

DIPLOMARBEIT

VITAMIN D-STATUS UND KRANKENHAUS- BZW. SEPSIS- MORTALITÄT BEI KRITISCH KRANKEN

eingereicht von

PAUL ZAJIC

geb. 27. März 1988

zur Erlangung des akademischen Grades

DOKTOR DER GESAMTEN HEILKUNDE

(DR. MED. UNIV.)

an der

MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT GRAZ

ausgeführt an der

UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN

KLINISCHE ABTEILUNG FÜR ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSEL

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, Priv.-Doz. Dr. Karin Amrein, MSc

Graz, 07.05.2013

Paul Zajic

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 07.05.2013

Unterschrift

DANKSAGUNGEN

Zu allererst möchte ich mich bei meinen Diplomarbeitsbetreuern Herrn **Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig** und Frau **Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Karin Amrein, MSc** für ihre fortwährende Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Nur durch intensive Betreuung, das Zur-Seite-Stehen mit Rat und Tat und Hilfestellung insbesondere bei der statistischen Analyse war es mir möglich, eine Abschlussarbeit in diesem Umfang zu erstellen.

Im gleichen Atemzug möchte ich mich bei meinen Eltern, Frau **Mag.^a Gertraud Zajic** und Herrn **Dipl.-Ing. Paul Zajic** sowie bei meiner Großmutter, Frau **Ludmilla Kronberger**, bedanken, denen ich es verdanke, überhaupt mit dem Studium der Humanmedizin begonnen zu haben. Wäre ich nicht zu jedem Zeitpunkt von ihnen unterstützt worden, wäre ich wohl nicht einmal in die Verlegenheit gekommen, jemals mit dieser Diplomarbeit zu beginnen.

Des Weiteren gilt mein Dank meiner Lebensgefährtin, Frau **Sandra Moser**, die mir im Verlauf des Studiums und des Erarbeitens dieser Studie nicht bloß geduldige Stütze, sondern auch stete Triebfeder für eine zeitnahe Fertigstellung war. Ihrer hilfreichen Hand ist auch die Erstellung der notwendigen Konversionssoftware für die Datengrundlage dieser Arbeit zu verdanken, ohne die eine statistische Analyse gar nicht möglich gewesen wäre.

Schließlich und endlich möchte ich all meinen Freunden und Kollegen danken, die mich seit meinem Umzug aus meiner Heimatstadt Wien in meine Studienheimat Graz begleitet, unterstützt und motiviert haben. Das sind insbesondere all die Bekanntschaften, die ich durch meine ehrenamtlichen Tätigkeit beim Roten Kreuz Graz und dem Mediziner corps kennen lernen durfte, denn der Rettungsdienst ist einem angehenden Mediziner eine gute Schule.

Allen Genannten, mehr noch allen Nicht-Genannten, ein herzliches:

Danke!

INHALTSVERZEICHNIS

Danksagungen.....	I
Inhaltsverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Zusammenfassung	VI
Abstract.....	VII
1 Einführung	1
1-1 Grundlagen zu Vitamin D	1
1-2 Vitamin D-Mangel	4
1-3 Grundlagen zur Sepsis	10
1-4 Auswirkungen des Vitamin D-Mangels auf kritisch Kranke	17
2 Material und Methoden.....	20
2-1 Ziel der Studie.....	20
2-2 Studiendesign	20
2-3 Datengewinnung	21
2-4 Vorbereitende Datenbearbeitung	23
2-5 Statistische Analyse	24
3 Ergebnisse.....	25
3-1 PatientInnenkollektiv.....	25
3-2 Klinische Charakteristika	25
3-3 Laborchemische Charakteristika	27
3-4 Primärer Endpunkt: Prävalenz des Vitamin D-Mangels.....	29
3-5 Subgruppen-Vergleiche	33
3-6 Sekundäre Endpunkte: Intensiv- und Gesamtmortalität.....	43
3-7 Sekundäre Endpunkte: Sepsismortalität und Blutkulturenpositivität	51
3-8 Sekundäre Endpunkte: Intensiv- und Gesamtaufenthaltsdauer.....	53
4 Diskussion	55
5 Ausblick	57
Literaturverzeichnis.....	58
Anhang.....	1
Bildnachweis	1
Posterpräsentationen.....	2
Lebenslauf.....	3

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1-1 Struktur und Nomenklatur der Steroide.....	1
Abbildung 1-2 Strukturformel von Cholecalciferol.....	1
Abbildung 1-3 Vitamin D-Synthese in der Haut, vereinfacht nach (1).....	2
Abbildung 1-4 Vitamin D-Defizienz, -Insuffizienz und Suffizienz	5
Abbildung 3-1 Prävalenz des Vitamin D-Mangels	29
Abbildung 3-2 Prävalenz des Vitamin D-Mangels nach Geschlecht und Alter	29
Abbildung 3-3 Vitamin D-Mangel nach Aufnahmediagnose	30
Abbildung 3-4 Saisonale Vitamin D-Variabilität	31
Abbildung 3-5 Monatsspezifische Tertilen.....	32
Abbildung 3-6 Intensivmortalität nach Subgruppen	43
Abbildung 3-7 Adjustierte Cox-Regression für ICU-Mortalität und Subgruppen.....	45
Abbildung 3-8 Adjustierte Cox-Regression für ICU-Mortalität und Monats-Tertilen.....	45
Abbildung 3-9 Überlebenskurve Intensivaufenthalt/Subgruppe	46
Abbildung 3-10 Überlebenskurve Intensivaufenthalt/Tertilen	46
Abbildung 3-11 Krankenhausmortalität nach Subgruppen.....	47
Abbildung 3-12 Adjustierte Cox-Regression für KH-Mortalität und Subgruppen	49
Abbildung 3-13 Adjustierte Cox-Regression für KH-Mortalität und Monats-Tertilen.....	49
Abbildung 3-14 Überlebenskurve Krankenhausaufenthalt/Subgruppen.....	50
Abbildung 3-15 Überlebenskurve Krankenhausaufenthalt/Tertilen.....	50
Abbildung 3-16 Sepsismortalität nach Subgruppen.....	51
Abbildung 3-17 Blutkulturenpositivität nach Subgruppen	52
Abbildung 3-18 Intensivaufenthaltsdauer nach Subgruppen.....	54
Abbildung 3-19 Krankenhausaufenthaltsdauer nach Subgruppen.....	54

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1-1 Vitamin D-Subtypen	1
Tabelle 1-2 Umrechnung von Vitamin D-Messwerten	5
Tabelle 1-3 Ursachen für Vitamin D-Mangel, modifiziert nach (2).....	6
Tabelle 1-4 Mittlere Vitamin D-Spiegel in unterschiedlichen Regionen, modifiziert nach (25).....	7
Tabelle 1-5 Kriterien zur Diagnose von SIRS, Sepsis und schwerer Sepsis	11
Tabelle 1-6 Direkte und indirekte Kosten der Sepsis, modifiziert nach (85).....	14
Tabelle 2-1 Teilnehmende Intensivstationen	20
Tabelle 2-2 Erhobene Laborparameter	22
Tabelle 3-1 Klinische Charakteristika des PatientInnenkollektivs.....	26
Tabelle 3-2 Laborchemische Charakteristika des PatientInnenkollektivs.....	28
Tabelle 3-3 Vitamin D-Mangel nach Alter	29
Tabelle 3-4 Vitamin D-Mangel nach Geschlecht	30
Tabelle 3-5 Vitamin D-Mangel nach Aufnahmediagnose	30
Tabelle 3-6 Saisonale Vitamin D-Variabilität.....	31
Tabelle 3-7 Saisonale Vitamin D-Variabilität.....	31
Tabelle 3-8 Monatsspezifische Tertilen	32
Tabelle 3-9 Vergleich zwischen Defizienz, Insuffizienz und Suffizienz	34
Tabelle 3-10 Vergleich zwischen monatsspezifischen Tertilen.....	36
Tabelle 3-11 Vergleich zwischen Intensivstationen	38
Tabelle 3-12 Vergleich zwischen Sepsis und Non-Sepsis	40
Tabelle 3-13 Vergleich zwischen Letaler Sepsis und Non-Sepsis	42
Tabelle 3-14 Adjustierte Cox-Regression für ICU-Mortalität und Subgruppen.....	45
Tabelle 3-15 Adjustierte Cox-Regression für ICU-Mortalität und Monats-Tertilen.....	45
Tabelle 3-16 Adjustierte Cox-Regression für KH-Mortalität und Subgruppen.....	49
Tabelle 3-17 Adjustierte Cox-Regression für KH-Mortalität und Monats-Tertilen.....	49
Tabelle 3-18 Aufenthaltsdauer nach Defizienz, Insuffizienz, Suffizienz.....	53
Tabelle 3-19 Aufenthaltsdauer nach monatsspezifischen Tertilen	53
Tabelle 3-20 Aufenthaltsdauer nach Intensivstationen.....	53

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1,25(OH) ₂ D.....	25-Hydroxy-Vitamin D = Calcitriol
25(OH)D.....	1,25-Hydroxy-Vitamin D = Calcidiol
ACCP.....	Americam College of Chest Physicians
ADH.....	Antidiuretisches Hormon
APACHE.....	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
CI.....	Confidence Interval = Konfidenzintervall
CRP.....	C-reaktives Protein
DIC.....	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DIVI.....	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DSG.....	Deutsche Sepsis-Gesellschaft
EGDT.....	Early Goal Directed Therapy
GFR.....	Glomeruläre Filtrationsrate
GM-CSF.....	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulierender Faktor
HIV.....	Humanes Immundefizienz-Virus
HR.....	Hazard Ratio
ICU.....	Intensive Care Unit = Intensivstation
IE.....	Internationale Einheit
IL.....	Interleukin
IQR.....	Interquartile Range = Interquartilenabstand
KH.....	Krankenhaus
LPS.....	Lipopolysaccharid
MDRD.....	Modification of Diet in Renal Disease
MODS.....	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MW.....	Mittelwert
NFκB.....	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NO.....	Stickstoffmonoxid
OR.....	Odds Ratio
PCT.....	Procalcitonin
PTH.....	Parathormon
rA.....	Rheumatoide Arthritis
RANTES.....	Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted
RR.....	Relative Risk = Relatives Risiko
SAPS.....	Simplified Acute Physiology Score
SCCM.....	Society of Critical Care Medicine
SIRS.....	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SLE.....	Systemischer Lupus Erythematoses
SOFA.....	Sequential Organ Failure Assessment score
TLR.....	toll-like Receptor
TNF.....	Tumornekrosefaktor
UV.....	Ultraviolett
VDR.....	Vitamin D Receptor
σ.....	Standardabweichung

ZUSAMMENFASSUNG

EINFÜHRUNG: Vitamin D-Mangel ist bei kritisch Kranken häufig und infektiöse Komplikationen und Sepsis sind auch heute noch die häufigste Todesursache. Der Vitamin D-Status wird in direkten Zusammenhang mit der Immunkompetenz des Menschen gebracht. In dieser Studie sollten deshalb die Prävalenz des Vitamin D-Mangels bei IntensivpatientInnen sowie ein etwaiger Einfluss auf die Mortalität sowie auf die Rate an positiven Blutkulturen und letaler Sepsis überprüft werden.

MATERIAL/METHODEN: In einer monozentrischen Observationsstudie am LKH Univ.-Klinikum Graz wurden im Zeitraum von September 2008 bis Mai 2010 655 IntensivpatientInnen an mehreren Intensivstationen, für die 25-Hydroxy-Vitamin D-Werte [25(OH)D] verfügbar waren, eingeschlossen. Zur Reflexion saisonaler Schwankungen des 25(OH)D wurden die PatientInnen in monatspezifische Tertilen (niedrig, mittel, hoch) eingeordnet. Um eine Assoziation zwischen Vitamin D-Status und Sterblichkeit zu prüfen, wurden für Alter, Geschlecht und SAPS II adjustierte Cox-Regressionsanalysen für die Intensiv- und Gesamtmortalität durchgeführt. Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen 25(OH)D-Spiegeln und infektiösen Komplikationen wurden die Raten positiver Blutkulturen sowie der Anteil der letalen Sepsis an der Gesamtmortalität ausgewertet.

ERGEBNISSE: Die Mehrheit der PatientInnen wies eine Vitamin D-Defizienz (<20ng/ml; 60.2%) oder Insuffizienz (20-30ng/ml) auf, während normale Werte (>30ng/ml) nur in 13.6% der Fälle vorhanden waren. Es gab starke Schwankungen der mittleren 25(OH)D-Werte. Die höchsten Spiegel wurden im Hochsommer gemessen und waren doppelt so hoch wie in den Wintermonaten. Es gab keine signifikante Assoziation zwischen dem Vitamin D-Status und der *Intensivmortalität*. Die *Krankenhausmortalität* war jedoch bei PatientInnen in der niedrigen und mittleren 25(OH)D Tertile signifikant höher als in der höchsten Tertile (HR 1.99, 95% CI 1.27-3.11 bzw. 1.87, 95% CI 1.18-2.98). Es wurde kein Sepsis-Tod bei Vitamin D-Suffizienz beobachtet. Dem gegenüber konnte in der Subgruppenanalyse von PatientInnen mit verfügbaren Blutkulturergebnissen (n=244) keine Assoziation zwischen 25(OH)D-Spiegeln und der entsprechenden Positivitätsrate festgestellt werden.

DISKUSSION: In der gegenwärtigen Studie, die zu diesem Zeitpunkt die weltweit zweitgrößte ihrer Art darstellt, konnte eine klare Verbindung zwischen Gesamt- bzw. Sepsismortalität und dem Vitamin D-Status festgestellt werden. Dementsprechend müssen in einem nächsten Schritt Interventionsstudien durchgeführt werden, um einen möglichen Effekt einer Vitamin D-Substitution auf die Sterblichkeit von IntensivpatientInnen zu überprüfen.

ABSTRACT

INTRODUCTION: There is growing evidence of an association between vitamin D-status and the human immune response. Vitamin D deficiency is common in the critically ill. In this population sepsis is the leading cause of death. This study sought to determine the prevalence of vitamin D deficiency in the critically ill and investigate a possible association between vitamin D status, mortality, blood culture positivity and lethal sepsis.

MATERIALS/METHODS: This was a retrospective observational study, conducted at the University Medical Center of Graz, Austria. 655 patients with available 25-hydroxy-vitamin D-levels [25(OH)D] from medical, neurologic and surgical intensive care units were included between September 2008 and May 2010. Vitamin D levels were categorized by month-specific tertiles (high, intermediate, low) to reflect seasonal variation of serum 25(OH)D levels. Cox-regression analysis for ICU- and overall-mortality, adjusted for age, gender and SAPS II, was performed. Blood culture positivity rates and rates of lethal sepsis were evaluated to investigate a possible association of vitamin D status and infectious complications.

RESULTS: The majority of patients was vitamin D deficient (<20ng/ml; 60.2%) or insufficient (20-30ng/ml; 26.3%) whereas normal 25(OH)D levels were present in only 13.6%. There was significant seasonal variation in mean vitamin D levels. Highest 25(OH)D levels were measured in midsummer; those were two-fold higher than the lowest levels in the winter season. There was no significant association between *ICU mortality* and vitamin D status. However, *hospital mortality* was significantly higher in patients in the low and intermediate 25(OH)D tertile compared to the high tertile (HR 1.99, 95% CI 1.27-3.11 and HR 1.87, 95% CI 1.18-2.98 respectively). There was not a single sepsis-related fatality in patients with sufficient vitamin D levels. On the contrary, there was no association between blood culture positivity rates and vitamin D status in a subgroup-analysis of available blood culture results (n=244).

DISCUSSION: This study, which represents the second largest of its kind at this time, shows a clear association between vitamin D deficiency, overall- and sepsis-mortality. Therefore, as a next step intervention studies need to be conducted to evaluate a possible benefit of vitamin D substitution therapy on the mortality and infectious complications in the critically ill.

1 | EINFÜHRUNG

In den letzten Jahren wurden vermehrt Auswirkungen von Vitamin D-Mangelzuständen erkannt, die über die lange bekannten Folgen für den Knochenstoffwechsel – Rachitis und Osteomalazie – hinausgehen. Diese neu entdeckten Wirkungen betreffen unter anderem das Immunsystem. Gerade bei IntensivpatientInnen ist dies von besonderer Wichtigkeit, da infektiöse Komplikationen und Sepsis nach wie vor die führende Todesursache bei kritisch Kranken darstellen. Diese Arbeit widmet sich deshalb einem etwaigen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und der Sterblichkeit sowie Infektionen bei IntensivpatientInnen.

1-1 | GRUNDLAGEN ZU VITAMIN D

1-1-1 | BIOCHEMIE

Vitamin D ist in seiner chemischen Struktur ein Secosteroid. Wie alle Substanzen dieser Gruppe basiert es auf der Steroid-Struktur (Abbildung 1-1). In der Gruppe der Secosteroide sind die Kohlenstoff-Atome 9 und 10 des B-Rings aber nicht miteinander verbunden (Abbildung 1-2), wovon sich auch der Name ableitet (lat. *secare* = schneiden).

