern in Südindien untersucht wurde. Vitamin D-Mangel wurde definiert als Serum-25(OH)D <20 ng/mL. Primäre Endpunkte der Studie waren Serum-25(OH)D-Werte und Krankenhausmortalität. Krankheitsschwere, Bedarf an Vasopressoren, mechanische Beatmung und Dauer des ICU-Aufenthaltes waren sekundäre Endpunkte.

Das mittlere Alter der Kinder lag bei 17.5 Monaten (IQR = 4.5 – 7.8), 38.5% waren Säuglinge. Höheres Alter war assoziiert mit niedrigeren Vitamin D-Werten ($r_s = -0.34$, $P = 0.01$). Mittlere Vitamin D-Werte lagen bei 25.1 ng/mL (IQR = 16.2 – 34.2). Die drei häufigsten Gründe für die ICU-Aufnahme waren Schock (30.8%), ZNS-Erkrankungen (23.1%) und respiratorische Erkrankungen (21.2%). 40.3% der Kinder hatten einen Vitamin D-Mangel. Hohe PIM- und SOFA-Scores waren assoziiert mit niedrigen 25(OH)D-Werten ($r_s = -0.29$, $P = 0.04$ und $r_s = -0.29$, $P = 0.05$). Mechanisch beatmete Kinder hatten signifikant niedrigere mittlere Vitamin D-Werte (19.5 ng/mL (IQR = 14.6 – 27.7) vs. 32.1 ng/mL (IQR = 16.4 – 50.9), $P = 0.01$). Auch zwischen Serum-25(OH)D und Serumkalzium gab es eine positive Assoziation ($r_s = 0.32$, $P = 0.03$). 23.8% der Vitamin D-defizienten Kinder starben oder wurden auf Wunsch der Eltern terminal entlassen, im Vergleich zu 16.1% der Vitamin D-suffizienten Kinder ($P = 0.49$).

Niedrige 25(OH)D-Werte waren in dieser Kohorte somit mit schwererer Krankheit, höherem Bedarf an Vasopressoren und mechanischer Beatmung, sowie

niedrigeren Serumkalziumspiegeln assoziiert. Zwischen Vitamin D-Status und Mortalität gab es keinen signifikanten Zusammenhang. (87)

Auch *Sankar et al.* veröffentlichten 2016 eine Arbeit über Zusammenhänge zwischen Vitamin D-Mangel bei kritisch kranken Kindern und ICU-Aufenthaltsdauer. 101 Kinder im Alter von 1 Monat bis 17 Jahren wurden im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie beobachtet. Vitamin D-Mangel wurde definiert als 25(OH)D <20 ng/mL.

74% der Kinder litten an einem Vitamin D-Mangel (95% CI 65 – 88). Die mittlere (IQR) ICU-Aufenthaltsdauer war bei Vitamin D-defizienten Kindern signifikant länger (7 Tage, 2 – 12) als bei Vitamin D-suffizienten (3 Tage, 2 – 5, P = 0.006). Auch in der multivariablen Analyse, angepasst für Baseline-Variablen, Diagnose, Krankheitsschwere (PIM-2), PELOD und Bedarf an Bolus-Flüssigkeit, Beatmung, Inotropika und Mortalität, blieb die Assoziation zwischen ICU-Aufenthaltsdauer und Vitamin D-Mangel signifikant (angepasste mittlere Differenz (95% CI): 3.5 Tage (0.50 – 6.53), P = 0.024). (88)

3.2.3 Relevante Beobachtungsstudien, nicht ICU

Studie	Ort	Design	PatientInnen	Mortalität	sonstiges
<i>Ginde 2011</i>	Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA	P	81 septische Pat. aus Notaufnahme	nicht untersucht	schwerere Sepsis, höhere APACHE II & SOFA-Scores bei Pat. mit DM
<i>Remmelts 2012</i>	Niederlande	P	272 hospitalisierte Pat.	D ist unabhängiger Prädiktor für 30-Tage Mortalität	assoziiert mit schlechtem Outcome bei ambulant erworbener Pneumonie
<i>Börgermann 2012</i>	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Deutschland	P	59 Herzchirurgiepat.	nur 2 Tote	niedriges Calcitriol assoziiert mit Entzündungsprozessen und altersabhängigen Unterschieden im klinischen Outcome
<i>Quraishi 2013</i>	BWH & MGH Boston, USA	R	2135 hospitalisierte Pat.	nicht untersucht	präklinischer DM führt zu erhöhtem OR für nosokomiale Infektionen
<i>Lange 2013</i>	BWH & MGH Boston, USA	R	23603 hospitalisierte Pat.	D <30 ng/ml vor Aufnahme erhöhtes OR für Gesamtmortalität	höheres Risiko für Infekte der Blutbahn bei D <15 ng/ml
<i>Nguyen 2013</i>	Loma Linda University, Kalifornien, USA	P	91 septische hospitalisierte Pat.	niedriges 1,25(OH) ₂ D assoziiert mit erhöhter Mortalität	/
<i>Amrein 2014</i>	BWH & MGH Boston, USA	R	24094 hospitalisierte Pat.	U-Förmige Beziehung D und Mortalität	/
<i>Sriram 2015</i>	Stroger Hospital of Cook County, Chicago, USA	P	61 elektive Herz-OP-Pat.	Fallzahl zu klein für statistische Aussage	signifikante Assoziation zwischen präoperativem D und ICU-Aufenthaltsdauer
<i>Zittermann 2016</i>	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Deutschland	P	3340 Herzchirurgiepat.	nicht untersucht	niedriges 1,25(OH) ₂ D assoziiert mit postoperativen Infekten, 25(OH)D nicht

Tabelle 10: Beobachtungsstudien, nicht ICU P = Prospektive Studie, R = Retrospektive Studie, D = 25(OH)D, DM = Vitamin D-Mangel

Ginde et al. führten eine prospektive Kohortenstudie zu Vitamin D-Mangel und Sepsis-Schwere bei PatientInnen einer Notaufnahme durch. 81 PatientInnen mit einem Mindestalter von 18 Jahren nahmen an der Studie teil. Die Autoren evaluierten den Krankheitsschweregrad der PatientInnen vor Behandlungsbeginn und nach 24 Stunden anhand folgender Kriterien: 1) Schwere Sepsis, definiert als vermutete Infektion mit zwei oder mehr Elementen der SIRS-Kriterien und akute Dysfunktion von einem oder mehr Organsystemen; 2) APACHE II-Score und 3) SOFA-Score. Vitamin D-Insuffizienz wurde definiert als 25(OH)D <75 nmol/L.

Das mittlere Alter der PatientInnen lag bei 62 Jahren (IQR = 48 - 76 Jahre), 47% waren weiblich, 77% Weiße. Zu Beginn hatten 64 (79%) 25(OH)D-Werte <75 nmol/L und 43 (53%) schwere Sepsis. Nach 24 Stunden waren 48 PatientInnen (59%) schwer septisch. Vitamin D-insuffiziente PatientInnen hatten vor Behandlungsbeginn eine höhere Sepsis-Rate (61% vs. 24%, P = 0.006) und SOFA-Scores ≥ 2 (44% vs. 18%, P = 0.049), verglichen mit 25(OH)D-suffizienten PatientInnen. Auch nach 24 Stunden war der Anteil der PatientInnen mit schwerer Sepsis bei Vitamin D-Insuffizienten höher (67% vs. 29%, P = 0.005), ebenfalls die Rate an Dysfunktion von zwei oder mehr Organsystemen (50% vs. 18%, P = 0.02), APACHE II-Score ≥ 25 (19% vs. 0%, P = 0.06) und SOFA-Score ≥ 2 (63% vs. 29%, P = 0.02).

Diese Ergebnisse zeigen, dass Vitamin D-Insuffizienz in dieser Kohorte signifikant mit schwererer Sepsis assoziiert war. (89)

Remmelts et al. führten eine prospektive Kohortenstudie an 272 hospitalisierten PatientInnen mit CAP (community-acquired pneumonia) durch, um den prognostischen Wert von Vitamin D für diese Erkrankung zu erforschen. 25(OH)D, Leukozyten, CRP, Cortisol, sowie PSI (Pneumonia Severity Index) und CURB-65-Scores wurden bei Aufnahme erhoben. Hauptzielgrößen der Studie waren ICU-Aufnahme und 30-Tage-Mortalität.

143 PatientInnen (53%) hatten einen Mangel an Vitamin D (<50 nmol/L), 79 PatientInnen (29%) waren insuffizient (50 - 75 nmol/L) und 50 (18%) wurden als suffizient (>75 nmol/L) eingestuft. Vitamin D-Mangel war assoziiert mit einem erhöhten Risiko für ICU-Aufnahme und 30-Tage-Mortalität. Der Vitamin D-Status war ein unabhängiger Prädiktor für 30-Tage-Mortalität (AUC = 0.69, 95% CI 0.57 - 0.80). Die multivariate Regressionsanalyse ergab, dass ein Modell, das sowohl Vitamin D-Status als auch PSI-Score beinhaltet, signifikant akkuratere Prognosen

liefert als der PSI-Score alleine (AUC = 0.83, 95% CI 0.71 - 0.94). Folglich weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass der Vitamin D-Status ein unabhängiger Risikofaktor für 30-Tage-Mortalität und von zusätzlichem prognostischem Wert, insbesondere in Kombination mit dem PSI-Score, ist. (90)

Börgermann et al. untersuchten in einer prospektiven zwei-armigen Parallelstudie die Wechselbeziehung zwischen herzchirurgischen Eingriffen, Alter, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Konzentration und klinischem Outcome. Dafür wurden bei 59 herzchirurgischen PatientInnen (29 ≤ 65 Jahre, 30 ≥ 75 Jahre) $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ und weitere Mineralstoffwechsel-Parameter (Kalzium, Phosphat, $25(\text{OH})\text{D}$, PTH), sowie Entzündungsparameter (CRP, IL-6, IL-8) und immunologische Parameter (CD4- und CD8-Zellen, HLA-DR-exprimierende Monozyten) bestimmt. Präoperativ, direkt postoperativ und an postoperativen Tagen 1, 5 und 30 wurde Blut abgenommen. Myokardinfarkte, LCOS (low cardiac output syndrome), Infekte, Insulte und Krankenhausmortalität wurden unter "negatives Outcome" zusammengefasst und ebenfalls erfasst. Im Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen wurden signifikante Fluktuationen der $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Konzentration, sowie der anderen genannten Parameter festgestellt. Verglichen mit jüngeren PatientInnen hatten ältere PatientInnen durchgehend niedrigere $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ - und Phosphatkonzentrationen ($P = 0.013$, $P = 0.036$) sowie signifikant höhere IL-6 und IL-8-Spiegel ($P = 0.008$, $P < 0.001$). Zirkulierendes $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ war direkt proportional zur glomerulären Filtrationsrate ($R^2 = 0.227$, $P < 0.001$) und indirekt proportional zu Interleukin 6 ($R^2 = 0.105$, $P = 0.012$). Ältere PatientInnen tendierten eher zu Infekten, Insulten und Krankenhausmortalität als jüngere (20% vs. 3.5%, $P = 0.081$). Die Risikofaktor-angepasste logistische Regressionsanalyse ergab, dass bei einem Anstieg des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ um ein pmol/L das Risiko für negatives Outcome um 7.7% sank ($P = 0.037$).

Niedriges $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ war somit in dieser Kohorte assoziiert mit entzündlichen Prozessen und altersabhängigen Unterschieden im klinischen Outcome. (91)

Quraishi et al. veröffentlichten 2013 eine retrospektive Kohortenstudie zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und nosokomialen Infekten der Blutbahn (hospital-acquired bloodstream infection, HABSI). Daten von 2.135 erwachsenen PatientInnen, bei denen $25(\text{OH})\text{D}$ -Werte vor Krankenhausaufnahme verfügbar waren, flossen in die Analyse ein. Hauptzielgröße waren HABSI, definiert als

positive Blutkulturen von Proben, die 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme gewonnen worden waren. Koagulasenegative Staphylokokken-Isolate wurden nicht als HABSİ betrachtet. PatientInnen mit 25(OH)D-Konzentrationen <30 ng/mL hatten ein höheres Risiko für HABSİ als PatientInnen mit Konzentrationen ≥30 ng/mL. Für Konzentrationen <10 ng/mL lag das OR bei 2.33 (95% CI 1.45 – 3.74), für Konzentrationen zwischen 10 und 19.9 ng/mL bei 1.60 (95% CI 1.04 – 2.46) und für Konzentrationen zwischen 20 und 29.9 ng/mL bei 1.13 (95% CI 0.69 – 1.84). Nach Anpassung für Alter, Geschlecht, Hautfarbe, PatientInnentyp (internistisch oder chirurgisch) und Deyo-Charlson Index lag das OR für HABSİ bei 1.95 (95% CI 1.22 – 3.12), 1.36 (95% CI 0.89 – 2.07) und 0.98 (95% CI 0.60 – 1.62). Diese Analyse zeigte, dass 25(OH)D-Konzentrationen <10 ng/mL vor Hospitalisierung mit signifikant erhöhtem Risiko für HABSİ assoziiert waren. (92)

Lange et al. führten eine retrospektive Kohortenstudie an 23.603 PatientInnen in Boston durch, bei denen 25(OH)D-Werte vor Spitalsaufnahme bestimmt worden waren. Die Hauptzielgrößen der Studie waren 30-Tage-Gesamtmortalität, Krankenhausmortalität und ambulant erworbene Infekte der Blutbahn. PatientInnen mit 25(OH)D-Spiegeln ≤15 ng/mL oder 15 - 30 ng/mL hatten ein erhöhtes 30-Tage-Mortalitätsrisiko im Vergleich zu PatientInnen mit Werten ≥30 ng/mL. Nach Anpassung für Alter, Geschlecht, Hautfarbe, Deyo-Charlson Index, Jahreszeit, PatientInnentyp (chirurgisch vs. internistisch), Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Hämatokrit und Zeit zwischen 25(OH)D-Bestimmung und Spitalsaufnahme ergab sich bei PatientInnen mit 25(OH)D ≤15 ng/mL eine angepasste OR für 30-Tage-Mortalität von 1.45 (95% CI 1.21 – 1.74, P <0.0001) und bei PatientInnen zwischen 15 und 30 ng/mL 25(OH)D ein angepasstes OR von 1.30 (95% CI 1.10 – 1.54, P = 0.003) im Vergleich zu PatientInnen mit ≥30 ng/mL. Die Subgruppenanalyse von PatientInnen, bei denen Blutkulturen abgenommen worden waren (n = 5628), ergab eine signifikante Assoziation zwischen 25(OH)D-Spiegeln ≤15 ng/mL und erhöhtem Risiko für ambulant erworbene Infekte der Blutbahn (angepasstes OR 1.29, 95% CI 1.06 – 1.57, P = 0.01). (93)

Nguyen et al. untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie die Hypothese, dass 1,25(OH)₂D eine entscheidende Rolle bei Sepsis spielt. 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, 24,25(OH)₂D und PTH wurden aus Plasmaproben von 91 septischen

PatientInnen einer prospektiven Beobachtungsstudie bestimmt. 1,25(OH)₂D unterschied sich signifikant zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden, bei 25(OH)D, 24,25(OH)₂D und PTH zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. In einem multivariablen binomialen logistischen Regressionsmodell waren Alter, Gesamtkalzium und 1,25(OH)₂D signifikante Prädiktoren für 30-Tage-Mortalität. Eine Kaplan Meier-Analyse zeigte, dass PatientInnen mit mittlerem 1,25(OH)₂D ≤13.6 pg/mL über 30 Tage in 57.1% überlebten, verglichen mit 91.7% Überlebenden bei PatientInnen mit Werten >13.6 pg/mL (P = 0.01). Der aktive Metabolit von Vitamin D, 1,25(OH)₂D, war in dieser Kohorte septischer PatientInnen somit signifikant mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität assoziiert. (94)