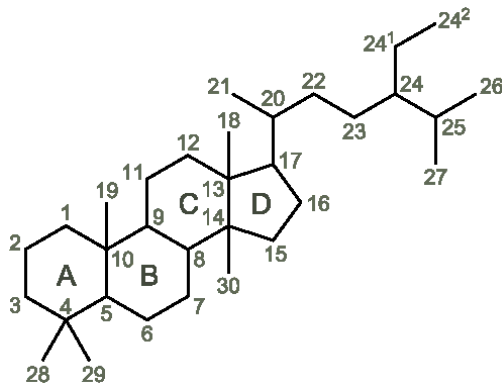


Abbildung 1-1 Struktur und Nomenklatur der Steroide

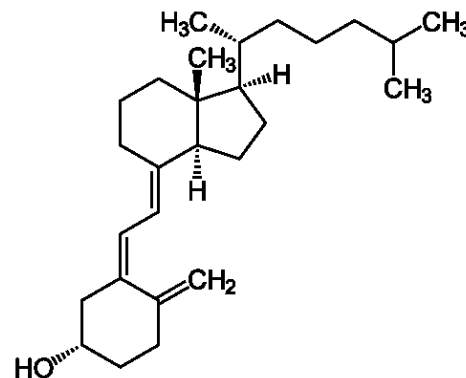


Abbildung 1-2 Strukturformel von Cholecalciferol

Vitamin D zählt, wie auch die Vitamine A (Retinol), E (Tocopherol) und K, zu den fettlöslichen Vitaminen. Es existiert in mehreren Subtypen, die im Organismus denselben Effekt ausüben.

Subtyp	Bezeichnung	Quelle
Vitamin D1	Lumisterol + Ergocalciferol	Industrielle Synthese
Vitamin D2	Ergocalciferol	Ergosterol (Nahrung, Supplemente)
Vitamin D3	Cholecalciferol	7-Dehydrocholesterol (UV-B) Supplemente)
Vitamin D4	22-Dihydroergocalciferol	
Vitamin D5	Sitocalciferol	7-Dehydrositosterol

Tabelle 1-1 Vitamin D-Subtypen

Streng genommen ist Vitamin D ein (Pro-)Hormon und kein Vitamin, da es vom menschlichen Körper synthetisiert werden kann, jedoch noch in seine aktive Form umgewandelt werden muss.

Unter dem Einfluss von ultravioletttem Licht mit Wellenlängen zwischen 290nm und 315nm wird in der Haut 7-Dehydrocholesterol photolysiert, wodurch *Prächolecalciferol* entsteht. Da dieses thermodynamisch instabil ist durchläuft es eine Verschiebung eines Protons von Position C9 auf Position C10 sowie eine Isomerisation. Es entsteht *Cholecalciferol*, welches in den Blutkreislauf übertritt und dort an das Vitamin D-bindende Protein gebunden wird. (1)

Cholecalciferol wird in der Leber zu *25-Hydroxy-Vitamin D* [25(OH)D] (*Calcidiol*) metabolisiert. In den Nieren wird 25(OH)D unter der Wirkung der 25-Hydroxy-Vitamin D-1 α -Hydroxylase in das zirkulierende *1,25-Hydroxy-Vitamin D* [1,25(OH)₂D] (*Calcitriol*) umgewandelt, welches nun die aktive Form des Vitamin D darstellt. (2)

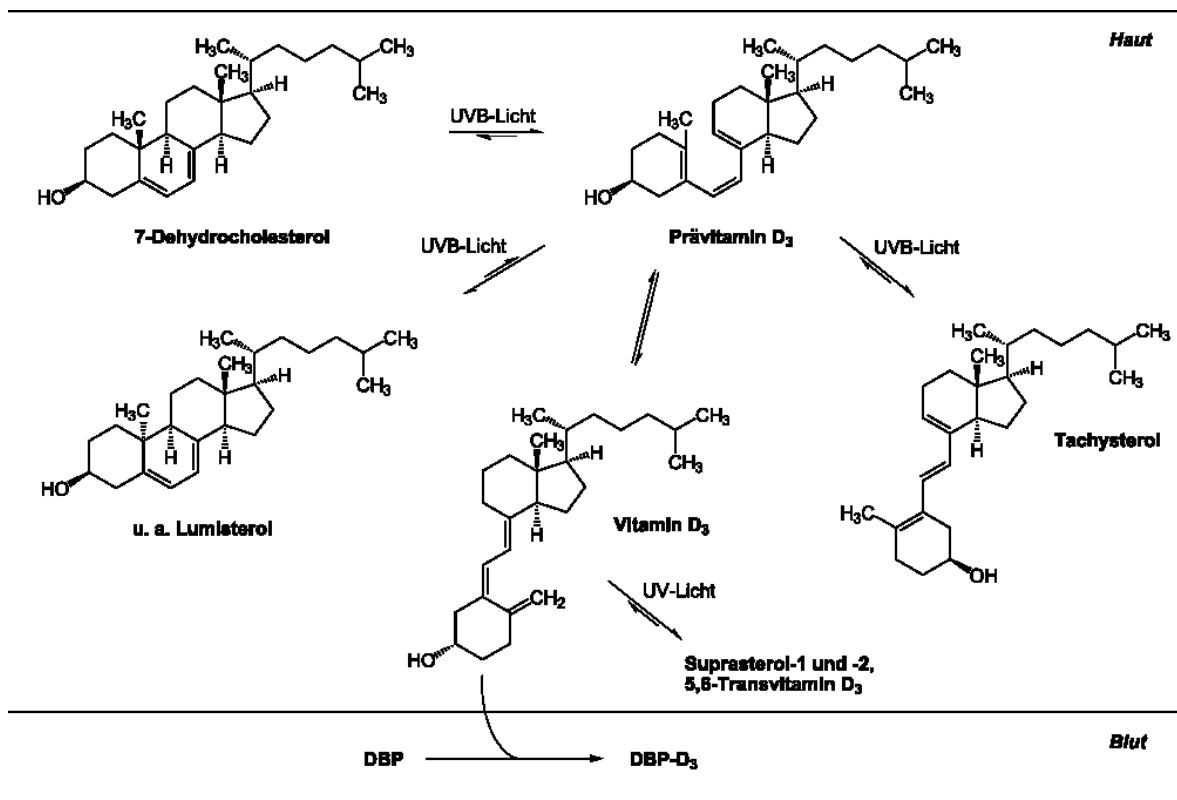


Abbildung 1-3 Vitamin D-Synthese in der Haut, vereinfacht nach (1)

Vitamin D kann auch mit der Nahrung zugeführt werden, wobei nur wenige Nahrungsmittel von Natur aus Vitamin D enthalten. Dieses kann entweder als *Cholecalciferol* (Vitamin D₃) oder als *Ergocalciferol* (Vitamin D₂) vorliegen. Letzteres entsteht bei der Bestrahlung von Ergosterol, welches natürlicherweise zum Beispiel in Plankton vorkommt. (3)

Die meisten Vitamin D-Wirkungen werden durch einen hochaffinen $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -Rezeptor, Vitamin D-Rezeptor (VDR) genannt, vermittelt. Dieser stellt, wie auch andere Steroid-Rezeptoren, einen liganden-aktivierten Transkriptionsfaktor dar. (4)

Die *klassischen Wirkungen* von Vitamin D beziehen sich auf den Kalzium- und Skelettstoffwechsel. So ist die Interaktion zwischen $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ und dem VDR von großer Bedeutung für die Aufnahme von Kalzium im Dünndarm. (5) Auch für die Mineralisation der Knochen ist Vitamin D entscheidend. Diese Wirkung ist wahrscheinlich sogar unabhängig vom zirkulierenden Serum-Kalzium (6). Regulierend wirkt $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ auch auf die Nebenschilddrüse. Die Gabe von Vitamin D supprimiert die Bildung von Parathormon und das Zellwachstum in der Nebenschilddrüse, ein Mangel an Vitamin D führt zu erhöhten PTH-Spiegeln und zu Zellwachstum in der Nebenschilddrüse.

Als *nicht-klassisch* bezeichnet man jene Vitamin D-Wirkungen, die nicht auf die Regulation des Kalzium- und Knochenstoffwechsels abzielen. Von besonderem Interesse sind hier die regulatorischen Effekte der Genexpression. So werden unter anderem zahlreiche Gene herabreguliert, die hyperproliferative und inflammatorische Effekte haben. Im Speziellen hemmt Vitamin D die Expression von Genen, die für diverse Zytokine – Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-12 (IL-12), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ) und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulierender Faktor (GM-CSF) – kodieren (7).

Vitamin D wird auch als Modulator der Immunantwort gesehen. So konnte nachgewiesen werden, dass die durch Makrophagen vermittelte Immunantwort auf eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* oder dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) zur Aktivierung von toll-like Rezeptoren (TLR) führt. Diese regulieren die für die Expression der VDR und der $25(\text{OH})\text{D}-1\alpha$ -Hydroxylase verantwortlichen Gene hoch, was zu einer Induktion von Cathelicidinen, antimikrobiell wirksamen Polypeptiden, führt (8–10).

TLR dienen auch zur Erkennung von Lipopolysacchariden (LPS), die von gram-negativen Bakterien exprimiert werden. LPS stellt einen Promotor systemischer Entzündungsreaktionen dar (11). Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Expression der TLR-Subtypen 2 und 4 bei LPS-Kontakt unterdrückt und die Produktion von TNF- α und prokoagulatorischem Gewebefaktor (CD142) reduziert (12). Ähnliche Effekte konnten für die Expression des Chemokin-Liganden 5 (RANTES), der Zytokine IL-6 und IL-8 sowie des Transkriptionsfaktor NF κ B durch Endothelzellen bei Kontakt mit LPS gezeigt werden (13). Diese Beobachtungen wurden bei Infektion mit *Candida albicans* bestätigt (14).

Es gibt zum jetzigen Zeitpunkt keine allgemein anerkannte Definition normaler Vitamin D-Spiegel im Blut und damit auch keine exakte Definition der Vitamin D-Defizienz. Seit die Synthese-Schritte des Vitamin D-Metabolismus bekannt sind, wird 25(OH)D als Parameter zur Bestimmung des Vitamin D-Status herangezogen, da es mit einer Halbwertszeit von 2-3 Wochen die Vitamin D-Reserven besser repräsentiert als 1,25(OH)₂D (15).

HADDAD ET AL. (16) veröffentlichten 1971 nach dem Aufkommen erster Protein-bindender-Assays zur Quantifizierung von 25(OH)D im Serum eine Untersuchung von 40 gesunden ProbandInnen sowie 8 RettungsschwimmerInnen und 4 ProbandInnen mit Leberzirrhose. Der mittlere 25(OH)D-Spiegel für die Normalbevölkerung betrug 27.3ng/ml, während das Mittel in der Zirrhose-Gruppe nur 6.4ng/ml betrug. In der Gruppe der RettungsschwimmerInnen, die zwangsläufig viel häufiger direkter Sonneneinstrahlung ausgesetzt war, betrug der mittlere Serum-Vitamin D-Spiegel 64.4ng/ml.

Aus den Ergebnissen dieser Studie wurde abgeleitet, dass Vitamin D-Spiegel entsprechend einer Gauß'schen Glockenkurve normalverteilt sein müssten und etwa 27ng/ml das Mittel des Normbereichs darstellen dürfte.

MALABANAN ET AL. (17) schlugen 1998 einen anderen Weg ein, um Vitamin D-Mangel zu definieren. Sie behandelten 35 PatientInnen mit 25(OH)D-Spiegeln zwischen 25nmol/l und 62.5nmol/l (10ng/ml bis 25ng/ml) über acht Wochen hinweg mit oral zugeführtem Vitamin D₂ und bestimmten Veränderungen in den Serum-Parathormon-Spiegeln. Es wurde deutlich, dass erst Serum-25(OH)D-Konzentrationen von 50nmol/l (20ng/ml) und darüber ausreichend waren, um inadäquat hohe PTH-Spiegel und sekundären Hyperparathyroidismus zu vermeiden.

Ab dem Jahr 2000 wurden vermehrt Studien durchgeführt, die darauf abzielten, anzustrebende 25(OH)D-Konzentrationen anhand verschiedener Biomarker zu bestimmen.

HOLLIS (18) widersprach in einem 2005 publizierten Diskussionsartikel der immer noch gängigen Auffassung, Mittelwerte der gesunden Bevölkerung wären geeignete Normwerte für Vitamin D. Nach seiner Meinung müssten regelmäßig Sonnenbadende, Feld- und BauarbeiterInnen oder anderweitig direkter Sonneneinstrahlung ohne UV-Schutz herangezogen werden, um Normwerte zu definieren, da der Mensch in seiner evolutionären

Geschichte nicht durch Kleidung und UV-Schutzmittel vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt wurde.

BISCHOFF-FERRARI ET AL. (19) kamen 2006 in einer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass ein Vitamin D-Spiegel von >30ng/ml als Suffizienz angesehen werden kann. Die Verfasser stützten ihre Meinung dabei auf qualitativ hochwertige Studien, welche Vitamin D-Grenzwerte anhand der Parameter Knochendichte, Sturz- und Frakturvermeidung, Funktion der unteren Extremitäten, Zahngesundheit und kolorektales Karzinom ermittelt hatten.

HOLICK (2) hielt 2007 in einer umfassenden Arbeit zur Vitamin D-Defizienz fest, dass die gängigste Definition der Vitamin D-Suffizienz ein 25(OH)D-Spiegel von >30ng/ml wäre. Als Insuffizienz wären 25(OH)D-Werte zwischen 20ng/ml und 30ng/ml aufzufassen, von Defizienz wäre bei Spiegeln <20ng/ml zu sprechen.

Defizienz <20ng/ml	Insuffizienz 20-30ng/ml	Suffizienz >30ng/ml
------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

Abbildung 1-4 Vitamin D-Defizienz, -Insuffizienz und Suffizienz

THE ENDOCRINE SOCIETY (15) publizierte 2011 unter Leitung von Michael Holick eine klinische Richtlinie zur Evaluation, Behandlung und Vermeidung von Vitamin D-Mangel. In dieser wird ebenfalls die Verwendung der in Tabelle 1-1 genannten Definition empfohlen.

Allerdings verwenden unterschiedliche Laboratorien nach wie vor verschiedene Einheiten zur Angabe von Vitamin D-Konzentrationen. Die häufigste, auch in dieser Arbeit verwendete Einheit ist ng/ml, manche Labors verwenden jedoch Konzentrationsangaben in nmol/liter. 1.00ng/ml 25(OH)D entspricht hierbei etwa 2.50nmol/l 25(OH)D.

Kategorie	[ng/ml]	[nmol/liter]
Defizienz	<20	<50
Insuffizienz	20-30	52.5-72.5
Suffizienz	>30	>72.5

Tabelle 1-2 Umrechnung von Vitamin D-Messwerten

Aufgrund der Abhängigkeit der kutanen Vitamin D-Synthese von der Sonneneinstrahlung unterliegen die 25(OH)D-Spiegel allerdings auch in der gesunden Bevölkerung starken Schwankungen (20). Diese physiologischen, jahreszeitabhängigen Veränderungen der durchschnittlichen Vitamin D-Konzentrationen werden in dieser Definition nicht berücksichtigt.

Denkbare Ursachen für einen Vitamin D-Mangel bei Erwachsenen nach HOLICK (2):

Ursache	Effekt
Reduzierte kutane Synthese	
Verwendung von Sonnenschutz	Bis zu 99% red. Synthese bei Schutzfaktor 15
Hautpigmentierung	Bis zu 99% reduzierte Synthese
Alterung	Um ca. 70% red. Synthese bei 70-Jährigen
Jahreszeit, Breitengrad	Keine oder geringe Vitamin D Synthese nördlich von 35°
Brandverletzungen	Reduzierte Synthese
Reduzierte Bioverfügbarkeit	
Malabsorption	z.B. Zystische Fibrose, Zöliakie, Mb. Crohn, Mb. Whipple
Adipositas	Verschiebung von Vitamin D ins Fettgewebe
Gesteigerter Katabolismus	
Antikonvulsiva, Glukokortikoide	Steigerung des Abbaus von 25(OH)D und 1,25(OH)2D
Reduzierte 25(OH)D-Synthese	
Leberversagen	Unfähigkeit zu 25(OH)D-Synthese bei schwerer Störung
Gesteigerter renaler Verlust von 25(OH)D	
Nephrotisches Syndrom	Verlust von 25(OH)D über den Harn
Reduzierte 1,25(OH)2D-Synthese	
Chronische Niereninsuffizienz	Red. 1 α -OHase Aktivität durch Hyperphosphatämie

Tabelle 1-3 Ursachen für Vitamin D-Mangel, modifiziert nach (2)

Bei IntensivpatientInnen sind viele der gelisteten Ursachen anzutreffen.