In der 2014 veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudie von *Amrein et al.* wurden Daten von 24.094 erwachsenen PatientInnen analysiert. 25(OH)D-Werte dieser PatientInnen waren vor Krankenhausaufnahme gemessen worden und wurden kategorisiert in weniger als 10 ng/mL, 10 – 19.9 ng/mL, 20 – 29.9 ng/mL, 30 – 49.9 ng/mL, 50 – 59.9 ng/mL, 60 – 69.9 ng/mL, und 70 ng/mL oder mehr. Die Hauptzielgröße war 90-Tage-Mortalität, angepasste ORs wurden mittels multivariabler logistischer Regression unter Inklusion potentieller Störfaktoren bestimmt. Der Vitamin D-Status vor Spitalsaufnahme war ein starker Prädiktor für 90-Tage-Mortalität. Das OR für 90-Tage-Mortalität bei 25(OH)D-Spiegeln von <10 ng/mL, 10 – 19.9 ng/mL, 20 – 29.9 ng/mL, 50 – 59.9 ng/mL, 60 – 69.9 ng/mL und 70 ng/mL oder mehr lag bei 2.01, 1.89, 1.34, 0.94, 1.52 und 1.69 im Vergleich zur Gruppe mit 25(OH)D von 30 – 49.9 ng/mL. Auch nach Anpassung für Alter, Geschlecht, Hautfarbe, PatientInnentyp (chirurgisch vs. internistisch), Deyo-Charlson Index und Jahreszeit bei 25(OH)D-Bestimmung blieb der Vitamin D-Status ein signifikanter Prädiktor für 90-Tage-Mortalität. Diese Ergebnisse weisen erstmals darauf hin, dass Vitamin D-Spiegel über 60 ng/mL ebenso mit erhöhter Mortalität assoziiert sind wie Werte unter 20 ng/mL. Die AutorInnen raten aufgrund dessen zu einer Obergrenze bei Vitamin D-Supplementierung und zu Vorsicht im Umgang mit extrem hohen Vitamin D-Dosen. (95)

In einer prospektiven Beobachtungsstudie erforschten *Sriram et al.* die Beziehung zwischen präoperativem Vitamin D und kurzzeitigen Endpunkten wie kardiovaskuläre Ereignisse, Glukosewerte, ICU- und Krankenhaus-

aufenthaltsdauer bei 61 PatientInnen mit elektiven Herzoperationen. 25(OH)D-Werte wurden vor Behandlungsbeginn und am ersten postoperativen Tag bestimmt. 69% der PatientInnen hatten Vitamin D-Spiegel <20 ng/mL, 31% ≥20 ng/mL. Bei über 90% kam es zu einem signifikanten Abfall des Vitamin D-Spiegels am ersten postoperativen Tag (P <0.001). Präoperative Vitamin D-Werte hatten keinen Effekt auf den postoperativen Blutzuckerspiegel, Cardiac Index, Arrhythmien, Lungenversagen oder verlängerten Bedarf an Inotropika. Die Regressionsanalyse zeigte jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen präoperativ niedrigem Vitamin D und verlängertem ICU- und Spitalsaufenthalt. (96)

Eine 2016 von *Zittermann et al.* publizierte Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob niedrige Vitamin D-Spiegel ein unabhängiger Risikofaktor für nosokomiale postoperative Infekte bei chirurgischen PatientInnen sind. Anhand von 3.340 HerzchirurgiepatientInnen wurde die Beziehung zwischen zirkulierendem 25(OH)D, 1,25(OH)₂D und nosokomialen Infekten untersucht. Primärer Endpunkt der Studie war ein Zusammentreffen von thorakaler Wundinfektion, Sepsis und bronchopulmonalem Infekt. Der Vitamin D-Status wurde am letzten präoperativen Tag bestimmt, Infekte bis zur Entlassung beurteilt. Der primäre Endpunkt wurde von 186 PatientInnen (5.6%) erreicht. PatientInnen, die den Endpunkt erreichten, hatten eine Mortalität von 13.4% im Vergleich zu 1.5% Mortalität bei PatientInnen, die den Endpunkt nicht erreichten. (P <0.001). Mediane (IQR) Konzentrationen von 25(OH)D und 1,25(OH)₂D waren 43.2 (29.7 – 61.9) nmol/L und 58.0 (38.5 – 77.5) pmol/l. Im Vergleich mit der höchsten 1,25(OH)₂D-Quintile (>81.0 pmol/L) lag das multivariabel angepasste Odds Ratio für Infektion in der niedrigsten Quintile (<31.5 pmol/L) bei 2.57 (95% CI 1.47 – 4.49) und in der zweitniedrigsten Quintile (31.5 – 49.0 pmol/L) bei 1.85 (95% CI 1.05 – 3.25). Zwischen 25(OH)D-Spiegel und dem primären Endpunkt wurden keine signifikanten Assoziationen gefunden. Diese Daten weisen auf einen unabhängigen Zusammenhang zwischen niedrigen 1,25(OH)₂D-Werten und dem Risiko für postoperative Infekte bei HerzchirurgiepatientInnen hin. (97)

3.2.4 Interventionsstudien

Studie	Ort	n	Intervention	Ergebnisse
<i>Van den Berghe 2003</i>	University of Leuven, Belgien	22	500 IU D ₃ täglich, IV	aktuell empfohlene Vitamin D-Dosis normalisiert Werte nicht, erhöhter Knochenumsatz bei ICU-Pat
<i>Amrein 2011</i>	LKH Graz, Österreich	25	1x 540.000 IU D ₃ , enteral	einzelne ultra-hohe Dosis Cholecalciferol normalisiert Vit D-Werte ohne bedeutende Nebenwirkungen
<i>Grossmann 2012*</i>	Atlanta, USA	30	1x 250.000 IU D ₃	höhere 1-Jahres Überlebensrate, mehr krankenhausfreie Tage
<i>Amrein 2014</i>	LKH Graz, Österreich	475	1x 540.000 IU D ₃ , enteral, dann 5x 90.000 IU D ₃ monatl.	bei 25(OH)D <12ng/mL signifikant niedrigere Mortalität durch hochdos. Vit D
<i>Leaf 2014</i>	BWH & Beth Israel, Boston, USA	67	1x 2.0 mcg Calcitriol, IV	keine signifikanten Unterschiede
<i>Nair 2015</i>	St Vincent's Hospital, Sydney, Australien	50	1x 150.000 IU D ₃ , IM oder 1x 300.000 IU D ₃ , IM	Einzelndosis Cholecalciferol i.m. normalisierte Vit. D-Spiegel, stärkerer D-Anstieg führte zu stärkerem Cathelicidin-Anstieg
<i>Quraishi 2015</i>	MGH Boston, USA	30	1x 200.000 IU D ₃ , enteral oder 1x 400.000 IU D ₃ , enteral	hochdosiertes Cholecalciferol als Bolus korrigierte schnell und sicher Vit. D Spiegel, beeinflusst Zytokinexpression
<i>Han 2016 und 2017</i>	Emory University Hospital, Emory University Midtown; Atlanta, USA	30	5x 50.000 IU D ₃ , enteral oder 5x 100.000 IU D ₃ , enteral	2016: kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer durch hochdosiertes Cholecalciferol 2017: Dosisabhängiger Anstieg von freiem 25(OH)D im Plasma, assoziiert mit steigender mRNA-Expression von hCAP18

Tabelle 11: ICU-Interventionsstudien

* PatientInnen mit Cystischer Fibrose, nicht unbedingt auf ICU

2003 wurde von *van den Berghe et al.* die erste Interventionsstudie zu Vitamin D im ICU-Setting publiziert. Die Studie untersuchte, in welchem Ausmaß ein Mangel an Vitamin D und ein länger andauernder ICU-Aufenthalt zum Knochenverlust bei Kritisch Kranken beitragen. 22 PatientInnen mit einer erwarteten ICU-Aufenthaltsdauer von mindestens 10 Tagen wurden abgestimmten Kontrollpersonen gegenübergestellt und zu täglich 200 IU (low dose) oder 500 IU (high dose) intravenösem Cholecalciferol randomisiert.

Bei ICU-Aufnahme waren Serumkonzentrationen von 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, DBP, ionisiertem Kalzium, IL-1 und löslichem IL-6 Rezeptor niedrig, PTH war normal. Zirkulierende Typ-I-Kollagen Propeptide waren hoch, Alkalische Phosphatase normal und Osteokalzin niedrig. Knochenresorptionsmarker (βCTX (carboxy terminal cross-linked telopeptide of type I collagen), Pyridinolin, DPD

(Deoxypyridinolin)) waren 6-fach erhöht. CRP war 40-fach, IL-6 400-fach, TNF- α 5-fach und Osteoprotegerinkonzentrationen 3-fach höher als in der Kontrollgruppe. s-RANK-L war nicht detektierbar.

25(OH)D-Werte in der hochdosierten Gruppe waren nur an den Tagen 2, 6 und 7 höher als in der niedrigdosierten Gruppe, erreichten jedoch zu keinem Zeitpunkt normale Spiegel. Die Serumkonzentrationen von 25(OH)D korrelierten nicht mit der verabreichten Menge an Vitamin D, waren jedoch bei Nicht-Überlebenden niedriger als bei Überlebenden am letzten Tag des ICU-Aufenthaltes ($8.1 \pm 1.3 \mu\text{g/L}$ vs. $15.2 \pm 5.0 \mu\text{g/L}$, $P = 0.009$).