Es wird vermutet, dass weltweit über eine Milliarde Menschen eine Vitamin D-Defizienz oder Vitamin D-Insuffizienz aufweisen. (2) Selbst in sonnenreichen Regionen der Welt wie den Vereinigten Arabischen Emiraten (VAE) liegt die Prävalenz von Defizienz und Insuffizienz in der ansonsten gesunden Bevölkerung bei >60%, wenn eine die ganze Haut bedeckende Kleidung getragen wird. (21)

In Österreich (Nord-Süd-Ausdehnung von 46°22' bis 49°1' nördliche Breite) liegt die Prävalenz von Vitamin D-Mangelzuständen in der jungen, gesunden Bevölkerung je nach Definition und Studie zwischen und 26% und 89%. (22,23) Bei Altersheimbewohnern ist eine ausgeprägte Vitamin D-Defizienz noch häufiger. (24)

GRANT UND HOLICK (25) fassten 2005 die zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Studien zu diesem Thema zusammen. Tabelle 1-4 zeigt deutlich, wie der Breitengrad, das Hautkolorit und die Jahreszeit die mittleren Vitamin D-Spiegel beeinflussen.

Ortschaft <i>Name</i>	<i>Breiteng.</i>	Population <i>Gruppen, Alter</i>	25(OH)D	
			<i>Sommer / Herbst</i>	<i>Winter / Frühling</i>
Miami, FL	26° N	Frauen >18 Jahre	25.0±9.4	23.3±8.4
		Männer >18 Jahre	26.8±10.3	23.3±8.4
USA (gesamt)		Afro-Amerikanische Frauen	19.8	15.5
		Kaukasische Frauen	36.4	26.4
Omaha, NE	41.3° N	Ältere Frauen	34.2±2.0	27.4±2.7
Framingham, MA	42.5° N	Frauen 67-95 J.	31.6	24.4
		Männer 67-95 J.	39.1	31.6
Boston, MA	43.3° N	Afro-Amerikanische Frauen	16.4±6.6	12.1±7.9
		Kaukasische Frauen	34.2±13.2	24.0±8.6
Toronto, Ontario	43.7° N	Junge Frauen	30.4±11.2	23.2±9.6
Portland, OR	45.5° N	Männer und Frauen	24.7±8.0	20.4±7.6
Paris, Frankreich	49° N	Junge Männer	23.4±8.0	8.2±2.8
Calgary, Alberta	51° N	Männer & Frauen 27-89 J.	28.6±9.4	22.9±8.5

Tabelle 1-4 Mittlere Vitamin D-Spiegel in unterschiedlichen Regionen, modifiziert nach (25)

Es ist anzunehmen, dass die Häufigkeit von Vitamin D-Mangelzuständen bei kritisch Kranken gleich groß oder sogar größer als in der Normalbevölkerung ist, da IntensivpatientInnen noch in viel stärkerem Ausmaß von direkter Sonneneinstrahlung abgeschirmt sind.

Auch die Hypokalziämie ist ein häufig anzutreffender Zustand bei kritisch Kranken. (26) Eine der möglichen Erklärungen dafür ist eine weite Verbreitung von Vitamin D-Defizienz in dieser Population.

LEE ET AL. (27) untersuchten 2009 in einer prospektiven Beobachtungsstudie 42 zur endokrinologischen Evaluierung vorgestellte kritisch Kranke. Von diesen wiesen nur 3 (7%) suffiziente Vitamin D-Spiegel – hier definiert als >60nmol/l, entsprechend etwa 24ng/ml - auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass trotz eines vorliegenden Selektions-Bias Vitamin D-Mangel ein beachtenswertes Problem bei kritisch kranken PatientInnen zu sein scheint.

LUCIDARME ET AL. (28) berichteten 2010, dass beinahe acht von zehn IntensivpatientInnen an einem französischen Krankenhaus im Frühling niedrige bis nicht messbare Vitamin D-Spiegel haben, welche jedoch nur eine schwache Korrelation zu den Serum-Kalzium-Werten hatten. Auch war ein klarer Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin D-Werten und hohem SAPS II-Score, niedrigen Albumin-Spiegeln und der Frühlingszeit erkennbar.

Vitamin D-Mangel ist also auch ein häufiges auftretendes Problem in der Behandlung kritisch kranker PatientInnen und damit möglicherweise ein Ansatzpunkt für neuartige Therapien.

1-2-4 | KRANKHEITSFOLGEN

Analog zu den bekannten und vermuteten physiologischen Wirkungen des Vitamin D führt Vitamin D-Mangel zu Erkrankungen, die den Kalzium- und Knochenstoffwechsel betreffen („klassische Krankheitsfolgen“). Andererseits wurden im letzten Jahrzehnt Verbindungen zu diversen, nicht den Kalziumhaushalt betreffenden Erkrankungen („nicht-klassische Krankheitsfolgen“) postuliert. Ob die Vitamin D-Defizienz bei Letzteren Ursache oder lediglich Symptom ist, bleibt in vielen Fällen zum heutigen Zeitpunkt noch unklar.

KLASSISCHE KRANKHEITSFOLGEN

RACHITIS UND OSTEOMALAZIE: Infolge unzureichender intestinaler Kalzium-Absorption durch Vitamin D-Mangel kommt es zu insuffizienter Mineralisation des Knochens und sekundärem Hyperparathyroidismus, welcher zu Osteoklastenaktivierung und vermehrter Phosphat-Ausscheidung führt (2). Die im Kindesalter auftretende Rachitis führt zu Wachstumsverzögerung, Deformierung der Beine und der Wirbelsäule sowie Muskelschwäche (29). Die Osteomalazie präsentiert sich durch weiche Knochen und Knochenverkrümmungen, Knochenschmerzen, gesteigerte Frakturneigung.

OSTEOPOROSE UND FRAKTUREN: Beinahe zwei Drittel aller postmenopausalen Frauen mit Osteoporose weisen einen Vitamin D-Mangel auf (30). Ob Vitamin D aber tatsächlich einen Einfluss auf die Knochendichte, den Goldstandard in der Osteoporosediagnostik, hat, ist derzeit noch Gegenstand von Debatten (31). Die Häufigkeit von Hüftfrakturen und anderer nichtvertebraler Frakturen bei älteren Frauen kann durch die Gabe von zumindest 800IE Cholecalciferol und 1000mg Kalzium pro Tag, nicht aber von Vitamin D alleine oder durch niedrigere Dosen von Cholecalciferol und Kalzium, deutlich gesenkt werden (19,32).

MUSKELSTÄRKE UND STÜRZE: Ein Mangel an Vitamin D wird mit allgemeiner Muskelschwäche in Verbindung gebracht, da Vitamin D für maximale Muskelfunktion benötigt wird (2). Tatsächlich kann eine Steigerung des Serum-25(OH)D-Spiegels über 40ng/ml die Muskelstärke und –geschwindigkeit deutlich steigern (19) und die mitochondriale oxidative Funktion im Skelettmuskel entscheidend verbessern (33). Außerdem kann durch Substitution von Cholecalciferol die Häufigkeit von Stürzen gesenkt werden, wenn zumindest 800IE Ergocalciferol pro Tag, gemeinsam oder ohne Kalzium, verwendet werden (34).

AUTOIMMUNKRANKHEITEN: Nachdem die Inzidenz und Prävalenz unterschiedlicher Autoimmunkrankheiten stark mit dem Breitengrad assoziiert ist (35), wäre ein Einfluss der Sonnenexposition und damit von Vitamin D denkbar. Tatsächlich ist die Inzidenz der Multiplen Sklerose (MS) bei höheren Vitamin D-Spiegeln niedriger (36,37) und die Krankheitsaktivität bei Systemischem Lupus Erythematoses (SLE) invers mit 25(OH)D-Pegeln korreliert (38,39). Ähnliche Assoziationen gibt es für die rheumatoide Arthritis (rA) (40).

DIABETISCHE ERKRANKUNGEN: Die Inzidenz von Typ-1-Diabetes ist bei Kindern mit Vitamin D-Mangel höher als bei solchen mit suffizienten Werten und kann durch Substitution gesenkt werden (41,42). Auch Typ-2-Diabetes ist bei niedrigem Vitamin D-Status und geringer täglicher Kalzium-Aufnahme häufiger (43). Substitution von Cholecalciferol kann die Insulinresistenz senken (44), übt einen marginalen, positiven Effekt auf die glykämische Kontrolle aus (45) und führt zu einer Reduktion des abdominalen Fettgewebes (46).

INFEKTIONSKRANKHEITEN: Erkrankungen des oberen Respirationstrakts bei Kindern und Erwachsenen treten bei höheren 25(OH)D-Spiegel seltener auf (47,48), können durch Vitamin D-Substitution verhindert werden (49) oder zumindest in ihrer Schwere reduziert werden (50). Bei HIV-positiven PatientInnen führt Vitamin D-Mangel zu einem rascheren Fortschreiten der Erkrankung (51). Auch eine Beziehung zwischen Vitamin D-Mangel und Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* wird vermutet (52,53).

KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN: Vitamin D-Mangel ist prädiktiv für die Entwicklung von Koronararterien-Kalzifikation (54). Niedrige 25(OH)D-Spiegel sind auch mit höheren Raten arterieller Hypertonie in manchen Bevölkerungsgruppen assoziiert (55,56). Hohe Blutdruckwerte können durch Substitution von Cholecalciferol und Kalzium gesenkt werden (57). Insgesamt ist ein niedriger Vitamin D-Status mit erhöhter Mortalität durch kardiovaskuläre Ursachen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, verbunden (24,58,59).

NEOPLASTISCHE ERKRANKUNGEN: Die Inzidenz von Mamma-, Prostata- und Kolon-Karzinomen zeigt einen inversen Zusammenhang mit der Sonnenexposition (60,61). Das Risiko für Brustkrebs korreliert negativ mit 1,25(OH)₂D-Spiegeln (62) und kann durch Vitamin D-Zufuhr reduziert werden (63). Für das Kolorektalkarzinom konnte ein protektiver Effekt höherer 25(OH)D-Pegel gezeigt werden (64). Diese Assoziation kann für das Prostatakarzinom in der Mehrheit der Studien allerdings nicht dargestellt werden (65,66).

Darüber hinaus wurde Vitamin D-Mangel auch mit psychiatrischen Erkrankungen wie Depression bzw. saisonaler affektiver Störung (67) und Schizophrenie (68) in Verbindung gebracht, wobei sich hier ganz im Speziellen die Frage der reversen Kausalität stellt.

1-3-1 | DEFINITION

Die Sepsis – abgeleitet vom Griechischen σήπω *sépō* „faul machen“ – ist ein komplexes, intensivmedizinisches Krankheitsbild. Es ergibt sich aus den Folgen einer durch Mikroorganismen hervorgerufenen, systemischen Entzündungsreaktion.

Die klassische Definition der Sepsis wurde von HUGO SCHOTTMÜLLER 1914 geprägt:

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Kreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“

Nach einem Konsensus des AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS (ACCP) und der SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE (SCCM) wurde 1992 eine neue Definition der Sepsis eingeführt, um verschiedene, bis dahin gebräuchliche Begrifflichkeiten zu vereinheitlichen und die Vergleichbarkeit von Studien zu erhöhen. (69)

Der Terminus *Sepsis* bezeichnet seitdem eine systemische Entzündungsreaktion als Antwort auf eine Infektion. Sollte eine derartige Infektion nicht nachzuweisen sein, aber dennoch klinische Zeichen der systemischen Entzündungsreaktion zu beobachten sind, spricht man von *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS).

Von einer *schweren Sepsis* spricht man hingegen, wenn eine diagnostizierte Sepsis mit der Dysfunktion eines oder mehrerer Organe, Hypoperfusions-Abnormalitäten wie Laktazidose, Oligurie und Veränderungen des Geisteszustands oder Sepsis-induzierter Hypotension einhergeht (systolischer Blutdruck <90mmHg oder Abfall des systolischen Blutdrucks um 40mmHg oder mehr vom Ausgangswert in Abwesenheit anderer Auslöser).

Der *septische Schock* ist ein Unterbegriff der schweren Sepsis. Man spricht von einem septischen Schock, wenn eine schwere Sepsis vorliegt und die bestehende Hypotension durch Volumengabe nicht korrigierbar ist, und zeitgleich Zeichen der Hypoperfusion oder Organ-Dysfunktion vorliegen. Werden PatientInnen mit Vasopressoren behandelt, kann ihr Blutdruck bereits wieder normal sein, wenn Hypoperfusions-Abnormalitäten oder Organ-Dysfunktionen auftreten. Auch dann wird aber von einem septischen Schock gesprochen.

Die DEUTSCHE SEPSIS-GESELLSCHAFT (DSG) und die DEUTSCHE INTERDISZIPLINÄRE VEREINIGUNG FÜR INTENSIV- UND NOTFALLMEDIZIN (DIVI) griffen den ACCP/SCCM-Konsensus auf und publizierten 2010 die aktuelle Ausgabe der deutschsprachigen Leitlinie zur Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. (70) Aus dieser gehen folgende diagnostische Kriterien für SIRS, Sepsis und schwere Sepsis hervor:

Kriterien zur Diagnose von SIRS, Sepsis und schwerer Sepsis, modifiziert nach (70)

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) – mindestens zwei zutreffend

Körpertemperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$

Herzfrequenz $>90/\text{min}$

Atemfrequenz $>20/\text{min}$ oder $\text{pCO}_2 <32\text{mmHg}$

Leukozyten $>12\text{G/L}$ oder $<4\text{G/l}$ oder $>10\%$ unreife Formen

Sepsis

Kriterien des SIRS + mikrobiologischer oder klinischer Nachweis einer Infektion

Schwere Sepsis / Akute Organdysfunktion – mindestens eines zutreffend

Eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium

Thrombozyten $<100000/\text{mm}^3$ oder Abfall der Thrombozyten um $>30\%$ in 24h

$\text{pO}_2 <75\text{mmHg}$ unter Raumlufte oder $\text{pO}_2/\text{FiO}_2\text{-Verhältnis} <250$

Diurese $<0.5\text{ml/kg/h}$ für 2h bei Volumenzufuhr oder Kreatinin-Anstieg $>2\times$ Maximum

Base Excess $\leq -5\text{mmol/l}$ oder Laktat $> 1.5\times$ Maximum

Tabelle 1-5 Kriterien zur Diagnose von SIRS, Sepsis und schwerer Sepsis

Diese Parameter erlauben zwar eine klinische Diagnose des SIRS oder der Sepsis, lassen allerdings nur eine grobe Einteilung zu. Es wurde deshalb die Notwendigkeit gesehen, ein System zur Charakterisierung des Schweregrades dieses Krankheitsbildes zu entwickeln. Dem wurde 2001 nach der internationalen Sepsis-Definitions-Konferenz, welche zuvor die oben genannten Kriterien bestätigte, in einem Expertenkonsensus entsprochen (71).

In Anlehnung an die TNM-Klassifikation für Tumoren wurde das PIRO-System zur Kategorisierung von PatientInnen mit SIRS bzw. Sepsis vorgeschlagen. Dieses gliedert sich in die Prädisposition (*Predisposition*), also Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen sowie die Therapie beeinflussende kulturelle oder religiöse Ansichten, die Art des Auslösers (*Insult*) der Immun- und/oder Infektionsreaktion, die Antwort (*Response*) des Organismus, welche beispielsweise durch die Messung von Entzündungsparametern wie etwa Procalcitonin quantifiziert werden kann, sowie den Grad einer eventuellen Organdysfunktion (*Organ dysfunction*), bezeichnet durch SOFA-, MODS oder ähnliche Scoring-Systeme. Die PIRO-Klassifikation ist zurzeit allerdings nur ein Konzept, das keine klinische Anwendung findet.

Nach heutigem Verständnis der immunpathologischen Genese der Sepsis sind für deren Entwicklung wirtsbezogene Faktoren entscheidender als der eigentliche Auslöser (72). Der Sepsis liegt die Aktivierung von toll-like Rezeptoren auf Gewebs-Makrophagen, Monozyten und Endothelzellen durch Lipopolysaccharide (LPS) und andere Pathogene zugrunde, was zu einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren führt (73). Dies führt über Schleifenreaktionen zu einer weiteren Aktivierung von Makrophagen und Endothelzellen sowie zu einer weiteren Mediatorfreisetzung, die schließlich zum klinischen Bild von Tachykardie, Hyper- oder Hypothermie, Vigilanzminderung und Hypotonie bis zum septischen Schock führt.

Davon abgeleitet wären mehrere Gründe für die klinischen Effekte der Sepsis denkbar:

ÜBERSCHIESSENDE IMMUNREAKTION: Das grundsätzliche Verständnis der durch TLR ausgelösten Entzündungskaskade lässt eine Hyperinflammation aus Ursache der Sepsis wahrscheinlich erscheinen. Präklinische Studien zeigten, dass höhere TNF- α -Pegel mit höherer Mortalität verbunden sind und die Applikation von TNF- α dem SIRS ähnliche Zustandsbilder auslöst (74). Klinische Studien mit Inhibitoren von TNF- α und IL-1 zeigten allerdings nur eine tendenzielle Reduktion der Mortalität bei SIRS und Sepsis (75).