Hochdosiertes Vitamin D führte zu einer leichten Erhöhung des Serum-Osteokalzin ($P < 0.05$) und einem Absinken von βCTX ($P < 0.05$), andere Knochenumsatzmarker blieben jedoch unbeeinflusst. Knochenspezifische Alkalische Phosphatase, Pyridinoline und DPD im Harn und Serum- βCTX stiegen im zeitlichen Verlauf merklich an ($P < 0.01$). CRP und IL-6 fielen ab, TNF- α und IL-1 blieben unverändert. Das Absinken von CRP und IL-6 war in der hochdosierten Gruppe deutlicher ($P < 0.05$).

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine tägliche Verabreichung von 500 IU Cholecalciferol den Vitamin D-Status bei Kritisch Kranken nicht normalisierten. Darüber hinaus verstärkte sich mit längerem ICU-Aufenthalt die Knochenresorption auf das bis zu 15-fache der normalen Werte und war assoziiert mit gehemmter Osteoblastenfunktion. (98)

Amrein et al. führten 2011 erstmals eine randomisiert kontrollierte Studie zu wirklich hochdosierter Vitamin D-Supplementierung bei IntensivpatientInnen durch. Diese Pilotstudie hatte das Ziel, die Sicherheit und Effizienz einer einzelnen oralen hochdosierten Vitamin D₃-Supplementierung im ICU-Setting über eine einwöchige Beobachtungsperiode zu evaluieren. 25 Vitamin D-defiziente PatientInnen (25(OH)D ≤ 20 ng/mL) mit erwarteter ICU-Aufenthaltsdauer > 48 Stunden wurden in die Studie aufgenommen und erhielten randomisiert entweder 540.000 IU Cholecalciferol (entsprechend 13.5 mg) oder ein Placebo, welche oral oder mittels Magensonde verabreicht wurden.

Der mittlere Anstieg des Serum-25(OH)D lag in der Interventionsgruppe bei 25 ng/mL (1 - 47 ng/mL). Der höchste erreichte 25(OH)D-Wert lag bei 64 ng/mL, während bei zwei PatientInnen die Werte nur sehr gering (7 ng/mL) oder nicht (1 ng/mL) anstiegen. Bei 8 von 10 PatientInnen normalisierten sich die Vitamin D-

Werte (≥ 30 ng/mL). Es gab keine Fälle von Hyperkalziämie oder Hyperkalziurie. Von Tag 0 bis Tag 7 stieg das Gesamtkalzium um 0.10 (Placebo) und 0.15 mmol/L (Vitamin D; $P < 0.05$ für beide), während das ionisierte Kalzium um 0.11 (Placebo) und 0.05 mmol/L (Vitamin D, $P < 0.05$ für beide) anstieg. PTH sank um 19 und 28 pg/mL (Placebo und Vitamin D, nicht signifikant) über die sieben Tage, während $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nur in der Vitamin D-Gruppe vorübergehend signifikant anstieg. (99)

Im Anschluss an die 2011 veröffentlichte Pilotstudie führten *Amrein et al.* die bisher größte Vitamin D-Interventionsstudie im ICU-Setting durch. 475 Vitamin D-defiziente (≤ 20 ng/mL) ICU-PatientInnen erhielten im Rahmen der randomisiert kontrollierten Studie entweder hochdosiertes Vitamin D₃ oder ein Placebo. Der Initialdosis von 540.000 IU Cholecalciferol, die oral oder mittels Magensonde verabreicht wurde, folgten fünf monatliche Erhaltungsdosen von 90.000 IU. Primärer Endpunkt der Studie war die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

In der Interventionsgruppe stieg der mittlere $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel nach 7 Tagen von 13.0 ± 4.8 auf 35.5 ± 20.6 ng/mL, wobei 52.2% der PatientInnen binnen dieses Zeitraumes Vitamin D-Suffizienz (> 30 ng/mL) erreichten. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war in der Placebo-Gruppe mit 19.3 Tagen im Median ähnlich wie in der Interventionsgruppe mit 20.1 Tagen ($P = 0.981$), wie auch die Dauer des ICU-Aufenthaltes (im Mittel 10.7 vs. 9.6 Tage, $P = 0.384$). Insgesamt zeigte sich eine Tendenz zu niedrigerer Krankenhaus- und 6-Monats-Mortalität in der Vitamin D-Gruppe, verglichen mit der Placebo-Gruppe (28.3% vs. 35.3%, $P = 0.121$ und 35.0% vs. 42.9%, $P = 0.087$). In der vordefinierten Subgruppe der PatientInnen mit schwerem Vitamin D-Mangel zu Beginn (≤ 12 ng/mL, $n = 200$) war in der Interventionsgruppe sowohl die Krankenhaus- als auch die 6-Monats-Mortalität signifikant niedriger (28.6% vs. 46.1%, $P = 0.010$ und 34.7% vs. 50.0%, $P = 0.021$). Unerwünschte Ereignisse, wie Hyperkalziämie, Hyperkalziurie, Stürze und Frakturen, unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen während der 6-monatigen Studienperiode nicht.

Die hochdosierte orale Vitamin D-Substitution konnte somit in dieser Studienpopulation die Krankenhausaufenthaltsdauer im Vergleich zu Placebo nicht verkürzen, jedoch zeigte sich eine signifikante Senkung der Krankenhaus- und 6-Monats-Mortalität bei PatientInnen mit schwerem Vitamin D-Mangel. (39)

In der Interventionsstudie von *Leaf et al.* wurde untersucht, ob eine einmalige intravenöse Gabe des kurzwirksamen Metaboliten 1,25(OH)₂D positive Auswirkungen auf Marker des angeborenen Immunsystems, Entzündung und Nierenversagen hat. 67 ICU-PatientInnen mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nahmen an der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie teil. Die PatientInnen wurden randomisiert auf zwei Gruppen aufgeteilt, eine Gruppe erhielt 2 µg Calcitriol intravenös, die andere ein Placebo. Hauptzielgröße der Studie war die Plasma-Cathelicidin-Konzentration 24 Stunden nach der Intervention. Nebenzielgrößen beinhalteten leukozytäre Cathelicidin-mRNA-Expression, Plasma-Cytokin-Konzentrationen (IL-10, IL-6, TNF-α, IL-1β und IL-2) sowie im Harn gemessene Nierenschädigungsparameter.

24 Stunden nach der Intervention hatten die PatientInnen, denen Calcitriol verabreicht worden war (n = 36), ähnliche Plasmakonzentrationen an Cathelicidin wie PatientInnen der Placebo-Gruppe (n = 31, P = 0.16). Bei der Calcitriol-Gruppe wurde eine höhere Cathelicidin- (P = 0.04) und IL-10- (P = 0.03) mRNA-Expression gemessen als in der Placebo-Gruppe. Konzentrationen an Plasmazytokinen (IL-10, IL-6, TNF-α, IL-1β und IL-2) sowie Nierenschädigungsparameter waren vergleichbar hoch (P >0.05). Calcitriol hatte keinen Effekt auf klinische Outcomes, keinerlei Nebenwirkungen wurden beobachtet. (100)

Nair et al. verglichen in einer randomisierten Interventionsstudie den Effekt von zwei unterschiedlichen, hohen Dosierungen intramuskulären Cholecalciferols auf Serumspiegel von 25(OH)D, sowie Kalzium, Phosphat, PTH, CRP, IL-6 und Cathelicidin bei kritisch kranken Erwachsenen. 50 erwachsene ICU-PatientInnen mit SIRS wurden randomisiert auf zwei Gruppen aufgeteilt und erhielten entweder 150.000 IU oder 300.000 IU intramuskuläres Cholecalciferol. Pharmakokinetik, pharmakodynamische Parameter und Zielgrößen wurden über 14 Tage beziehungsweise bis zur ICU-Entlassung gemessen.