UNZUREICHENDE IMMUNREAKTION: Umgekehrt könnten die schwerwiegenden Symptome des SIRS und der Sepsis durch eine abgeschwächte Reaktion auf einen Reiz oder ein Pathogen erklärt werden. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass niedrigere TNF- α -Pegel höhere Raten von Infektionen und längere Intensivaufenthaltszeiten mit sich bringen (76). Therapieversuche mit Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulierendem Faktor (GM-CSF) zur Steigerung dieser Immunantwort blieben aber auch ohne Erfolg (77).

KOAGULOPATHIE: Wegen struktureller Ähnlichkeiten zwischen Mediatoren der Entzündungs- und Gerinnungskaskade wird letztere in der Sepsis ebenfalls aktiviert. Da Fibrinogen und Plasminogen als Akutphaseproteine bei systemischer Inflammation erhöht sind, zeitgleich aber auch die Expression von Zytokinen und Chemokinen verstärken, führt dies zu einem Circulus vitiosus (78). Daraus resultiert die hohe Rate der Disseminierten Intravasalen Koagulopathie (DIC) von rund 35% bei PatientInnen mit Sepsis (79).

VASODILATATION: Die Gefäßweitstellung im Rahmen der Sepsis ist auf die Aktivierung von ATP-sensitiven Kalium-Kanälen in den glatten Muskelzellen der Gefäße sowie auf die gesteigerte Aktivität der Stickstoffmonoxid-Synthase durch Zytokine zurückzuführen. Dies führt zur vermehrten Bildung von Stickstoffmonoxid (NO), einem potenten endogenen Vasodilatator. Daneben besteht während der Sepsis ein Mangel an Vasopressin (ADH) (80).

Die Inzidenz der Sepsis wird seit Jahrzehnten mit zunehmender Genauigkeit verfolgt.

ANGUS ET AL. (81) präsentierten 2001 eine Analyse aller 6 621 559 Krankenhaus-Entlassungen in sieben US-amerikanischen Bundesstaaten im Jahr 1995. Es konnten 192 980 PatientInnen mit Sepsis oder schwerer Sepsis identifiziert werden, was einer Prävalenz von 3.0 pro 1000 Fälle entspricht. Mehr als die Hälfte dieser Gruppe musste an Intensivstationen betreut werden, weitere 17.3% mussten an anderen Einrichtungen beatmet oder an kardiologischen Versorgungseinrichtungen versorgt werden. Die Mortalität lag bei 28.6% und war direkt proportional zum Alter der PatientInnen.

ALBERTI ET AL. (82) untersuchten in einer 2002 publizierten, prospektiven Studie die Inzidenz von Sepsis und Infektionen an 28 Intensivstationen in 8 europäischen Ländern zwischen 1997 und 1998. Von insgesamt 14364 registrierten PatientenInnen verblieben 8353 länger als 24 Stunden an der Intensivstation. Von diesen zeigten 1581 PatientInnen (18.9%) Zeichen einer Infektion, 28% davon im Sinne einer Sepsis, 24% mit schwerer Sepsis, 30% mit septischem Schock und 18% mit nicht klassifizierter Infektionsschwere. Die Mortalität in der Gruppe der PatientInnen mit Infektion betrug bis zu 53.6%.

MARTIN ET AL. (83) veröffentlichten 2003 eine Studie, welche die Häufigkeit der Sepsis im Zeitraum von 1979 bis 2000 bei insgesamt 750 Millionen Hospitalisierungen in US-amerikanischen Akutkrankenhäusern beleuchtete. Anhand der Entlassungsdiagnosen konnten insgesamt 10 319 418 Fälle von Sepsis identifiziert werden. Während die Inzidenz im Jahr 1979 noch 83 Fälle pro 100 000 EinwohnerInnen betrug, war sie im Jahr 2000 bereits 240 Fälle pro 100 000 EinwohnerInnen (+8.7% pro Jahr). Die Krankenhaus-Mortalität sank im gleichen Zeitraum von 27.8% auf 17.9%.

ENGEL ET AL. (84) publizierten 2007 für das *Kompetenznetz Sepsis (SepNet)* eine prospektive Studie zur Ein-Tages-Punktprävalenz und Mortalität der Sepsis an 454 Intensivstationen aus 310 deutschen Krankenhäusern. In einer Population von insgesamt 3877 PatientInnen war die Prävalenz der Sepsis 12.4% (95% CI 10.9-13.8) beziehungsweise 11% (95% CI 9.7-12.2) für schwere Sepsis und septischen Schock. Die Intensivmortalität betrug 48.4%, die Krankenhaussterblichkeit 55.2%. Die zu erwartende jährliche Neuerkrankungsrate wurde auf 76-110 pro 100 000 EinwohnerInnen geschätzt.

Infektionen und Sepsis sind bei IntensivpatientInnen also häufige Komplikationen mit hoher Mortalität. Somit ist davon auszugehen, dass die Sepsis eine deutliche Belastung für Krankenhauserhalter und Gesundheitssysteme weltweit darstellt. Dennoch gibt es nur wenige stichhaltige Erhebungen der tatsächlichen Kosten, die durch septische Komplikationen bei SpitalpatientInnen verursacht werden.

In einer großen Kohortenstudie in sieben Bundesstaaten der USA lagen die Kosten der Intensivbehandlung von PatientInnen mit Sepsis im Jahr 1995 bei 22100\$ pro PatientIn. Daraus wurden jährliche Kosten von 16.7 Mrd. US-Dollar für die USA errechnet (81).

MOERER UND BUCHARDL (85) fassten 2006 in einem Übersichtsartikel die Studienlage zu den durch Sepsis verursachten Kosten im deutschsprachigen Raum zusammen (Tabelle 1-6).

Land	Erkrankungen / Jahr [geschätzt]	ICU-Aufenthalt [Tage]	Mortalität [%]	Direkte Kosten		Indirekte Kosten	
				Gesamt [Mio. €]	Pro PatientIn [€]	Gesamt [Mio. €]	Pro PatientIn [€]
Österreich	6700-	18.1	43.2%	192-	25562	484-	72224
	9500	(±17.1)		272		686	
Schweiz	3500-	12.9	49.2%	146-	27665	347-	65644
	8500	(±9.9)		355		843	
Deutschland	44000-	16.6	42.6%	1025-	23297	2622-	59584
	95000	(±14.4)		2214		5660	

Tabelle 1-6 Direkte und indirekte Kosten der Sepsis, modifiziert nach (85)

Die großen Unterschiede der direkten und indirekten Gesamtkosten sind im Kontext der unterschiedlichen Bevölkerungszahlen zu sehen. Es zeigten sich in dieser Studie Intensivbehandlungskosten zwischen 23000 und 28000 Euro pro PatientIn, die damit über den 1995 in den USA erhobenen liegen. Darüber hinaus entstehen hohe indirekte Kosten für die Allgemeinheit durch vorübergehende oder permanente Arbeitsunfähigkeit der Überlebenden bzw. durch den mit der hohen Letalität verbundenen Verlust an Lebensjahren.

Die Sepsis verursacht also enorme Kosten für Gesundheitssysteme. Die direkt messbaren Anteile davon sind hauptsächlich Personalkosten zuzuordnen, die sich aus hohem personellen Aufwand durch lange Intensivtherapie ergeben (85). Auch die medikamentöse Therapie und maschinelle Unterstützung kritisch Kranker ist kostspielig. Günstigere Therapieformen, welche die Rate septischer Komplikationen bei IntensivpatientInnen reduzieren könnten und deren Überleben steigern könnten, wären also auch aus ökonomischer Sicht wünschenswert.

Das aktuelle, therapeutische Vorgehen bei PatientInnen mit SIRS oder Sepsis zielt auf eine rasch eingeleitete, zielgerichtete Therapie ab. Dieses *Early Goal Directed Therapy* (EGDT) genannte Konzept wurde von RIVERS ET AL. (86) 2001 postuliert und in einer prospektiven Studie evaluiert. Gemäß der aktuell gültigen S2-Leitlinie zu *Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis* (70) sind die folgenden Maßnahmen zur Behandlung der Sepsis angezeigt und in ausreichendem Maße evidenzbasiert.

KAUSALE THERAPIE

HERDSANIERUNG: Obwohl keine Belege für die Wirksamkeit einer Herdsanierung vorliegen, da die Durchführung von Studien dazu schwierig ist, wird diese empfohlen. Möglichkeiten dazu sind die Entfernung von Kathetern, Gefäß- und Gelenksprothesen sowie Osteosynthesematerial, die Inzision bzw. Drainage von Abszessen, die Wunderöffnung sowie die Nekrektomie, Amputation und Fasziotomie sowie die Peritoneallavage, Drainage und Enterostomie bei Peritonitis, Ileus oder Anastomoseninsuffizienz.

ANTIMIKROBIELLE THERAPIE: Es sollten Blutkulturen abgenommen werden, um eine Antibiose anhand eines Antibigramms zielgerichtet führen zu können. Dennoch sollte die antimikrobielle Therapie *innen einer Stunde* begonnen werden. Die Therapiedauer sollte sich nach der klinischen Infektsymptomatik richten, üblicherweise jedoch nicht länger als 7-10 Tage andauern. Bei negativen Blutkulturen kann eine Antibiose reevaluiert werden.

SUPPORTIVE THERAPIE

HÄMODYNAMISCHE STABILISIERUNG: Die Therapie hämodynamischer Verhältnisse sollte unter invasivem Monitoring und zielgerichtet erfolgen. Zielparameter sind zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂) >70%, zentralvenöser Druck (ZVD) ≥8 bzw. ≥12 unter mechanischer Beatmung, Diurese ≥0.5ml/kg/Stunde sowie Laktat ≤1.5mmol/l bzw. ein Sinken des Laktat-Spiegels. Maßnahmen, um diese Ziele zu erreichen, sind die Gabe von Volumen (in erster Linie kristalloide Lösungen), Inotropika (Dobutamin), Vasopressoren (Noradrenalin) sowie Erythrozytenkonzentraten bei einem von Hämatokrit (Hkt) <30%.

NIERENERSATZVERFAHREN: Bei akutem Nierenversagen (ANV) wird bei hämodynamisch instabilen Verhältnissen die Durchführung einer kontinuierlichen, konvektiven veno-venösen Hämofiltration (CVVH) empfohlen. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen ist die intermittierende Hämodialyse (IHD) dieser als gleichwertig anzusehen. Bei schwerer Sepsis und septischem Schock sollte frühzeitig mit der Nierenersatztherapie begonnen werden.

ATEMWEEGSMANAGEMENT UND BEATMUNG: Das Ziel in der Unterstützung der Atmung ist eine oximetrische Sauerstoffsättigung (SpO_2) $>90\%$. PatientInnen mit schwerer Sepsis oder septischem Schock sollten frühzeitig mit positivem, endexpiratorischem Druck (PEEP) beatmet werden. Beim Vorliegen von Acute Lung Injury (ALI) oder Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) sollte der Plateaudruck dabei $<30 \text{ cmH}_2\text{O}$ sein, eine Hyperkapnie kann dabei toleriert werden. Bei schweren Oxygenierungsstörungen kann eine Bauchlagerung oder 135° -Seitenlagerung durchgeführt werden. Bei hämodynamischer Stabilität, und ausreichender Oxygenierung sollte täglich eine Spontanatmung versucht werden.

ERNÄHRUNG: PatientInnen, die nicht binnen drei Tagen mit Normalkost ernährt werden können, sollten künstlich ernährt werden. Dies sollte in erster Linie enteral erfolgen, außer es ist absehbar, dass eine solche Ernährung auch nach 5-7 Tagen nicht möglich ist. Erreicht die enterale Ernährung $<60\%$ des Kaloriebedarfs, ist eine kombinierte Ernährung denkbar. Parenterale Ernährung sollte Vitamine und Spurenelemente sowie 30-50% der Nicht-Protein-Kalorien in Form von nicht ausschließlich langkettigen Lipiden beinhalten.

ADJUNKTIVE THERAPIE

Diverse andere Therapieansätzen wurden erprobt und untersucht. Manche werden als Zusatz zu den etablierten Therapien empfohlen, obwohl einige davon sehr umstritten sind.

KORTIKOSTEROIDE: Diese sind nur mehr als ultima ratio im therapieresistenten, septischen Schock zu erwägen. In diesem Fall ist eine Therapie mit 200-300mg Hydrokortison am Tag möglich. Eine Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden wird in keinem Fall empfohlen.

INSULINTHERAPIE: Intravenös appliziertes Insulin kann bei vorliegender, schwerer Sepsis oder septischem Schock ab einem Grenzwert von 150 mg/dl erwogen werden. Die „intensivierte Insulintherapie“ (ein Schwellenwert von 110 mg/dl) wird nicht empfohlen.

AKTIVIERTES PROTEIN C: Die Gabe ist zwar bei schwerer Sepsis oder septischem Schock und hoher Sterbewahrscheinlichkeit (APACHE II-Score >25 oder MODS) empfohlen, nicht aber bei niedriger Todeswahrscheinlichkeit oder Dysfunktion lediglich eines Organs.

IMMUNGLOBULINE: Der Einsatz IgM-angereicherter, intravenöser Immunglobuline kann bei erwachsenen PatientInnen mit schwerer Sepsis oder septischem Schock erwogen werden, während eine Therapie mit intravenösem IgG derzeit nicht empfohlen wird.

ULCUSPROPHYLAXE: Eine vorbeugende Behandlung gegen Stressulcera sollte mit Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren erfolgen. Die Rezidivprophylaxe sollte nur mit PPIs erfolgen. Enterale Ernährung ist ebenfalls zur Vorbeugung geeignet.

Mehrere Studien wurden in den letzten Jahren zum Thema Vitamin D-Mangel bei IntensivpatientInnen publiziert. Einige davon wurden in pädiatrischen Kollektiven durchgeführt und werden in dieser Übersicht deshalb nicht beachtet. In erwachsenen kritisch Kranken wurden die folgenden Arbeiten durchgeführt und nachstehende Erkenntnisse gewonnen:

PUBLIKATIONSJAHRE 2011

MCKINNEY ET AL. (87) untersuchten bei 136 an Intensivstationen aufgenommenen Armee-Veteranen, ob sich Aufenthaltsdauer und Gesamtmortalität zwischen PatientInnen mit suffizienten und defizienten Vitamin D-Spiegeln unterschied. Es zeigte sich, dass das Relative Risiko (RR), während des Krankenhausaufenthalts zu versterben, für die Gruppe der Vitamin D-Defizienz 1.81 mal höher lag als für die Gruppe der PatientInnen mit suffizienten Vitamin D-Spiegeln.

VENKATRAM ET AL. (88) konnten in einer Untersuchung von 437 PatientInnen an einer medizinischen Intensivstation zeigen, dass in einem für Alter, Geschlecht, APACHE IV-Score, Beatmungsnotwendigkeit, Nierenversagen, Gesamtkalzium, Phosphat und Kreatinin adjustierten Regressionsmodell die Odds Ratio (OR) für die Gesamtmortalität für die Gruppe Vitamin D-Defizienz 8.7 (95%-Konfidenzintervall 1.03-72.8, $p=0.047$) betrug. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D-Insuffizienz und Gesamtmortalität ließ sich nicht nachweisen (OR 4.3, 95% CI 0.4-40.9, $p=0.208$).

CECCHI ET AL. (89) präsentierten die Ergebnisse einer vergleichsweise kleinen Kohorte von 170 IntensivpatientInnen. Die Autoren stellten 92 PatientInnen mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock 72 schwerverletzten Trauma-Opfern gegenüber. Der Mittelwert der Serum-Vitamin D-Spiegel der Sepsis-Gruppe betrug 10.1ng/ml im Vergleich zu 18.4ng/ml in der Trauma-Kontrollgruppe. In univariater Datenanalyse war eine Korrelation von Gesamtmortalität und Vitamin D bei Aufnahme zu erkennen. Diese Assoziation konnte in der multivariaten Regressionsanalyse nicht bestätigt werden, allerdings konnte auch keine Verbindung zu PatientInnenalter und SAPS II gezeigt werden, womit davon auszugehen ist, dass das untersuchte Kollektiv zu klein und die statistische Power damit unzureichend war.

BRAUN ET AL. (90) publizierten eine Studie über 2399 PatientInnen, die zwischen 1997 und 2009 an den Intensivstationen zweier Universitätsspitäler in Boston, Massachusetts aufgenommen worden waren. Es zeigte sich, dass PatientInnen mit vor der Aufnahme gemessenen 25(OH)D-Spiegeln unter 15ng/ml in multivariater Datenanalyse eine höhere 30-Tages-Sterblichkeit (OR 1.69, 95% CI 1.26-2.26, $p<0.001$) als PatientInnen mit

suffizienten Vitamin D-Werten hatten. Die Rate an positiven Blutkulturen in der Subgruppe, für die Ergebnisse vorlagen (n=1160), war nach multivariater Analyse bei PatientInnen mit Vitamin D-Defizienz signifikant höher (OR 1.58, 95% CI 1.01-2.49, p=0.048) als bei solchen mit suffizienten Spiegeln.