Vor der Randomisierung wurden 28 der 50 PatientInnen (56%) als Vitamin D-defizient eingestuft (25(OH)D <50 nmol/L). An Tag 7 nach Intervention hatten 15 von 23 PatientInnen (65%) der 150.000 IU-Gruppe und 14 von 21 (67%) der 300.000 IU-Gruppe normale Vitamin D-Spiegel erreicht, an Tag 14 waren es 8 von 10 (80%) und 10 von 12 (83%) (P = 0.004). 28% der PatientInnen hatten vor Behandlungsbeginn einen sekundären Hyperparathyreoidismus. Die PTH-Werte

fielen im Verlauf der Studiendauer ab, wobei PatientInnen, die an Tag 7 Vitamin D-Suffizienz erreichten, signifikant niedrigerer PTH-Werte hatten ($P < 0.01$). Entzündungsmarker (CRP, IL-6) sanken ebenfalls im Verlauf. Eine stärkere Zunahme des Vitamin D-Spiegels war signifikant assoziiert mit stärkerem Cathelicidin-Anstieg an Tag 1 und 3 ($P = 0.04$, $P = 0.004$). Die Mortalitätsrate im Krankenhaus unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen, jedoch hatten PatientInnen, bei denen eine Hormonantwort des PTH auf den Vitamin D-Mangel ausblieb, eine höhere Mortalität (35% vs. 12%, $P = 0.05$). Signifikante Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Folglich konnten Einzeldosen sowohl von 150.000 IU, als auch 300.000 IU intramuskulären Cholecalciferols einen Vitamin D-Mangel erfolgreich ausgleichen, wobei ein stärkerer Anstieg des Vitamin D-Spiegels mit einem stärkeren Cathelicidin-Anstieg einherging. (101)

In der Arbeit von *Quraishi et al.* wurden Veränderungen von Vitamin D-Status und Cathelicidin bei septischen ICU-PatientInnen, die entweder Cholecalciferol oder ein Placebo erhielten, verglichen. Insgesamt 30 PatientInnen wurden zufällig drei verschiedenen Gruppen zugeordnet. Binnen 24 Stunden nach Sepsisbeginn erhielten 10 PatientInnen 200.000 IU Cholecalciferol enteral, 10 PatientInnen 400.000 IU und weitere 10 ein Placebo. An den Tagen 1, 3, 5 und 7 wurde Blut zur Bestimmung von 25(OH)D-Status, DBP und Albumin abgenommen, um das bioverfügbare 25(OH)D zu berechnen. LL-37 und hsCRP wurde ebenfalls bestimmt. Zu Beginn lag die mittlere (IQR) 25(OH)D-Konzentration bei 17 (13 - 22) ng/mL und erreichte bei beiden Interventionsgruppen an Tag 5 den Höhepunkt. Die Gruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Tests verglichen. Im Vergleich zum Ausgangswert lag die mittlere Änderung des Gesamt-25(OH)D in der Placebo-Gruppe an Tag 5 bei 3 (-3 - 8)%, der 200.000 IU Cholecalciferol-Gruppe bei 49 (30 - 82)% und der 400.000 IU-Gruppe bei 69 (55 - 106)% ($P < 0.001$). Das bioverfügbare 25(OH)D steigerte sich um 4 (-8 - 7)%, 45 (40 - 70)% und 96 (58 - 136)% ($P < 0.01$), die Konzentration von LL-37 um -17 (-9 - -23)%, 4 (-10 - 14)% und 30 (23 - 48)% ($P = 0.04$). Zwischen bioverfügbarem 25(OH)D und LL-37 wurde eine positive Korrelation beobachtet (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient = 0.44, $P = 0.03$), jedoch nicht zwischen Gesamt-25(OH)D und LL-37. In keiner der Gruppen wurden Zwischenfälle aufgrund der Cholecalciferol-Therapie beobachtet.

Diese Daten zeigen folglich, dass hochdosiertes Cholecalciferol in dieser Kohorte ebenfalls schnell und gefahrlos den Vitamin D-Status verbesserte, was mit einem Anstieg von zirkulierendem LL-37 einherging. (102)

In der doppelblinden, randomisiert kontrollierten Pilotstudie von *Han et al.* wurde ebenfalls hochdosiertes, enteral verabreichtes Cholecalciferol mit Placebo verglichen. 9 mechanisch beatmete ICU-PatientInnen erhielten an fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 50.000 IU Cholecalciferol (250.000 IU gesamt), 11 PatientInnen erhielten täglich 100.000 IU (500.000 IU gesamt) und 10 PatientInnen wurde ein Placebo verabreicht. Hauptzielgröße war die 25(OH)D-Plasmakonzentration 7 Tage nach Verabreichung der Studienmedikation, Nebenzielgrößen waren LL-37-Konzentration, Krankenhausaufenthaltsdauer, SOFA-Score, Dauer mechanischer Beatmung, Krankenhausmortalität, 12-Wochen-Mortalität und nosokomiale Infekte.

Zu Beginn der Studie hatten 13 PatientInnen (43%) einen Vitamin D-Mangel (25(OH)D <20 ng/mL). Die 250.000 IU und 500.000 IU-Behandlungsschemata führten jeweils zu einem signifikanten Anstieg der durchschnittlichen 25(OH)D-Plasmakonzentration. An Tag 7 lagen die Werte bei 45.7 ± 19.6 ng/mL beziehungsweise 55.2 ± 14.4 ng/mL, im Vergleich zu unveränderten Werten in der Placebo-Gruppe (21 ± 11.2 ng/mL), $P < 0.001$. In beiden Interventionsgruppen kam es zu einer signifikanten Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer, verglichen mit Placebo (25 ± 14 und 18 ± 11 , im Vergleich zu 36 ± 19 Tage; $P = 0.03$). Bei anderen klinischen Outcomes wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Es wurden keine auf die Studienmedikation zurückzuführenden Zwischenfälle beobachtet.

In dieser Kohorte wurde somit durch hochdosiertes Vitamin D ein Anstieg von 25(OH)D in den suffizienten Bereich erreicht, wodurch sich die Dauer des Krankenhausaufenthaltes verkürzte, ohne dass andere klinische Outcomes beeinflusst wurden. (103)

In der darauffolgenden Arbeit untersuchten *Han et al.* anhand der selben PatientInnen den Zusammenhang zwischen der vorangegangenen hochdosierten Vitamin D-Substitution und freiem 25(OH)D, die Beziehung zwischen freiem 25(OH)D und zirkulierendem Cathelicidin (LL-37) und humanem Beta-Defensin 2

(hBD-2) und die Assoziation der genannten antimikrobiellen Peptide und freiem 25(OH)D mit der Phagozytosefunktion alveolärer Makrophagen.

Freies 25(OH)D, LL-37, hBD-2 und die Expression von hCAP18-mRNA wurden im Plasma bestimmt, Gesamt-25(OH)D, -LL-37 und die Phagozytoseaktivität der Alveolarmakrophagen in mittels bronchoalveolärer Lavage gewonnener Flüssigkeit.

Die Plasmakonzentration von freiem 25(OH)D korrelierte mit der Gesamt-25(OH)D-Konzentration ($r = 0.82$, $P < 0.001$). Die 500.000 IU-Dosierung von Vitamin D führte zu einem stärkeren Anstieg an freiem 25(OH)D als die niedrigere Dosis. Die prozentuelle Änderung der hCAP18-mRNA war positiv assoziiert mit der prozentuellen Änderung an freiem 25(OH)D an Tag 7 und Tag 14 ($r = 0.48$, $P = 0.04$; $r = 0.59$, $P = 0.03$). Die Plasmakonzentration von LL-37 korrelierte zudem mit dem Prozentsatz an Alveolarmakrophagen mit Phagozytoseaktivität ($r = 0.51$, $P = 0.04$). (104)

Grossmann et al. führten 2012 eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie über den Effekt von Vitamin D bei PatientInnen mit Cystischer Fibrose durch. 30 Erwachsenen, die aufgrund einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert worden waren, wurde entweder 250.000 IU Cholecalciferol, oder ein Placebo verabreicht. Konzentrationen von 25(OH)D, klinische Outcomes und potentielle unerwünschte Ereignisse wurden bis zu einem Jahr lang untersucht und mittels gemischten Regressionsmodellen und Log-Rank-Analysen ausgewertet. Wie viele dieser PatientInnen tatsächlich auf einer Intensivstation behandelt wurden, ist unklar.

Der mittlere 25(OH)D-Serumspiegel stieg in der Vitamin D-Gruppe von 30.6 ± 3.2 ng/mL auf 58.1 ± 3.5 ng/mL ($P < 0.001$) nach einer Woche, und 36.7 ± 2.6 ng/mL nach 12 Wochen ($P = 0.06$), die Werte in der Placebo-Gruppe blieben unverändert. PatientInnen der Vitamin D-Gruppe hatten eine höhere 1-Jahres-Überlebensrate (14 von 15 vs. 10 von 15, $P = 0.029$) und mehr krankenhaushausfreie Tage (169 vs. 133, $P = 0.036$) sowie mehr Tage ohne IV-Antibiose (154 vs. 121, $P = 0.073$). Es gab keine Anzeichen für Hypervitaminose D oder unerwünschte Zwischenfälle. Serumkonzentrationen von PTH und Kalzium waren ähnlich in den beiden Gruppen.