GINDE ET AL. (91) beobachteten den Zusammenhang zwischen 25(OH)D-Spiegeln und dem Auftreten septischer Komplikationen bei 88 erwachsenen PatientInnen, die wegen einer vermuteten Infektion über eine Notaufnahme an einem städtischen Krankenhaus stationär aufgenommen wurden. PatientInnen mit Vitamin D-Mangel, hier definiert als 25(OH)D <30ng/ml, zeigten sowohl bei der Aufnahme als auch nach 24 Stunden eine höhere Rate schwerer Sepsis als solche mit ausreichenden Vitamin D-Spiegeln (61% vs. 24%, p=0.006 bzw. 67% vs. 29%, p=0.005). Darüber hinaus zeigten alle vier verstorbenen PatientInnen in diesem Kollektiv 25(OH)D-Spiegel <30ng/ml.

PUBLIKATIONSJAHR 2012

BRAUN ET AL. (92) veröffentlichten erneut eine Observationsstudie aus Boston. 1325 PatientInnen im Zeitraum von 1998 bis 2009, deren 25(OH)D-Spiegel maximal sieben Tage vor Intensivaufnahme gemessen wurde, konnten eingeschlossen werden. Vitamin D-Defizienz wurde in dieser Arbeit wiederum als Serum-25(OH)D <15ng/ml, Insuffizienz als Serum-25(OH)D von 16-29ng/ml und Suffizienz als Serum-25(OH)D >30ng/ml definiert. Die Odds Ratio (OR) für die 30-Tages-Gesamtmortalität der Defizienz-Gruppe gegenüber der Suffizienz-Gruppe war in der für Alter, Geschlecht, Rasse, Komorbiditätsindex, Sepsis, Jahreszeit und Intensivstation adjustierten Regressionsanalyse 1.94 (95%-Konfidenzintervall 1.18-3.20, p=0.01).

ARNSON ET AL. (93) publizierten die Ergebnisse einer retrospektiven Studie an PatientInnen, die zwischen Dezember 2008 und Juni 2009 im Universitätsspital von Tel Aviv, Israel maschinell beatmet wurden. Von 130 eingeschlossenen PatientInnen waren 100 (76.9%) nach gängiger Definition Vitamin D-defizient. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen PatientInnen mit Vitamin D-Defizienz und –Suffizienz (p=0.800). Allerdings war die Überlebenszeit in der Vitamin D-Mangel-Gruppe signifikant kürzer als in der Gruppe mit ausreichenden 25(OH)D-Spiegeln (p=0.041).

MATTHEWS ET AL. (94) beobachteten in einer prospektiven Studie 258 PatientInnen an einer operativen Intensivstation zwischen August 2009 und Januar 2010. Die Autoren definierten schwere Defizienz als 25(OH)D <13ng/ml, moderate Defizienz als 14-26ng/ml, milde Defizienz als 27-39ng/ml und Suffizienz als >40ng/ml. 53.5% aller PatientInnen wiesen schwere, 37.2% moderate und 7.0% milde Defizienz auf. Die Mortalität war bei

schwerer oder moderater Defizienz signifikant höher als bei mildem Mangel oder Suffizienz ($p=0.047$). Die Intensivtherapiedauer war zwischen hoher, moderater und milder Defizienz signifikant unterschiedlich (13.3 ± 19.5 vs. 7.3 ± 15.3 vs. 5.2 ± 6.5 Tage, $p=0.002$).

FLYNN ET AL. (95) evaluierten 66 PatientInnen an chirurgischen Intensivstationen. Im Vergleich mit PatientInnen mit 25(OH)D-Spiegeln $>20\text{ng/ml}$ zeigten solche mit Vitamin D-Defizienz ($<20\text{ng/ml}$) insignifikant höhere Intensivaufenthaltszeiten (19 ± 26 vs. 13 ± 13 Tage, $p=0.300$), signifikant längere Krankenhausaufenthaltszeiten (29 ± 27 vs. 17 ± 14 Tage, $p=0.030$) sowie höhere Raten an infektiösen Komplikationen und Sepsis (43% vs. 29%, $p=0.090$ bzw. 37% vs. 23%, $p=0.290$). Die Gesamtmortalität in diesem Kollektiv lag bei 7% (5 aus 66 PatientInnen) und unterschied sich nicht signifikant zwischen den zwei Vitamin D-Gruppen.

HIGGINS ET AL. (96) untersuchten in einer Posthoc-Analyse einer prospektiven Studie von 196 PatientInnen an einer medizinisch-chirurgischen Intensivstation die Assoziation zwischen Vitamin D-Mangel und 28-Tages-Mortalität. Vitamin D-Defizienz wurde hier als 25(OH)D $<30\text{nmol/l}$, Insuffizienz als 30-60nmol/l definiert. 26% aller PatientInnen wiesen defiziente, 56% insuffiziente Vitamin D-Spiegel auf. Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Vitamin D-Mangel und 28-Tages-Mortalität konnte nicht festgestellt werden, PatientInnen in der Defizienz-Gruppe zeigten aber einen insignifikanten Trend hin zu höheren Infektionsraten (OR 2.30, 95% CI 0.78-13.07) während höhere 25(OH)D-Werte mit kürzerer Dauer bis zur lebenden Entlassung von der Intensivstation verbunden waren.

2 | MATERIAL UND METHODEN

2-1 | ZIEL DER STUDIE

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie verfolgte in erster Linie das Ziel, die Häufigkeit von Vitamin D-Mangelzuständen und einen etwaigen Einfluss auf die Mortalität bei IntensivpatientInnen zu untersuchen. Basierend auf dem derzeitigen Wissensstand über die Wirkmechanismen von Vitamin D wurde postuliert, dass ein niedriger Vitamin D-Status mit erhöhter Intensiv- und Gesamt-Mortalität bei Schwerstkranken verbunden ist.

Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin D-Spiegeln und der Rate positiver Blutkulturen sowie der Häufigkeit sepsisassoziierter Mortalität untersucht. Diesbezüglich wurde angenommen, dass ein niedriger Vitamin D-Status mit vermehrten infektiösen Komplikationen und erhöhter infektionsassoziierter Mortalität assoziiert ist.

2-2 | STUDIENDESIGN

Diese Studie wurde als retrospektive Beobachtungsstudie an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Alle PatientInnen, die zwischen 2008 und 2010 an einer der teilnehmenden 4 chirurgischen und 3 nicht-chirurgischen Intensivstationen (Tabelle 2-1) aufgenommen worden waren und für die zumindest ein gemessener 25(OH)D-Wert vorlag, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Ausgeschlossen wurden PatientInnen ab dem Zeitpunkt der Initialisierung der Vitamin D-Interventionsstudie VITdAL@ICU (Mai 2010).

Primärer Endpunkt der Studie war die Erhebung der Prävalenz des Vitamin D-Mangels bei IntensivpatientInnen. **Sekundäre Endpunkte** waren die saisonale Variabilität der Serum-Vitamin D-Spiegel, die Beziehung zwischen Vitamin D-Mangel und Intensivmortalität, Krankenhausmortalität, Sepsismortalität und Blutkulturpositivität.

Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gab ihre Zustimmung zur Erhebung der Daten und zu ihrer Auswertung zu Studienzwecken.

Bezeichnung	Kürzel	Kategorie
Medizinische Intensivstation	MEDINT	medizinisch
Kardiologische Intensivstation	MEDIMC	medizinisch
Neurologische Intensivstation	NKINT	neurologisch
Herz-Transplant-Intensiv	CKHTXINT (ICU1)	herz-transpl.-chirurgisch
Anästhesie-Intensiv	AKINT (ICU2)	gemischt chirurgisch
Aseptische Intensivstation	CKASINT (ICU3)	gemischt chirurgisch
Neurochirurgische Intensivstation	NCINT	gemischt chirurgisch

Tabelle 2-1 Teilnehmende Intensivstationen

Die Sammlung und Interpretation der Daten begann Ende 2011. Routinedaten, die während des Aufenthaltes der eingeschlossenen PatientInnen an den teilnehmenden Intensivstationen gesammelt wurden, wurden vom *Institut für Medizinische Informatik (IMI)* aus dem medizinischen Dokumentationssystem (openMEDOCS) extrahiert. Die gewonnenen Daten wurden im Microsoft® Excel®-Dateiformat (.xls) an das Studienteam übermittelt. Die PatientInnenanonymität wurde gewahrt, indem Patienten mittels Identifikationsnummer (ID) statt mit vollem Namen bezeichnet wurden.

2-3-1 | GRUNDLEGENDE PATIENTINNENENDATEN

Die folgenden Daten wurden zur grundlegenden Beschreibung der PatientInnen verwendet:

Identifikationsnummer: Für jede/n PatientIn einzigartige Zahlenfolge, die bereits von openMEDOCS generiert und verwendet wurde.

Geburtsdatum und **Geschlecht** des/der PatientIn.

PatientInnenalter: Errechnet aus der Differenz zwischen Untersuchungsdatum und Geburtsdatum, angegeben in abgerundeten Jahren.

Untersuchungsdatum: Datum des Einlangens der Blutprobe im endokrinologischen Labor, anhand derer der erste 25(OH)D-Spiegel ermittelt wurde.

SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*, Scoring-System zur Beurteilung der Erkrankungsschwere von IntensivpatientInnen (97), erhoben vom/von der behandelnden IntensivmedizinerIn zum Zeitpunkt der Aufnahme des/der PatientIn an der Intensivstation.

TISS28: *(Simplified) Therapeutic Intervention Scoring System*, Messwerkzeug zur Abschätzung der Krankheitsschwere und des pflegerischen Aufwands von kritisch Kranken, bestehend aus 28 möglichen Interventionen (98), täglich erhoben vom/von der behandelnden IntensivmedizinerIn ab Zeitpunkt der Aufnahme des/der PatientIn an der Intensivstation.

Respirator-Therapie: Dokumentiert als binäre Variable aus dem SAPS II, die dann positiv war, wenn der/die PatientIn bei Aufnahme bzw. während der ersten 24 Stunden des Intensivaufenthalts maschinell beatmet wurde oder maschinelle Atemunterstützung erhielt. Art und Dauer der Respirator-Therapie sowie maschinelle Beatmung im weiteren Verlauf wurden nicht erhoben.

Vasopressor-Therapie: Dokumentiert als zwei binäre Variablen, die dann positiv waren, wenn der/die PatientIn bei Aufnahme bzw. während der ersten 24 Stunden des Intensivaufenthalts mit einer bzw. mehreren vasokonstriktischen Substanzen therapiert wurde. Wirkstoff, Dosierung und Dauer der kreislaufunterstützenden Therapie sowie Bedarf im weiteren Verlauf wurden nicht erhoben.

Intensiv-Aufnahme- bzw. Entlassungsdatum: Datum der Aufnahme bzw. der Entlassung des/der PatientenIn an der betreffenden Intensivstation, wie vom Stationspersonal im medizinischen Dokumentationssystem erfasst.

Krankenhaus-Aufnahme- bzw. Entlassungsdatum: Datum der Aufnahme bzw. Entlassung des/der PatientenIn an der ersten bzw. letzten Krankenstation, wie vom Stationspersonal im medizinischen Dokumentationssystem erfasst, möglicherweise gleichlautend mit Intensiv-Aufnahme- bzw. Entlassungsdatum. Bei Verstorbenen war das Datum des Todes gleich dem Entlassungsdatum. Wurden PatientInnen in andere Krankenanstalten verlegt, wurde auch dies als Entlassung gewertet.

Intensivmortalität: Dokumentiert als binäre Variable, die dann positiv war, wenn der/die PatientIn im Rahmen des Intensivaufenthalts verstarb.

Krankenhausmortalität: Dokumentiert als binäre Variable, die dann positiv war, wenn der/die PatientIn während des Aufenthalts am Univ.-Klinikum Graz verstarb. Todesfälle in anderen Krankenanstalten wurden nicht erfasst.

2-3-2 | LABORPARAMETER

Die folgenden Laborparameter wurden analysiert:

Parameter	Kurzform	Referenzbereich	Einheit
25-Hydroxy-Vitamin D	25(OH)D	>30	ng/ml
Gesamt-Kalzium	Ca ges.	2.2-2.65	mmol/l
Ionisiertes Kalzium	Ca frei	1.15-1.35	mmol/l
Parathormon	PTH	10-65	pg/ml
Phosphat	Phos.	2.6-4.5	mg/dl
Kreatinin	Krea.	0.6-1.3	mg/dl
Glomeruläre Filtrationsrate*	GFR	>90 (99)	ml/min
C-reaktives Protein	CRP	<8	mg/l
Prokalcitonin	PCT	<0.5	ng/ml
Leukozyten	Lc	4.4-11.3	G/l
Serum-Albumin	Alb.	3.5-5.3	g/dl

* berechnet nach MDRD-Formel (100)

Tabelle 2-2 Erhobene Laborparameter

Aufgrund der Datenbankstruktur des medizinischen Dokumentationssystems wurden die Laborergebnisse nicht patientenweise, sondern tageweise exportiert. Im ursprünglichen Datensatz fanden sich deshalb pro PatientIn mehrere Zeilen mit relevanten Daten. Um diese zu kondensieren, wurde ein Konversionswerkzeug erstellt, welches alle verfügbaren Daten für eine/n individuelle/n Patienten/Patientin anhand der ID selektierte und die zum Untersuchungstag zeitlich nächsten Laborergebnisse speicherte.

2-3-3 | SEPSIS- UND INFEKTIONSPARAMETER

Aufnahmediagnosen und – wo anwendbar – Todesursachen konnten nicht automatisch aus dem Dokumentationssystem exportiert werden. Diese mussten daher manuell durch das Studienteam eruiert werden und anhand der PatientInnen-ID den Datensätzen zugeordnet werden. Die Diagnosen wurden im Fließtext erhoben und anschließend kategorisiert. Davon abgeleitet wurde eine weitere Variable „**Sepsismortalität**“, die dann positiv war, wenn zwei Mitglieder des Studienteams die Todesursache voneinander unabhängig als sepsisassoziiert beurteilten (z.B. Multiorganversagen bei Pneumonie, septischer Schock).

Um den Einfluss von Vitamin D auf nosokomiale Infektionen zu untersuchen, wurden alle Blutkulturenergebnisse der betreffenden Intensivstationen, die im Rahmen der Routinediagnostik im Studienzeitraum angefordert wurden, erhoben. Da die Blutkulturenanforderungen abhängig von der einsendenden Intensivstation entweder vom Institut für Hygiene der Medizinischen Universität Graz oder vom Infektiologie-Labor der Univ.-Klinik für Innere Medizin bearbeitet wurden, mussten Ergebnislisten beider Einrichtungen erhoben werden. Auch diese Daten wurden anhand der PatientInnen-IDs den PatientInnendatensätzen zugeordnet. Das Infektiologie-Labor konnte allerdings nur positive Blutkulturergebnisse anführen, weshalb manuell aus openMEDOCS erhoben werden musste, ob für die betroffenen PatientInnen Blutkulturen eingesandt worden waren, die negativ blieben.

2-4 | VORBEREITENDE DATENBEARBEITUNG

Die zusammengestellte Datenbank wurde aus dem Excel®-Format in IBM SPSS Statistics® 20 exportiert, um eine statistische Analyse zu ermöglichen.

Um die statistische Auswertung zu vereinfachen und die Vergleichbarkeit mit Ergebnissen anderer Studiengruppen zu gewährleisten, wurden die PatientInnen anhand ihrer Vitamin D-Werte in die Kategorien *Defizienz* (<20ng/ml), *Insuffizienz* (20-30ng/ml) und *Suffizienz* (>30ng/ml) eingeteilt (2).

Um zu erwartenden saisonalen Schwankungen der Vitamin D-Spiegel Rechnung zu tragen, wurden Vitamin D-Tertilen anhand des Untersuchungsmonats gebildet und die PatientInnen dementsprechend eingeordnet (siehe Abschnitt Saisonale Variabilität).

Die untersuchten laborchemischen Parameter wurden anhand der vom *Klinischen Institut für medizinisch-chemische Labordiagnostik* (KIMCL) bzw. vom Labor der *Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel* vorgegebenen Normwerte in kategoriale Variable überführt. Anhand derer war eine gruppenweise Auswertung der Laborparameter möglich.

2-5 | STATISTISCHE ANALYSE

Alle statistischen Berechnungen wurden mit IBM SPSS Statistics® 20 durchgeführt.

Zur Beschreibung grundlegender Charakteristika der gesamten Studienpopulation sowie der Subgruppen wurden in deskriptiver Weise Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (σ) kontinuierlicher, normalverteilter Variablen miteinander verglichen und die Unterschiede mittels Varianzanalyse (ANOVA) auf Signifikanz überprüft.

Zum Vergleich nicht-normalverteilter, kontinuierlicher Parameter wurden Median-Werte und Inter-Quartilenabstände (IQR) ausgewertet und mittels Mann-Whitney-U-Test (bei 2 Stichproben) bzw. Kruskal-Wallis-Test (bei n Stichproben) auf Signifikanz geprüft.

Um Aussagen über den Einfluss von Vitamin D auf Intensiv-, Gesamt- und Sepsismortalität treffen zu können, wurden die prozentuellen Intensiv-, Gesamt- und Sepsismortalitätsraten der Subgruppen miteinander verglichen und mit χ^2 -Tests auf Signifikanz überprüft.

Um den Einfluss anderer Faktoren wie Alter, Geschlecht und Erkrankungsschwere aus der Berechnung ausschließen zu können wurden für diese Parameter adjustierte Cox-Regressions-Analysen für Intensiv-, Gesamt- und Sepsismortalität durchgeführt.

Zur Untersuchung eines möglichen Effekts niedriger Vitamin D-Spiegel auf die Rate positiver Blutkulturen wurden diese mittels Kreuztabellen zwischen den Subgruppen verglichen und wiederum durch χ^2 -Tests auf Signifikanz überprüft.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse der Kreuztabellenvergleiche erfolgte entweder als auf 100% skaliertes, gestapeltes Balkendiagramm oder als Box Plot-Diagramm mit einer Whisker-Länge vom Anderthalbfachen des Interquartilenabstands.

3 | ERGEBNISSE

3-1 | PATIENTINNENKOLLEKTIV

Ursprünglich wurden 11866 Datensätze vom Institut für Medizinische Informatik geliefert, die auf 1232 einzelne PatientInnen kondensiert werden konnten. Von diesen wiesen 197 keinen Vitamin D-Wert auf, weshalb sie aus der Datenbank entfernt wurden.

Da im Mai 2010 die Vitamin D-Interventionsstudie VITdAL@ICU an mehreren Intensivstationen begonnen wurde (Clinical Trials-Identifikationsnummer NCT01130181), mussten von diesem Zeitpunkt an gelieferte Datensätze ebenfalls exkludiert werden. Aus diesem Grund wurden weitere 380 PatientInnen aus der Studiendatenbank entfernt.

655 PatientInnen konnten schließlich in die vorliegende Analyse eingeschlossen werden.

3-2 | KLINISCHE CHARAKTERISTIKA

Das Kollektiv war vorwiegend männlich (62.9% vs. 37.1%) und fortgeschrittenen Alters (62.0 ± 16.3 Jahre).

Der überwiegende Teil der Studienpopulation rekrutierte sich aus PatientInnen der medizinischen und neurologischen Intensivstationen, gefolgt von den gemischt-chirurgischen Intensivstationen sowie der Herz-Transplant-chirurgischen Intensivstation.

Analog dazu erfolgte die Aufnahme in erster Linie aus medizinischen und neurologischen Gründen, gefolgt von gemischt-chirurgischen bzw. herz- oder thoraxchirurgischen Operationen. Eine primär infektiöse bzw. sepsisassoziierte Aufnahmeursache an einer Intensivstation lag in 4.9% der Fälle vor.

Aus dem Gesamtkollektiv wurden 14.2% aller PatientInnen zumindest bei ihrer Aufnahme auf die Intensivstation maschinell beatmet, 14.0% wurden in diesem Zeitraum mit einem oder mehreren Vasopressoren behandelt.

Im Median waren die PatientInnen für etwa 15 Tage in stationärer Behandlung und verbrachten ungefähr 6 Tage in Intensivpflege.

Insgesamt verstarben 20.6% der Studienpopulation während des Beobachtungszeitraums in der Krankenanstalt, 13.3% bereits während des Intensivaufenthalts. Führende Todesursachen waren neurologischer (30.0% aller Todesfälle) und kardiovaskulärer Natur (20.8%). Sepsisassoziierte bzw. infektiöse Todesursachen waren die dritthäufigste Todesursache (14.8% der Verstorbenen bzw. 3.1% des Gesamtkollektivs).

Gesamt-PatientInnenkollektiv (n / %)	655	100.0
Geschlecht (n / %)		
weiblich	243	37.1
männlich	412	62.9
PatientInnenalter [Jahre] (Mittelwert / σ)	62.0	16.3
Intensivstation (n / %)		
medizinisch	238	36.3
neurologisch	164	25.0
gemischt chirurgisch	150	23.0
herz-transplantations-chirurgisch	103	15.7
Mechanische Beatmung (n / %)	93	14.2
Vasopressor-Therapie (n / %)	92	14.0
Krankenhausaufenthalt [Tage] (Median / IQR)	14.9	18.6
Intensivaufenthalt [Tage] (Median / IQR)	6.0	8.3
Aufnahmediagnosen [Kategorie] (n / %)		
medizinisch/neurologisch	392	59.8
herz-transplant-chirurgisch	107	16.3
gemischt chirurgisch	112	17.1
sepsisassoziiert/infektiös	32	4.9
andere	12	1.8
Intensivmortalität (n / %)	88	13.3
Krankenhausmortalität (n / %)	135	20.6
Sepsismortalität (n / %)	20	3.1
Todesursache [Kategorie] (n / %)	120	100.0
neurologisch	36	30.0
kardiovaskulär	25	20.8
sepsisassoziiert/infektiös	20	16.7
respiratorisch	13	10.8
gastrointestinal/hepatisch	11	9.2
hämatologisch/onkologisch	7	5.8
renal	1	0.8
andere	7	5.8

Tabelle 3-1 Klinische Charakteristika des PatientInnenkollektivs

Eine Vitamin D-Defizienz nach in dieser Arbeit verwendeter Definition lag bei 60.2% der Population vor. Insuffiziente Vitamin D-Werte wurde bei 26.3% des Kollektivs beobachtet und nur 13.6% aller PatientInnen wiesen suffiziente Spiegel vor.

Parathormon-Spiegel lagen für 595 PatientInnen (90.8% des Gesamtkollektivs) vor. Ein Großteil der Ergebnisse (66.9% aller Untersuchten) bewegte sich im Normbereich (10-65pg/ml), bei 193 PatientInnen (32.4% der untersuchten PatientInnen) aber lagen PTH-Werte von 65pg/ml und darüber vor.

Resultate für Gesamt-Kalzium waren für 592 PatientInnen (90.4% des Gesamtkollektivs) verfügbar. Lediglich 202 PatientInnen (34.1% der Untersuchten) zeigten einen normalen Kalziumspiegel (2.2-2.65mmol/l). 390 PatientInnen (65.9% der verfügbaren Resultate) wiesen eine Hypokalzämie auf. Es wurde keine Hyperkalzämie in der gesamten Studienpopulation beobachtet. Für freies (ionisiertes) Kalzium lagen lediglich für 202 PatientInnen (30.8%) Messergebnisse vor. Davon waren 145 (71.8%) unterhalb des Referenzbereichs, 55 (27.2%) darin und 2 (1.0%) darüber.

Bestimmungen des Serum-Albumins wurden bei 515 (78.6%) PatientInnen durchgeführt. Nur 98 (19.0%) wiesen normale Albuminkonzentrationen auf, 417 (81.0%) erniedrigte.

Nierenfunktionsparameter lagen für alle PatientInnen vor. 375 (57.3%) hatten normale Kreatinin-Werte, 87 (13.3%) solche unterhalb der Norm (was ohne klinischer Bedeutung ist) und 193 (29.5%) wiesen erhöhte Kreatinin-Spiegel auf. Die daraus nach MDRD-Formel berechnete GFR war bei 261 (40.0%) aller PatientInnen über 90ml/min und damit Ausdruck normaler Nierenfunktion, bei 295 (45.2%) zwischen 90ml/min und 30ml/min, also Zeichen eingeschränkter Nierenfunktion, und bei 96 (14.7%) PatientInnen unter 30ml/min, was als schwere Niereninsuffizienz bzw. Nierenversagen gewertet werden muss.

Allgemeine Entzündungsparameter lagen für nahezu alle eingeschlossenen PatientInnen vor (Leukozyten 655, 100.0%; CRP 653, 99.7%). 411 (62.7%) wiesen normale Leukozytenzahlen auf, 214 (32.7%) eine Leukozytose, 30 (4.6%) eine Leukopenie. Bei 64 (9.6%) PatientInnen war das C-reaktive Protein im Normalbereich (bis 5mg/dl), bei 216 (33.0%) bis 50mg/dl, bei 262 (40.0%) zwischen 50mg/dl und 200mg/dl und bei 114 (17.5%) exzessiv über 200mg/dl gesteigert. Procalcitonin als spezifischerer Infektionsmarker wurde bei 372 (56.8%) PatientInnen bestimmt. Bei 170 (45.7%) war es unter der Nachweisgrenze, bei 202 (54.3%) darüber.

Gesamt-PatientInnenkollektiv (n / %)	655	100.0
25-(OH)-Vitamin D (n / %)	655	100.0
<20ng/ml	394	60.2
20-30ng/ml (Normbereich)	172	26.3
>30ng/ml	89	13.5
PTH (n / %)	595	90.8
<10pg/ml	4	0.7
10-65pg/ml (Normbereich)	398	66.9
>65pg/ml	193	32.4
Ca++ gesamt (n / %)	592	90.4
<2.2mmol/l	390	65.9
2.2-2.65mmol/l (Normbereich)	202	34.1
>2.65mmol/l	0	0.0
Ca++ frei (n / %)	202	30.8
<1.15mmol/l	145	71.8
1.15-1.35mmol/l (Normbereich)	55	27.2
>1.35mmol/l	2	1.0
Phosphat (n / %)	649	99.1
<0.84mmol/l	127	19.6
0.84-1.45mmol/l (Normbereich)	395	60.9
>1.45mmol/l	127	19.6
Kreatinin (n / %)	655	100.0
<0.6mg/dl	87	13.3
0.6-1.3mg/dl (Normbereich)	375	57.3
>1.3mg/dl	193	29.5
GFR (n / %)	652	99.5
>90ml/min/1,73 m ² (Normbereich)	261	40.0
60-89 ml/min/1,73 m ²	170	26.0
30-59 ml/min/1,73 m ²	126	19.3
15-29 ml/min/1,73 m ²	47	7.2
<15 ml/min/1,73 m ²	49	7.5
Serum-Albumin	515	78.6
<3.5g/dl	417	81.0
3.5-5.3g/dl (Normbereich)	98	19.0
>5.3g/dl	0	0.0
CRP (n / %)	653	99.7
<5mg/dl (Normbereich)	64	9.6
5-50mg/dl	216	33.0
50-200mg/dl	262	40.0
>200mg/dl	114	17.5
Leukozyten (n / %)	655	100.0
<4.4G/l	30	4.6
4.4-11.3G/l (Normbereich)	411	62.7
>11.3G/l	214	32.7
Procalcitonin (n / %)	372	56.8
<0.5ng/ml (Normbereich)	170	45.7
>0.5ng/ml	202	54.3

Tabelle 3-2 Laborchemische Charakteristika des PatientInnenkollektivs

3-4 | PRIMÄRER ENDPUNKT: PRÄVALENZ DES VITAMIN D-MANGELS

Insgesamt lag nur bei 89 (13.6%) PatientInnen ein suffizienter 25(OH)D-Spiegel vor. 172 (26.3%) hatten insuffiziente Vitamin D-Werte und 394 (60.2%) wiesen eine Vitamin D-Defizienz auf.

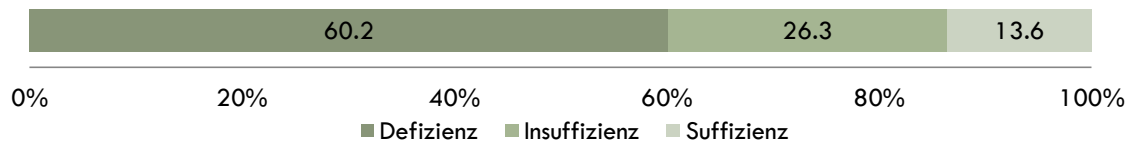


Abbildung 3-1 Prävalenz des Vitamin D-Mangels

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz der Vitamin D-Defizienz zwischen den Geschlechtern (♀: 62.6% vs. ♂: 58.7%, $p=0.250$). Im Mittel war der 25(OH)D-Spiegel bei Frauen allerdings niedriger (♀: 18.2 ± 10.4 vs. ♂: 20.4 ± 11.7 , $p=0.015$). Zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen waren der Anteil der defizienten PatientInnen wie auch die Mittelwerte nicht signifikant unterschiedlich ($\leq 25a$: 18.2 ± 10.1 vs. $25-45a$: 21.3 ± 13.5 vs. $45-65a$: 19.6 ± 10.6 vs. $65-85a$: 19.6 ± 11.4 vs. $>85a$: 14.6 ± 6.5 , $p=0.166$)(Abb. 3-2).

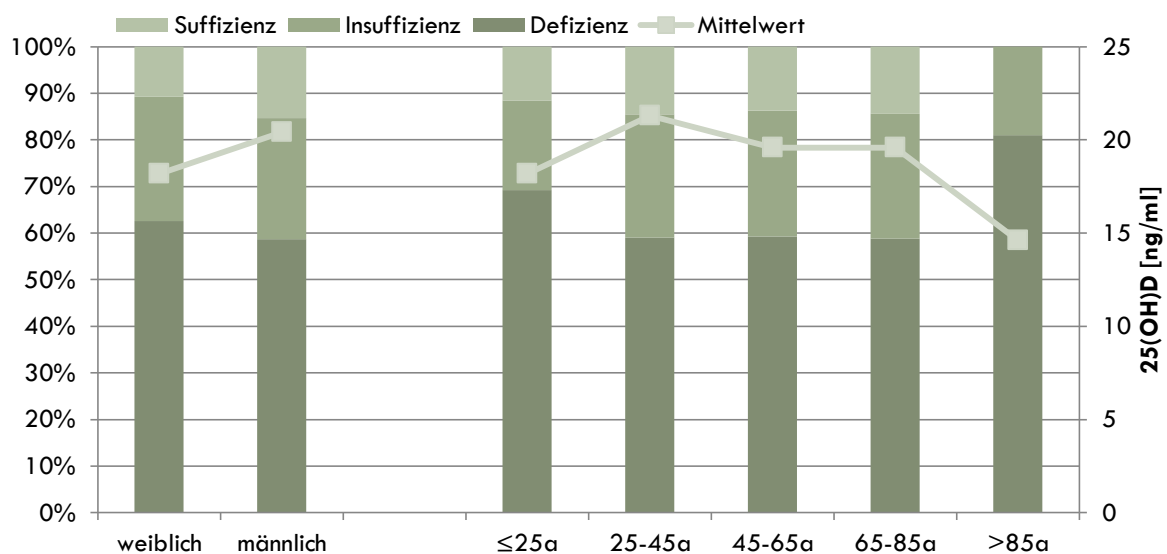


Abbildung 3-2 Prävalenz des Vitamin D-Mangels nach Geschlecht und Alter

Alter:	≤25a	25-45a	45-65a	65-85a	>85a	p
Gesamt (n)	26	83	226	299	21	
Defizienz (n / %)	18 (69.2%)	49 (59.0%)	134 (59.3%)	176 (58.9%)	(81.0%)	0.250
Insuffizienz (n / %)	5 (19.2%)	22 (26.5%)	61 (27.0%)	80 (26.8%)	4 (19.0%)	
Suffizienz (n / %)	3 (11.5%)	12 (14.5%)	31 (13.7%)	43 (14.4%)	0 (0.0%)	
25(OH)D (MW±σ)	18.2±10.1	21.3±13.5	19.6±10.6	19.6±11.4	14.6±5.5	0.166

Tabelle 3-3 Vitamin D-Mangel nach Alter

Geschlecht:	weiblich	männlich	p
Gesamt (n)	243	412	
Defizienz (n / %)	152 (62.6%)	242 (58.7%)	0.250
Insuffizienz (n / %)	65 (26.7%)	107 (26.0%)	
Suffizienz (n / %)	26 (10.7%)	63 (15.3%)	
25(OH)D (MW±σ)	18.2±10.4	20.4±11.7	0.015

Tabelle 3-4 Vitamin D-Mangel nach Geschlecht

Bei der Staffe lung der Population nach dem Grund für die Aufnahme an der Intensivstation zeigten sich Unterschiede in der Prävalenz der Vitamin D-Defizienz. Diese war in der Gruppe der PatientInnen, die wegen vorliegender Infektion bzw. Sepsis an eine ICU verlegt wurden, und in der Gruppe, die wegen gemischt-chirurgischer Interventionen intensivpflichtig war, deutlich häufiger als bei PatientInnen, die aus medizinischen (inklusive neurologischen) Gründen, wegen herzchirurgischer Eingriffe oder anderen Gründen in Intensivtherapie waren. (Abb. 3-3: 71.9% vs. 75.9% vs. 55.6% vs. 60.7% vs. 25.0%, $p=0.001$). Dementsprechend waren auch die 25(OH)D - Mittelwerte bei septischen und chirurgischen PatientInnen signifikant niedriger als bei medizinischen, herz-/transplant-chirurgischen und anderen (17.3 ± 10.1 vs. 16.3 ± 7.5 vs. 20.4 ± 11.8 vs. 20.1 ± 12.0 vs. 24.9 ± 13.8 , $p=0.003$).