In dieser Studie führte somit eine einzelne Bolusgabe von Cholecalciferol zu einem Anstieg der 25(OH)D-Konzentration im Serum und war assoziiert mit einer Tendenz zu verbessertem klinischen Outcome. (105)

3.2.4.1 Metaanalysen

Eine erste Metaanalyse randomisiert kontrollierter Studien zu Vitamin D und Outcome bei IntensivpatientInnen wurde 2016 von einer chinesischen Arbeitsgruppe (*Weng et al.*) veröffentlicht. PubMed, EMBASE und die Cochrane Library wurden im Rahmen einer umfangreichen Literatursuche bis Juli 2016 nach passenden Arbeiten durchsucht, welche auf ihr Risiko für Bias überprüft wurden. Primärer Endpunkt war Mortalität (Krankenhaus-, ICU-, 28-Tage-, 30-Tage, 84-Tage, 6-Monats-), sekundärer Endpunkt war die Länge des Krankenhaus- und ICU-Aufenthaltes.

Vier RCTs (*Amrein 2014, Leaf 2014, Han 2016, Quraishi 2016*) mit insgesamt 602 PatientInnen wurden für den systematischen Review und die Metaanalyse berücksichtigt. Die Datenanalyse ergab, dass durch Vitamin D-Supplementierung das Mortalitätsrisiko nicht signifikant gesenkt werden konnte. Die durchgeführte TSA (trial sequential analysis) zeigte jedoch, dass die Stichprobe zu klein war, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Die Krankenhausaufenthaltsdauer wurde durch Vitamin D-Supplementierung signifikant verkürzt (im Mittel -6.7 Tage, 95% CI -13.05 – -0.35), die ICU-Aufenthaltsdauer nicht signifikant beeinflusst, wobei auch hier die durchgeführte TSA zeigte, dass diese Ergebnisse falsch positiv beziehungsweise falsch negativ sein könnten. (106) Insgesamt muss einschränkend jedoch erwähnt werden, dass diese Metaanalyse schwerwiegende methodische Probleme hat und die Studienselektion unvollständig war. (107)

Putzu et al. veröffentlichten 2017 eine Metaanalyse, in die sieben Studien, publiziert zwischen 2011 und 2016, mit insgesamt 716 PatientInnen einfließen (*Amrein 2011, Grossmann 2012, Amrein 2014, Leaf 2014, Quraishi 2015, Han 2016, Alizadeh 2016*). Dafür wurden Online-Datenbanken bis zum 1. September 2016 nach passenden Studien durchsucht. Primärer Endpunkt war Mortalität bei Studien mit niedrigem Risiko für Bias, sekundäre Endpunkte waren Krankenhausaufenthaltsdauer, Dauer des ICU-Aufenthaltes, Dauer mechanischer Beatmung und unerwünschte Zwischenfälle. Eine Vitamin D-Substitution war mit signifikant niedrigerer Mortalität assoziiert als Gabe von Placebo (101/320 (32%) vs. 123/307 (40%); OR 0.70 (95% CI 0.50 - 0.98); P = 0.04; I² = 0%). Bei unerwünschten Zwischenfällen und anderen sekundären Endpunkten wurden keine Unterschiede gefunden. (56) Zu dieser Metaanalyse muss einschränkend gesagt werden, dass

die Grossmann Studie PatientInnen mit Cystischer Fibrose – Exazerbation einschloss und ohne diese Studie die Resultate nicht mehr signifikant waren.

Für die zuletzt erschienene Metaanalyse von *Langlois et al.* wurden Medline, Embase, CINAHL und Cochrane nach randomisiert kontrollierten Studien zu Vitamin D-Gabe im Vergleich zu Placebo bei ICU-PatientInnen durchsucht. Mortalität, Komplikationen durch Infekte, Krankenhaus-/ICU-Aufenthaltsdauer und Dauer mechanischer Beatmung wurden evaluiert. Zwei unabhängige Gutachter beurteilten Eignung der Arbeiten für die Metaanalyse, Bias-Risiko und abstrahierte Daten. Die Daten wurden mittels einem Random-Effects-Modell zusammengefasst um das relative Risiko abzuschätzen. Vordefinierte Subgruppenanalysen beinhalteten oral-enterale vs. parenterale Darreichung, hoch- vs. niedrigdosiert, PatientInnen mit Vitamin D-Mangel und qualitativ hoch- vs. geringwertige Studien. Sechs RCTs (*Amrein 2011, Leaf 2014, Amrein 2014, Quraishi 2015, Nair 2015, Han 2016*) mit insgesamt 695 PatientInnen erfüllten die Kriterien zur Studienteilnahme. Es wurde keine signifikante Reduktion der Mortalität durch Vitamin D-Gabe gefunden ($P = 0.14$, OR 0.86, CI einfügen). Die Aufenthaltsdauer auf ICU beziehungsweise im Krankenhaus war unverändert, keine Unterschiede wurden auch bei der Infektrate und Dauer mechanischer Beatmung festgestellt. Die Subgruppenanalyse der oral-enteralen Gruppe ergab ebenfalls keine signifikante Verbesserung der Mortalitätsrate ($P = 0.12$) oder Krankenhausaufenthaltsdauer ($P = 0.16$). Auch tägliche Dosen von >300.000 IU konnten keine Reduktion der Mortalität ($P = 0.12$) und ICU-Aufenthaltsdauer bewirken ($P = 0.12$). Die AutorInnen kommen aufgrund dieser Ergebnisse zu der Schlussfolgerung, dass Vitamin D-Gabe nicht zu einer Verbesserung von klinischen Outcomes führt, die statistische Ungenauigkeit jedoch durch die kleine Anzahl an verfügbaren Studien erklärt werden könnte. (108)

Auch in dieser letzten Metaanalyse liegen leider schwerwiegende methodische Probleme vor, zum Beispiel wurde die Studie von *Nair et al.* inkludiert und offensichtlich der 150,000 IU Vitamin D₃ Arm in die Placebogruppenanalyse integriert.

4 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, einen strukturierten Überblick über die bisher verfügbare Literatur zum Thema Vitamin D bei Kritisch Kranken zu geben.

Im Zuge der Literaturrecherche wurden 29 Beobachtungsstudien im ICU-Setting, vier ICU-Beobachtungsstudien bei Kindern, neun relevante Beobachtungsstudien außerhalb des ICU-Settings, neun Interventionsstudien und drei Metaanalysen gefunden und strukturiert aufgearbeitet. Die Anzahl der PatientInnen variierte bei den Beobachtungsstudien zwischen 52 und 24.094, bei den Interventionsstudien zwischen 22 und 475.

Die Ergebnisse der Studien erweisen sich als ähnlich heterogen wie die Studien und ihre Endpunkte selbst. In 16 der ICU-Beobachtungsstudien zeigte sich eine Tendenz zu erhöhter Mortalität bei Vitamin D-Mangel, bei 10 wurde kein Zusammenhang der beiden Parameter gefunden. Ebenso uneinheitlich waren die Resultate hinsichtlich Morbidität. Einige Arbeiten liefern Hinweise auf verlängerte Aufenthaltsdauer (ICU (55, 64, 70, 72, 76) und Krankenhaus (65, 73)) und somit auch höhere Behandlungskosten (61, 64) bei Vitamin D-defizienten PatientInnen, andere beschreiben Unterschiede bei Cathelicidin-Spiegel (48, 77) , Infekten (55, 65, 67, 75, 82), Organdysfunktion (65, 67, 68) und Sepsis (60, 67, 71). Bei drei Studien (66, 80, 83) wurden keinerlei signifikante Zusammenhänge zwischen Vitamin D-Spiegel und Outcome gefunden.

Klar ist, dass ein Vitamin D-Mangel bei Kritisch Kranken ein besonders häufiges Problem darstellt, bedingt durch eine Vielfalt an ungünstigen Faktoren, die bei diesen PatientInnen vorhanden sind (siehe Tabelle 4). Die Interventionsstudie von *van den Berghe et al.* demonstrierte, dass die für Kritisch Kranke empfohlene Dosierung von 500 IU Vitamin D täglich einen Vitamin D-Mangel bei diesen PatientInnen nicht ausgleichen konnten. Die Jahre später darauf folgenden Studien von *Amrein*, *Nair* und *Quraishi* zeigten, dass sehr hochdosierte Vitamin D₃ auch als Einzeldosis zu rascher und sicherer Normalisierung der Vitamin D-Spiegel führte. (98, 99, 101, 102) Das zentrale Ergebnis der größten bisher durchgeführten Interventionsstudie von *Amrein et al.* war, dass in der Subgruppe der PatientInnen mit 25(OH)D-Spiegel von <12 ng/mL die Mortalität durch hochdosierte Vitamin D-Substitution signifikant gesenkt werden konnte.

Die Aussagekraft bezüglich Outcome der bisherigen Interventionsstudien und Metaanalysen ist durch die großteils sehr geringe TeilnehmerInnenzahl beschränkt. In der Studie von *Grossmann et al.* lag zudem auch vor der Intervention kein Vitamin D-Mangel vor (mittlerer Spiegel von 30.6 ± 3.2 ng/mL). In der Arbeit von *Nair et al.* gab es keine wirkliche Placebo-Gruppe, da nur die Unterschiede zwischen 150.000 IU und 300.000 IU untersucht wurden.

Kürzlich wurden innerhalb weniger Monate die ersten drei Metaanalysen zu Vitamin D und Mortalität bei Kritischer Erkrankung publiziert, wobei jede dieser Analysen spezifische methodische Probleme aufweist, zusätzlich zu dem Faktum, dass eine Metaanalyse bei den bisher gut 700 analysierbaren PatientInnen nicht sinnvoll ist.

Sehr für eine hochdosierte Vitamin D-Substitution bei Kritisch Kranken sprechen die günstigen Kosten und das geringe Nebenwirkungsprofil der Intervention. Selbst bei verabreichten Dosen von 540.000 IU Cholecalciferol traten keine vermehrten unerwünschten Wirkungen auf. (39) Der Vitamin D-Spiegel der PatientInnen sollte jedoch trotz allem im Auge behalten werden, da Konzentrationen von über 60 ng/mL ebenso mit erhöhter Mortalität assoziiert sind wie Werte unter 20 ng/mL. (95)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Vitamin D-Mangel bei Kritisch Kranken sehr häufig ist und mit schlechterem Outcome assoziiert zu sein scheint. Die bisher vorhandenen Daten aus Beobachtungs- und Interventionsstudien liefern Hinweise auf positive Auswirkungen einer hochdosierten Vitamin D-Substitution in diesem PatientInnenkollektiv, die Ergebnisse sind jedoch sehr heterogen und die bisherigen Studien teils mangelhaft. Auch die komplexen Mechanismen, die sich hinter den Auswirkungen des Hormons befinden, sind nicht restlos geklärt. Um die vermuteten positiven Effekte einer Vitamin D-Gabe in diesem Kontext weiter zu untersuchen, bedarf es dringend großer Phase-III-Interventionsstudien bei kritisch kranken Erwachsenen und Kindern. Zwei große wichtige Studien sind bereits in Planung beziehungsweise gestartet, die VIOLET-Studie aus dem PETAL Netzwerk (NCT03096314) sowie die VITDALIZE Studie in Graz (NCT03188796).

5 Literaturverzeichnis

1. Board CtRDRIfVDaCFaN. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D 2011.
2. Königshoff M. Kurzlehrbuch Biochemie: Georg Thieme Verlag; 2012.
3. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients*. 2013;5(9):3605-16.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):266-81.
5. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *The Journal of nutrition*. 2005;135(11):2739s-48s.
6. Horn F. *Biochemie des Menschen*: Thieme; 2015.
7. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet (London, England)*. 1982;1(8263):74-6.
8. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(6):1165-8.
9. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(2):373-8.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
11. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D₃ by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(5):882-7.
12. Brown J, Amling M, Barvencik F. Möglichkeiten zur Verbesserung des Vitamin-D-Status der Bevölkerung. *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen*. 2011;18(3):104-9.
13. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(3):353-73.
14. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):362-71.
15. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(8):2062-72.
16. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *American journal of physiology Renal physiology*. 2005;289(1):F8-28.
17. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*. 2005;26(5):662-87.
18. Klinke P, Kurtz, Silbernagl. *Physiologie*: Thieme; 2010.
19. Renz-Polster H. *Basislehrbuch Innere Medizin*: Elsevier; 2013.
20. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 2003;89(5):552-72.
21. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689s-96s.

22. Hullett DA, Cantorna MT, Redaelli C, Humpal-Winter J, Hayes CE, Sollinger HW, et al. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Transplantation*. 1998;66(7):824-8.
23. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Bmj*. 2017;356:i6583.
24. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;30(2):113-25.
25. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *American journal of preventive medicine*. 2007;32(3):210-6.
26. Colston KW. Vitamin D and breast cancer risk. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2008;22(4):587-99.
27. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney international*. 2010;78(2):140-5.
28. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD007469.
29. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080s-6s.
30. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, Gonzalez-Gross M, Valtuena J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016.
31. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2004;158(6):531-7.
32. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *Journal of the American Dietetic Association*. 2005;105(6):971-4.
33. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med*. 2002;112(8):659-62.
34. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(4):854-8.
35. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5387-91.
36. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):E447-52.
37. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):677-81.
38. Thacher TD, Fischer PR, Obadofin MO, Levine MA, Singh RJ, Pettifor JM. Comparison of metabolism of vitamins D₂ and D₃ in children with nutritional rickets. *J Bone Miner Res*. 2010;25(9):1988-95.
39. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D₃ on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(15):1520-30.

40. Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scott MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int*. 2009;20(8):1407-15.
41. von Restorff C, Bischoff-Ferrari HA, Theiler R. High-dose oral vitamin D3 supplementation in rheumatology patients with severe vitamin D3 deficiency. *Bone*. 2009;45(4):747-9.
42. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;303(18):1815-22.
43. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2007;46(12):1852-7.
44. Amrein K, Schilcher G, Fahrleitner-Pammer A. Hypercalcaemia in asymptomatic sarcoidosis unmasked by a vitamin D loading dose. *The European respiratory journal*. 2011;37(2):470-1.
45. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):842-56.
46. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *The New England journal of medicine*. 2011;365(5):410-21.
47. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):2055-62.
48. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *Journal of Translational Medicine*. 2009;7(1):28.
49. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, et al. Impact of anesthesia and surgery for congenital heart disease on the vitamin d status of infants and children: a prospective longitudinal study. *Anesthesiology*. 2013;119(1):71-80.
50. Amrein K, Christopher KB, McNally JD. Understanding vitamin D deficiency in intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2015;41(11):1961-4.
51. Amrein K, Venkatesh B. Vitamin D and the critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(2):188-93.
52. Zajic P, Amrein K. Vitamin D deficiency in the ICU: a systematic review. *Minerva endocrinologica*. 2014;39(4):275-87.
53. Lee P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2011;25(5):769-81.
54. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. 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*. 2011;96(1):53-8.
55. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(6):713-20.
56. Putzu A, Belletti A, Cassina T, Clivio S, Monti G, Zangrillo A, et al. Vitamin D and outcomes in adult critically ill patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of critical care*. 2017;38:109-14.
57. Perron RM, Lee P. Efficacy of high-dose vitamin D supplementation in the critically ill patients. *Inflammation & allergy drug targets*. 2013;12(4):273-81.