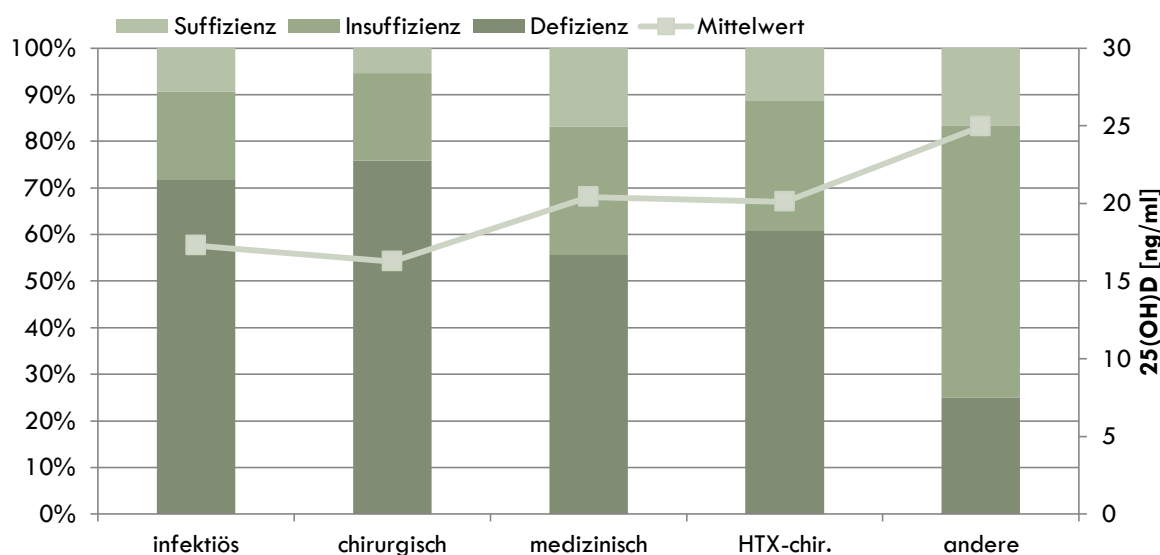


Abbildung 3-3 Vitamin D-Mangel nach Aufnahmediagnose

Aufnahmediagnose:	medizinisch	chirurgisch	HTX-chir.	infektiös	andere	p
Gesamt (n)	392	112	107	32	12	
Defizienz (n / %)	218 (55.6%)	85 (75.9%)	65 (60.%)	23 (71.9%)	3 (25.0%)	0.001
Insuffizienz (n / %)	108 (27.6%)	21 (18.8%)	30 (28.0%)	6 (18.8%)	7 (58.3%)	
Suffizienz (n / %)	66 (16.8%)	6 (5.4%)	12 (11.2%)	3 (9.4%)	2 (16.7%)	
25(OH)D (MW±σ)	20.4±11.8	16.3±7.5	20.1±12.0	17.3±10.1	24.9±13.8	0.003

Tabelle 3-5 Vitamin D-Mangel nach Aufnahmediagnose

Der höchste mittlere Vitamin D-Wert (28.0 ± 13.9) wurde im August beobachtet, die niedrigsten Mittelwerte lagen im März (15.4 ± 8.4) und im November (14.8 ± 9.0) vor, allerdings schwankte die auswertbare PatientInnenzahl pro Monat deutlich ($n=16-93$). Parallel dazu war der Anteil der Vitamin D-defizienten PatientInnen im August am geringsten (29.3%), während er im März, Oktober und November über 80% betrug. Im Oktober konnte auch – bei nur 16 verfügbaren PatientInnen – kein einziger suffizienter Vitamin D-Spiegel gemessen werden.

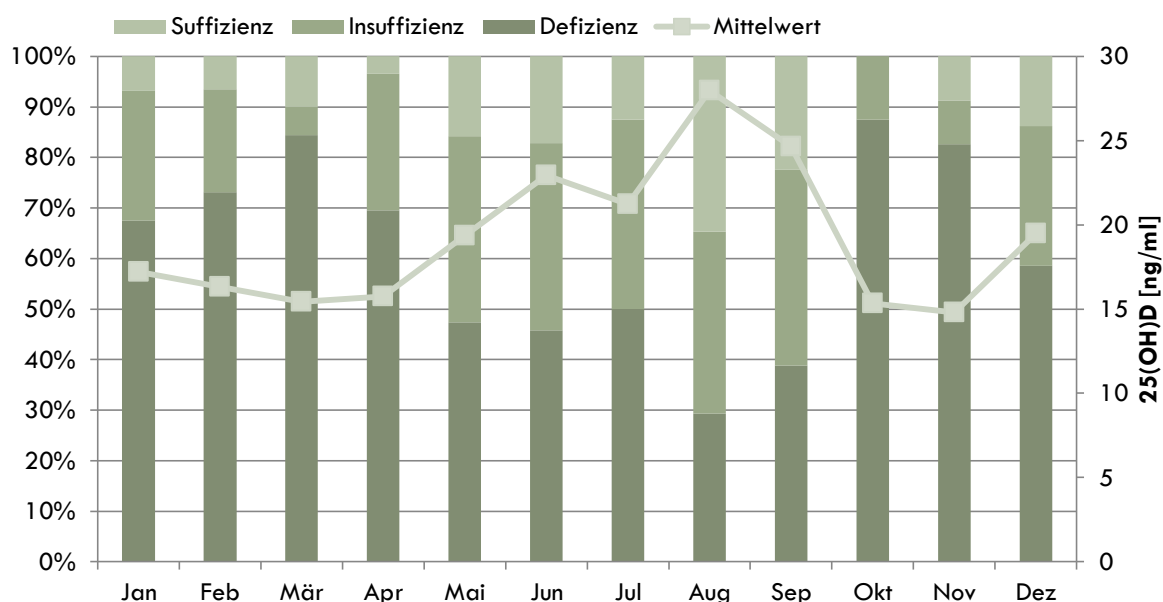


Abbildung 3-4 Saisonale Vitamin D-Variabilität

Monat	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni
n	74	93	90	59	19	70
Defizienz	50 (67.6%)	68 (73.1%)	76 (84.4%)	41 (69.5%)	9 (47.4%)	32 (45.7%)
Insuffizienz	29 (25.7%)	19 (20.4%)	5 (5.6%)	16 (27.1%)	7 (36.8%)	26 (37.1%)
Suffizienz	5 (6.8%)	6 (6.5%)	9 (10.0%)	2 (3.4%)	3 (15.8%)	12 (17.1%)
25(OH)D	17.2±8.3	16.3±9.2	15.4±8.4	15.8±7.3	19.3±10.0	22.9±13.4

Tabelle 3-6 Saisonale Vitamin D-Variabilität

Monat	Juli	August	September	Oktober	November	Dezember
n	40	75	67	16	23	29
Defizienz	20 (50.0%)	22 (29.3%)	26 (38.8%)	14 (87.5%)	19 (82.6%)	17 (58.6%)
Insuffizienz	15 (37.5%)	27 (36.0%)	26 (38.8%)	2 (12.5%)	2 (8.7%)	8 (27.6%)
Suffizienz	5 (12.5%)	26 (34.7%)	15 (22.4%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	4 (13.8%)
25(OH)D	21.2±12.7	28.0±13.9	24.6±11.3	15.3±4.9	14.8±9.0	19.5±10.0

Tabelle 3-7 Saisonale Vitamin D-Variabilität

Auf dieser Datengrundlage wurden für jeden Untersuchungsmonat 25(OH)D-Tertilen gebildet. Auch diese zeigen deutlich den saisonalen Verlauf der Vitamin D-Spiegel. Der gemessene Maximalwert im Juni (79.4ng/ml) war deutlich höher als im Oktober (26.7ng/ml). Auch der Median zeigte deutliche jahreszeitliche Schwankungen. Er war im August am größten (27.0ng/ml) und damit doppelt so hoch wie der niedrigste monatliche Medianwert, der im Februar und März (13.2ng/ml) ermittelt wurde.

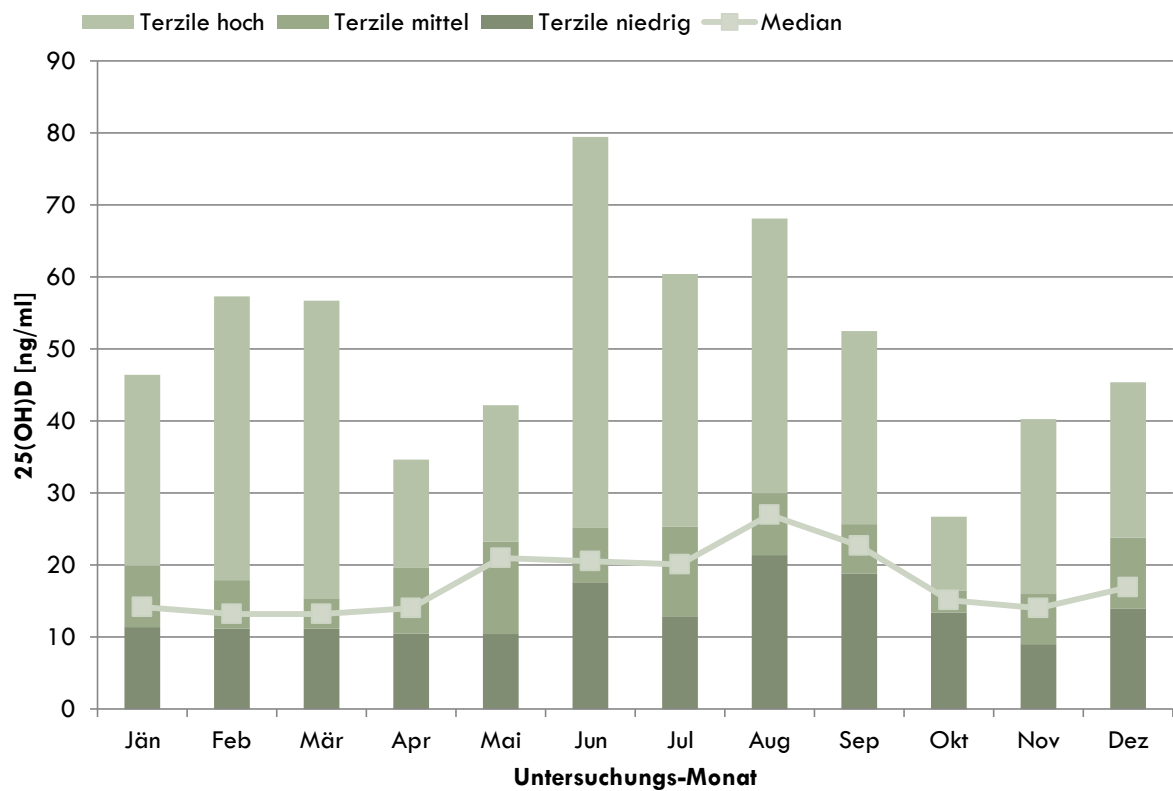


Abbildung 3-5 Monatsspezifische Tertilen

Monat:	Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez
n	74	93	90	59	19	70	40	75	67	16	23	29
min	7.6	5.0	5.2	5.2	7.4	1.3	5.1	7.4	5.3	7.6	2.5	5.7
p33	11.4	11.2	11.2	10.5	10.4	17.6	12.8	21.4	18.8	13.4	9.0	14.0
median	14.2	13.2	13.2	14.0	21.0	20.5	20.1	27.0	22.7	15.1	14.0	16.9
p66	19.9	17.9	15.4	19.7	23.2	25.2	25.3	30.0	25.7	16.4	16.0	23.8
max	46.4	57.3	56.7	34.6	42.2	79.4	60.4	68.1	52.5	26.7	40.3	45.4

Tabelle 3-8 Monatsspezifische Tertilen

3-5-1 | VERGLEICH ZWISCHEN DEFIZIENZ, INSUFFIZIENZ UND SUFFIZIENZ

Wegen der hohen Prävalenz der Vitamin D-Defizienz waren die drei Subgruppen Defizienz, Insuffizienz und Suffizienz zwangsläufig unterschiedlich groß (394 vs. 172 vs. 89). Die Defizienz-Gruppe war mit 394 PatientInnen größer als die verbleibenden Subgruppen zusammen.

ALLGEMEINE CHARAKTERISTIKA: Das durchschnittliche Alter der PatientInnen war in den Subgruppen annähernd gleich. Die Erkrankungsschwere, ausgedrückt durch den SAPS II, war in der Defizienz-Gruppe signifikant höher als in den anderen Gruppen. PatientInnen mit defizienten Vitamin D-Spiegeln wurden bei Aufnahme auf die Intensivstation tendenziell öfter mit Vasopressoren und mechanischer Beatmung behandelt.

ENDOKRINOLOGISCHE PARAMETER: Die mittleren 25(OH)D-Spiegel in den Subgruppen Defizienz, Insuffizienz und Suffizienz waren 12.5 ± 4.0 , 24.7 ± 2.9 und 41.2 ± 10.7 . Die mediane Parathormon-Konzentration war in der Defizienz-Gruppe zwar am höchsten, aber nicht signifikant größer als in den verbleibenden Gruppen. Das durchschnittliche Gesamt-Kalzium war in der Subgruppe defizienter Vitamin D-Spiegel signifikant niedriger als in den anderen Gruppen. Das mittlere freie Kalzium war ebenfalls in der Defizienz-Gruppe am geringsten, dieser Zusammenhang war allerdings statistisch insignifikant. Der Mittelwert der Phosphat-Spiegel war in allen Gruppen annähernd gleich. Die mittlere Albumin-Konzentration war dagegen in der Subgruppe Defizienz signifikant niedriger.

NIERENFUNKTIONSPARAMETER: Die medianen Kreatinin-Spiegel unterschieden sich in den drei Subgruppen kaum voneinander, auch die errechnete GFR war in allen Subgruppen annähernd gleich.

ENTZÜNDUNGSPARAMETER: Während die durchschnittliche Leukozytenzahl in allen Subgruppen praktisch ident war, war das CRP bei PatientInnen mit defizienten Vitamin D-Spiegeln signifikant höher. Das Procalcitonin unterschied sich jedoch nicht signifikant.

Die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenvergleiche zeigt nachstehende Tabelle 3-9.

Subgruppe:	Defizienz	Insuffizienz	Suffizienz	p
n	394	172	89	
ALLGEMEIN:				
Alter [Jahre] (MW±σ)	62 (±17)	62 (±16)	61 (±17)	0.913
SAPS II (Median/IQR)	27 (17)	24 (14)	24 (14)	0.001
Maschinelle Beatmung (n/%)	65 (16.5%)	18 (10.5%)	10 (11.2%)	0.115
Vasopressor-Therapie (n/%)	64 (16.2%)	15 (8.7%)	13 (14.6%)	0.060
ENDOKRINOLOGISCH:				
25(OH)D [ng/ml] (MW±σ)	12.5 (±4.0)	24.7 (±2.9)	41.2 (±10.7)	<0.001
PTH [pg/ml] (Median/IQR)	51.5 (54.6)	47.3 (34.4)	44.5 (36.2)	0.100
Ca ²⁺ ges. [mmol/l] (MW±σ)	2.11 (±0.19)	2.15 (±0.18)	2.12 (±0.19)	0.008
Ca ²⁺ frei [mmol/l] (MW±σ)	1.09 (±0.12)	1.12 (±0.10)	1.10 (±0.08)	0.201
Phosphat [mmol/l] (MW±σ)	1.19 (±0.46)	1.16 (±0.38)	1.15 (±0.45)	0.711
Albumin [pg/ml] (MW±σ)	2.84 (±0.60)	3.01 (±0.59)	3.07 (±0.53)	0.004
NIERENFUNKTION:				
Krea [mg/dl] (Median/IQR)	0.94 (0.91)	0.92 (0.56)	0.95 (0.55)	0.591
GFR [ml/min] (Median/IQR)	79.8 (71.1)	77.9 (46.7)	80.1 (49.4)	0.692
ENTZÜNDUNG:				
CRP [mg/dl] (Median/IQR)	75.0 (135.1)	52.9 (93.2)	63.2 (193.7)	0.003
PCT [ng/ml] (Median/IQR)	0.71 (2.98)	0.44 (1.96)	0.81 (3.25)	0.234
Leukozyten [G/l] (MW±σ)	10.9 (±6.7)	10.9 (±5.4)	10.9 (±4.8)	0.405

Tabelle 3-9 Vergleich zwischen Defizienz, Insuffizienz und Suffizienz

ALLGEMEINE CHARAKTERISTIKA: Das durchschnittliche Alter der PatientInnen war in der Tertile „niedrig“ signifikant höher als in den anderen Gruppen ($p=0.03$). Der mittlere SAPS II war in dieser Tertile ebenfalls signifikant höher als in den verbleibenden. Es gab jeweils einen Trend zu höheren Raten beatmeter und mit Vasopressoren therapierten PatientInnen in der Tertile „niedrig“ sowie ein lineares Absinken dieses Anteils über die Tertilen.