58. Braun A, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Liu Y, Giovannucci E, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med*. 2011;39(4):671-7.
59. Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, Giovannucci E, Christopher KB. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality*. *Crit Care Med*. 2012;40(1):63-72.
60. Cecchi A, Bonizzoli M, Douar S, Mangini M, Paladini S, Gazzini B, et al. Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. *Minerva Anestesiol*. 2011.
61. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris AN. Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(3):208-11.
62. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care*. 2011;15(6):R292.
63. Arnsion Y, Gringauz I, Itzhaky D, Amital H. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. *QJM*. 2012.
64. Matthews LR, Ahmed Y, Wilson KL, Griggs DD, Danner OK. Worsening severity of vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. *American journal of surgery*. 2012;204(1):37-43.
65. Flynn L, Zimmerman LH, McNorton K, Dolman M, Tyburski J, Baylor A, et al. Effects of vitamin D deficiency in critically ill surgical patients. *American journal of surgery*. 2012;203(3):379-82; discussion 82.
66. Su LX, Jiang ZX, Cao LC, Xiao K, Song JP, Li H, et al. Significance of low serum vitamin D for infection risk, disease severity and mortality in critically ill patients. *Chinese medical journal*. 2013;126(14):2725-30.
67. Aygencel G, Turkoglu M, Tuncel AF, Candir BA, Bildaci YD, Pasaoglu H. Is vitamin d insufficiency associated with mortality of critically ill patients? *Critical care research and practice*. 2013;2013:856747.
68. Hu J, Luo Z, Zhao X, Chen Q, Chen Z, Qin H, et al. Changes in the calcium-parathyroid hormone-vitamin d axis and prognosis for critically ill patients: a prospective observational study. *PLoS One*. 2013;8(9):e75441.
69. Nair P, Lee P, Reynolds C, Nguyen ND, Myburgh J, Eisman JA, et al. Significant perturbation of vitamin D-parathyroid-calcium axis and adverse clinical outcomes in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):267-74.
70. Amrein K, Zajic P, Schnedl C, Waltensdorfer A, Fruhwald S, Holl A, et al. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care*. 2014;18(2):R47.
71. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. *Crit Care Med*. 2014;42(1):97-107.
72. Padhi R, Panda B, Jagati S, Patra SC. Vitamin D status in adult critically ill patients in Eastern India: An observational retrospective study. *Lung India*. 2014;31(3):212-6.
73. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, McCarthy CM, Bhan I, Camargo CA, Jr. Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality. *Crit Care Med*. 2014;42(6):1365-71.

74. Barnett N, Zhao Z, Koyama T, Janz DR, Wang CY, May AK, et al. Vitamin D deficiency and risk of acute lung injury in severe sepsis and severe trauma: a case-control study. *Ann Intensive Care*. 2014;4(1):5.
75. Ala-Kokko TI, Mutt SJ, Nisula S, Koskenkari J, Liisanantti J, Ohtonen P, et al. Vitamin D deficiency at admission is not associated with 90-day mortality in patients with severe sepsis or septic shock: Observational FINNAKI cohort study. *Annals of medicine*. 2016;48(1-2):67-75.
76. Alizadeh N, Khalili H, Mohammadi M, Abdollahi A. Serum Vitamin D levels at admission predict the length of intensive care unit stay but not in-hospital mortality of critically ill surgical patients. *Journal of research in pharmacy practice*. 2015;4(4):193-8.
77. Leaf DE, Croy HE, Abrahams SJ, Raed A, Waikar SS. Cathelicidin antimicrobial protein, vitamin D, and risk of death in critically ill patients. *Crit Care*. 2015;19:80.
78. Moraes RB, Friedman G, Wawrzeniak IC, Marques LS, Nagel FM, Lisboa TC, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(5):326-32.
79. Brook K, Camargo CA, Christopher KB, Quraishi SA. Admission vitamin D status is associated with discharge destination in critically ill surgical patients. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):23.
80. Kempker JA, West KG, Kempker RR, Siwamogsatham O, Alvarez JA, Tangpricha V, et al. Vitamin D status and the risk for hospital-acquired infections in critically ill adults: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122136.
81. De Pascale G, Vallecoccia MS, Schiattarella A, Di Gravio V, Cutuli SL, Bello G, et al. Clinical and microbiological outcome in septic patients with extremely low 25-hydroxyvitamin D levels at initiation of critical care. *Clin Microbiol Infect*. 2015.
82. Guan J, Karsy M, Brock AA, Eli I, Ledyard H, Hawryluk GW, et al. A Prospective Analysis of Hypovitaminosis D and Mortality in 400 Patients in the Neurocritical Care Setting. *Neurosurgery*. 2016;63 Suppl 1:195.
83. Vosoughi N, Kashefi P, Abbasi B, Feizi A, Askari G, Azadbakht L. The relationship between Vitamin D, clinical outcomes and mortality rate in ICU patients: A prospective observational study. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2016;21:75.
84. Anwar E, Hamdy G, Taher E, Fawzy E, Abdulattif S, Attia MH. Burden and Outcome of Vitamin D Deficiency Among Critically Ill Patients: A Prospective Study. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(3):378-84.
85. Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, Sullivan RM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics*. 2012;130(3):421-8.
86. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, et al. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics*. 2012;130(3):429-36.
87. Ebenezer K, Job V, Antonisamy B, Dawodu A, Manivachagan MN, Steinhoff M. Serum Vitamin D Status and Outcome among Critically Ill Children Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit in South India. *Indian journal of pediatrics*. 2016;83(2):120-5.
88. Sankar J, Lotha W, Ismail J, Anubhuti C, Meena RS, Sankar MJ. Vitamin D deficiency and length of pediatric intensive care unit stay: a prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):3.
89. Ginde AA, Camargo CA, Jr., Shapiro NI. Vitamin D insufficiency and sepsis severity in emergency department patients with suspected infection. *Academic*

emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine. 2011;18(5):551-4.

90. Remmelts HH, van de Garde EM, Meijvis SC, Peelen EL, Damoiseaux JG, Grutters JC, et al. Addition of vitamin D status to prognostic scores improves the prediction of outcome in community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(11):1488-94.

91. Borgermann J, Lazouski K, Kuhn J, Dreier J, Schmidt M, Gilis-Januszewski T, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D fluctuations in cardiac surgery are related to age and clinical outcome*. *Crit Care Med*. 2012;40(7):2073-81.

92. Quraishi SA, Litonjua AA, Moromizato T, Gibbons FK, Camargo CA, Jr., Giovannucci E, et al. Association between prehospital vitamin D status and hospital-acquired bloodstream infections. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(4):952-9.

93. Lange N, Litonjua AA, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. Pre-hospital vitamin D concentration, mortality, and bloodstream infection in a hospitalized patient population. *Am J Med*. 2013;126(7):640.e19-27.

94. Nguyen HB, Eshete B, Lau KH, Sai A, Villarin M, Baylink D. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D: an outcome prognosticator in human sepsis. *PLoS One*. 2013;8(5):e64348.

95. Amrein K, Quraishi SA, Litonjua AA, Gibbons FK, Pieber TR, Camargo CA, Jr., et al. Evidence for a U-shaped relationship between prehospital vitamin D status and mortality: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1461-9.

96. Sriram K, Perumal K, Alemzadeh G, Osei A, Voronov G. The relationship between immediate preoperative serum 25-hydroxy-vitamin D(3) levels and cardiac function, dysglycemia, length of stay, and 30-d readmissions in cardiac surgery patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2015;31(6):820-6.

97. Zittermann A, Kuhn J, Ernst JB, Becker T, Larisch J, Dreier J, et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D Concentrations and Postoperative Infections in Cardiac Surgical Patients: The CALCITOP-Study. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158532.

98. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L, Bouillon R. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4623-32.

99. Amrein K, Sourij H, Wagner G, Holl A, Pieber TR, Smolle KH, et al. Short-term effects of high-dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care*. 2011;15(2):R104.

100. Leaf DE, Raed A, Donnino MW, Ginde AA, Waikar SS. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(5):533-41.

101. Nair P, Venkatesh B, Lee P, Kerr S, Hoechter DJ, Dimeski G, et al. A Randomized Study of a Single Dose of Intramuscular Cholecalciferol in Critically Ill Adults. *Crit Care Med*. 2015;43(11):2313-20.

102. Quraishi SA, De Pascale G, Needleman JS, Nakazawa H, Kaneki M, Bajwa EK, et al. Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2015;43(9):1928-37.

103. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LA, Hao L, et al. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot

Double Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2016;4:59-65.

104. Han JE, Alvarez JA, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Hao L, et al. Impact of high-dose vitamin D3 on plasma free 25-hydroxyvitamin D concentrations and antimicrobial peptides in critically ill mechanically ventilated adults. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2017;38:102-8.

105. Grossmann RE, Zughair SM, Kumari M, Seydafkan S, Lyles RH, Liu S, et al. Pilot study of vitamin D supplementation in adults with cystic fibrosis pulmonary exacerbation: A randomized, controlled trial. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):191-7.

106. Weng H, Li JG, Mao Z, Zeng XT. Randomised trials of vitamin D3 for critically ill patients in adults: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2016.

107. McNally JD, Ginde AA, Amrein K. Clarification needed for the systematic review of vitamin D trials in the ICU. *Intensive Care Med*. 2017;43(4):595-6.

108. Langlois PL, Szewc C, D'Aragnon F, Heyland DK, Manzanares W. Vitamin D supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2017