ENDOKRINOLOGISCHE PARAMETER: Die mittleren 25(OH)D-Spiegel waren in den Tertilen „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ 10.4 ± 3.6 , 17.6 ± 5.1 bzw. 30.7 ± 11.4 und damit signifikant unterschiedlich. Das Parathormon hatte seinen höchsten Medianwert in der niedrig-Tertile, dieser war aber nicht signifikant größer als in den anderen Tertilen. Das Gesamt-Kalzium war in der Tertile „mittel“ signifikant höher als in den anderen beiden Tertilen, das freie Kalzium unterschied sich zwischen den Tertilen hingegen kaum. Auch das Phosphat war statistisch nicht signifikant unterschiedlich verteilt, auch wenn es in der ersten Tertile tendenziell höher war als in den verbleibenden. Albumin dagegen war in der Tertile „niedrig“ signifikant geringer als in den anderen beiden Tertilen, über die hinweg der Mittelwert linear anstieg.

NIERENFUNKTIONSPARAMETER: Die medianen Kreatinin-Spiegel unterschieden sich in den drei Tertilen nur geringgradig, die errechnete GFR war in der niedrig-Tertile am geringsten und in der hoch-Tertile am größten, dieser Trend war jedoch nicht signifikant.

ENTZÜNDUNGSPARAMETER: Während die durchschnittliche Leukozytenzahl nur tendenziell in der Tertile „niedrig“ höher war, lag der mediane CRP-Spiegel signifikant über dem der restlichen Tertilen. Der Median des PCT unterschied sich dagegen nicht signifikant.

Die Ergebnisse im Detail finden sich in nachfolgender Tabelle.

Monatsspezifische Tertile:	niedrig	mittel	hoch	p
n	216	219	220	
ALLGEMEIN:				
Alter [Jahre] (MW±σ)	64 (±16)	61 (±18)	61 (±16)	0.032
SAPS II (Median/IQR)	30 (16)	24 (15)	24 (15)	<0.001
Maschinelle Beatmung (n/%)	40 (18.5%)	30 (13.7%)	23 (10.5%)	0.053
Vasopressor-Therapie (n/%)	36 (16.7%)	30 (13.7%)	26 (11.8%)	0.340
ENDOKRINOLOGISCH:				
25(OH)D [ng/ml] (MW±σ)	10.4 (±3.6)	17.6 (±5.1)	30.7 (±11.4)	<0.001
PTH [pg/ml] (Median/IQR)	53.9 (65.5)	49.0 (45.3)	43.1 (31.7)	<0.001
Ca ²⁺ ges. [mmol/l] (MW±σ)	2.10 (±0.19)	2.12 (±0.19)	2.15 (±0.16)	0.019
Ca ²⁺ frei [mmol/l] (MW±σ)	1.09 (±0.12)	1.09 (±0.11)	1.12 (±0.09)	0.223
Phosphat [mmol/l] (MW±σ)	1.22 (±0.49)	1.16 (±0.42)	1.15 (±0.41)	0.130
Albumin [pg/ml] (MW±σ)	2.80 (±0.60)	2.89 (±0.56)	3.06 (0.60)	0.001
NIERENFUNKTION:				
Krea [mg/dl] (Median/IQR)	0.99 (1.13)	0.93 (0.78)	0.91 (1.12)	0.195
GFR [ml/min] (Median/IQR)	69.1 (72.8)	79.8 (60.0)	84.0 (51.6)	0.058
ENTZÜNDUNG:				
CRP [mg/dl] (Median/IQR)	78.1 (125.6)	67.2 (149.3)	53.5 (129.0)	0.002
PCT [ng/ml] (Median/IQR)	0.66 (2.65)	0.73 (3.33)	0.60 (2.02)	0.512
Leukozyten [G/l] (MW±σ)	11.4 (±7.0)	10.6 (±6.3)	10.7 (±5.1)	0.383

Tabelle 3-10 Vergleich zwischen monatsspezifischen Tertilen

Die Zahl der pro Intensivstationen auswertbaren PatientInnen schwankte stark. Die meisten PatientInnen wurden mit 238 an der Zahl an der medizinischen Intensivstation behandelt, während die Gruppe der an der herz-/transplant-chirurgischen Intensivstation Behandelten mit 103 nicht einmal halb so viele PatientInnen umfasst. Die Gruppen der neurologischen ICU und die gemischt-chirurgischen Intensivstationen umfassen mit 164 bzw. 150 PatientInnen ähnlich große Populationen.

ALLGEMEINE CHARAKTERISTIKA: Das durchschnittliche Alter unterschied sich nicht zwischen den Intensivstationen. Der mittlere SAPS II an der neurologischen ICU lag deutlich niedriger als an den anderen ICUs. Auch die Zahl der bei Aufnahme auf ICU beatmeter und mit Vasopressoren behandelter PatientInnen variierte stark. Diese betrugen an der medizinischen Intensivstation jeweils etwa ein Drittel, während an der neurologischen Intensivstation keine derartigen PatientInnen eingeschlossen wurden. An den weiteren ICUs war der Anteil dieses PatientInnenguts sehr gering. Da diese Daten aus dem SAPS II gewonnen wurden repräsentieren sie nur den PatientInnenzustand bei Intensiv-Aufnahme. Der Verlauf kann daraus nicht abgeleitet werden, was die Interpretierbarkeit einschränkt.

ENDOKRINOLOGISCHE PARAMETER: Die mittleren 25(OH)D-Spiegel waren mit 22.9 ± 12.3 an der neurologischen Intensivstation am mit Abstand höchsten, gefolgt von 19.6 ± 11.3 an der herz-transplant-chirurgischen, 18.6 ± 10.3 an der medizinischen und 17.6 ± 10.4 an den gemischt-chirurgischen Intensivstationen. Entsprechend war das Parathormon im Median an der medizinischen Intensivstation am höchsten und an der neurologischen am niedrigsten. Das Gesamt-Kalzium war an der neurologischen Intensivstation im Mittel signifikant höher als an den weiteren Stationen, während das ionisierte Kalzium an den gemischt-chirurgischen ICUs im Mittel mit statistischer Signifikanz am höchsten war. Die Phosphatspiegel waren an der medizinischen Intensivstation im Mittel am höchsten und an der neurologischen am niedrigsten, während es sich für die mittleren Albuminkonzentrationen genau umgekehrt darstellte. Für beide Parameter waren die Unterschiede signifikant.

NIERENFUNKTIONSPARAMETER: Sowohl die medianen Kreatininspiegel als auch die mittlere, errechnete GFR schwankte zwischen den Gruppen stark. Die Nierenfunktion war im Mittel an der neurologischen und den gemischt-chirurgischen Intensivstationen am besten.

ENTZÜNDUNGSPARAMETER: Alle Infektionsparameter, sowohl die Leukozytenzahlen als auch die CRP- und PCT-Konzentrationen waren an den medizinischen, herz-transplant-chirurgischen und gemischt-chirurgischen ICUs höher als an der neurologischen ICU.

Intensivstation:	medizinisch	neurologisch	HTX-chir.	gem. chir.	p
n	238	164	103	150	
ALLGEMEIN:					
Alter [Jahre] (MW±σ)	61 (±17)	61 (±16)	64 (±13)	62 (±18)	0.723
SAPS II (Median/IQR)	26 (17)	23 (10)	27 (11)	28 (19)	<0.001
Maschinelle Beatmung (n/%)	81 (34.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	10 (6.7%)	<0.001
Vasopressor-Therapie (n/%)	83 (34.9%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)	6 (4.0%)	<0.001
ENDOKRINOLOGISCH:					
25(OH)D [ng/ml] (MW±σ)	18.6 (±10.3)	22.9 (±12.3)	19.6 (±11.3)	17.6 (±10.4)	<0.001
PTH [pg/ml] (Median/IQR)	60.0 (75.2)	40.4 (28.3)	49.0 (45.2)	48.0 (44.2)	<0.001
Ca ²⁺ ges. [mmol/l] (MW±σ)	2.12 (±0.18)	2.23 (±0.15)	2.04 (±0.17)	2.08 (±0.19)	<0.001
Ca ²⁺ frei [mmol/l] (MW±σ)	1.06 (±0.15)	1.08 (±0.12)	1.09 (±0.10)	1.21 (±0.19)	0.047
Phosphat [mmol/l] (MW±σ)	1.31 (±0.54)	0.98 (±0.28)	1.27 (±0.34)	1.11 (±0.37)	<0.001
Albumin [pg/ml] (MW±σ)	2.72 (±0.57)	3.25 (±0.58)	3.04 (±0.61)	2.83 (±0.48)	<0.001
NIERENFUNKTION:					
Krea [mg/dl] (Median/IQR)	1.14 (1.31)	0.81 (0.33)	1.08 (0.75)	0.86 (0.68)	<0.001
GFR [ml/min] (Median/IQR)	61.6 (63.6)	95.6 (45.5)	67.9 (46.7)	90.3 (69.8)	<0.001
ENTZÜNDUNG:					
CRP [mg/dl] (Median/IQR)	76.9 (159.2)	17.3 (42.8)	100.5 (120.0)	122.4 (163.4)	<0.001
PCT [ng/ml] (Median/IQR)	0.66 (3.0)	0.75 (2.34)	1.20 (4.08)	0.47 (1.58)	0.267
Leukozyten [G/l] (MW±σ)	12.0 (±10.2)	9.4 (±4.1)	10.6 (±4.3)	11.0 (±6.9)	0.001

Tabelle 3-11 Vergleich zwischen Intensivstationen

Es konnten 32 PatientInnen identifiziert werden, die primär wegen eines septischen Zustandsbilds an einer der teilnehmenden Intensivstationen aufgenommen wurden.

ALLGEMEINE CHARAKTERISTIKA: Das durchschnittliche Alter der PatientInnen war zwischen solchen mit und ohne Sepsis als Aufnahmediagnose annähernd gleich. Der SAPS II war im Median bei septischen PatientInnen signifikant höher. Die Gruppe der wegen septischer Zustandsbilder intensivpflichtiger PatientInnen wurde deutlich öfter mit Vasopressoren therapiert, die Rate maschinell Beatmeter unterschied sich dagegen jedoch nicht signifikant.

ENDOKRINOLOGISCHE PARAMETER: Die mittleren 25(OH)D-Spiegel lagen in der Gruppe wegen septischer Zustandsbilder an einer ICU behandelter PatientInnen mit 17.3 ± 10.1 insignifikant unter denen des restlichen Kollektivs mit 19.7 ± 11.3 . Entsprechend war das mediane PTH in dieser Teilpopulation gegenüber den anderen PatientInnen deutlich, aber statistisch insignifikant, erhöht. Sowohl Gesamt-Kalzium als auch ionisiertes Kalzium waren in der sepsisassoziierten Population tendenziell niedriger als beim Rest des Kollektivs, während die mittleren Phosphat-Spiegel deutlich höher waren. Starke Kontraste gab es auch hinsichtlich des Serum-Albumin, das in der Gruppe der septischen PatientInnen signifikant niedriger als bei nicht-septischen ICU-PatientInnen war.

NIERENFUNKTIONSPARAMETER: Die Nierenfunktionsparameter Kreatinin und die daraus errechnete glomeruläre Filtrationsrate waren im Median in der Gruppe wegen septischer Zustandsbilder intensivpflichtiger PatientInnen signifikant schlechter als bei anderen.

ENTZÜNDUNGSPARAMETER: Die Infektionsparameter waren in der sepsis-assoziierten Gruppe erwartungsgemäß deutlich höher als bei anderen PatientInnen. In der Sepsis-Gruppe war das CRP im Median mehr als doppelt so hoch wie in der Non-Sepsis-Gruppe, das PCT sogar fast viermal höher. Die Leukozytenzahlen waren dagegen nicht signifikant unterschiedlich.

Sepsis bei Aufnahme:	ja	nein	p
n	32	623	
ALLGEMEIN:			
Alter [Jahre] (MW±σ)	64 (±15)	62 (±17)	0.382
SAPS II (Median/IQR)	29 (22)	26 (16)	0.273
Maschinelle Beatmung (n/%)	6 (18.8%)	87 (14.0%)	0.295
Vasopressor-Therapie (n/%)	11 (34.4%)	81 (13.0%)	0.002
ENDOKRINOLOGISCH:			
25(OH)D [ng/ml] (MW±σ)	17.3 (±10.1)	19.7 (±11.3)	0.153
PTH [pg/ml] (Median/IQR)	74.1 (96.4)	47.9 (44.0)	0.236
Ca ²⁺ ges. [mmol/l] (MW±σ)	2.07 (±0.21)	2.13 (±0.18)	0.076
Ca ²⁺ frei [mmol/l] (MW±σ)	1.07 (±0.12)	1.10 (0.11)	0.143
Phosphat [mmol/l] (MW± σ)	1.37 (±0.55)	1.17 (±0.43)	0.034
Albumin [g/dl] (MW± σ)	2.61 (±0.53)	2.92 (±0.59)	0.003
NIERENFUNKTION:			
Krea [mg/dl] (Median/IQR)	1.53 (2.89)	0.92 (0.74)	0.001
GFR [ml/min] (Median/IQR)	47.7 (52.3)	81.5 (60.8)	<0.001
ENTZÜNDUNG:			
CRP [mg/dl] (Median/IQR)	160.3 (249.7)	63.2 (129.0)	<0.001
PCT [ng/ml] (Median/IQR)	2.36 (7.91)	0.59 (2.37)	<0.001
Leukozyten [G/l] (MW± σ)	11.4 (±5.3)	10.9 (±6.2)	0.151

Tabelle 3-12 Vergleich zwischen Sepsis und Non-Sepsis

20 PatientInnen (3.1% des Gesamtkollektivs) verstarben an einer Sepsis bzw. SIRS.

ALLGEMEINE CHARAKTERISTIKA: Überraschenderweise waren PatientInnen, die an einer Sepsis verstarben signifikant jünger als andere Verstorbene. In ihrem medianen SAPS II-Score unterschieden sie sich nicht vom Rest der Gruppe der Verstorbenen, wie auch in der Rate maschineller Beatmung oder Vasopressor-Therapie.

ENDOKRINOLOGISCHE PARAMETER: Mit 12.3 ± 5.0 war 25(OH)D im Mittel bei PatientInnen, die an einer Sepsis verstorben waren, signifikant geringer als bei solchen, die an anderen Ursachen verstarben, wo der Mittelwert bei 18.2 ± 11.2 ng/ml lag. Das mediane PTH unterschied sich dagegen nicht. Auch die mittleren Spiegel des Gesamt-Kalzium und des freien Kalziums unterschieden sich nicht. Gleiches gilt für die Mittelwerte von Phosphat und Albumin, die in den verglichenen Gruppen nahezu identisch waren.

NIERENFUNKTIONSPARAMETER: Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in den medianen Kreatinin-Spiegel und der errechneten GFR, auch wenn die Nierenfunktionswerte in der Gruppe der Sepsis-Toten tendenziell schlechter als bei anderen Verstorbenen waren.

ENTZÜNDUNGSPARAMETER: Weder die mittlere Leukozytenzahl, noch der Median von CRP oder PCT unterschieden sich statistisch signifikant, auch wenn alle drei Parameter eine deutliche Tendenz zu höheren Werten in der Gruppe der an Sepsis Verstorbenen zeigten.

Todesursache:	Sepsis	andere	p
n	20	115	
ALLGEMEIN:			
Alter [Jahre] (MW±σ)	61 (±12)	67 (±15)	0.018
SAPS II (Median/IQR)	30 (18)	32 (20)	0.467
Maschinelle Beatmung (n/%)	5 (25.0%)	41 (35.7%)	0.448
Vasopressor-Therapie (n/%)	3 (15.0%)	33 (28.7%)	0.354
ENDOKRINOLOGISCH:			
25(OH)D [ng/ml] (MW±σ)	12.3 (±5.0)	18.2 (±11.2)	0.030
PTH [pg/ml] (Median/IQR)	57.7 (44.5)	63.9 (91.3)	0.805
Ca ²⁺ ges. [mmol/l] (MW±σ)	2.03 (±0.22)	2.06 (±0.20)	0.514
Ca ²⁺ frei [mmol/l] (MW±σ)	1.15 (±0.13)	1.04 (±0.11)	0.220
Phosphat [mmol/l] (MW±σ)	1.30 (±0.57)	1.27 (±0.59)	0.696
Albumin [g/dl] (MW±σ)	2.66 (±0.73)	2.78 (±0.63)	0.671
NIERENFUNKTION:			
Krea [mg/dl] (Median/IQR)	1.80 (1.69)	1.13 (1.22)	0.120
GFR [ml/min]] (Median/IQR)	39.4 (46.9)	62.4 (58.7)	0.118
ENTZÜNDUNG:			
CRP [mg/dl]] (Median/IQR)	152.8 (171.4)	140.1 (182.7)	0.889
PCT [ng/ml]] (Median/IQR)	3.94 (23.76)	1.24 (4.52)	0.062
Leukozyten [G/l] (MW±σ)	17.0 (±13.2)	13.2 (±8.1)	0.492

Tabelle 3-13 Vergleich zwischen Letaler Sepsis und Non-Sepsis

3-6-1 | INTENSIVMORTALITÄT UND SUBGRUPPENVERGLEICHE

Von insgesamt 655 in diese Studie eingeschlossenen PatientInnen verstarben 88 (13.3%) bereits während ihres Aufenthalts an der Intensivstation. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Intensiv-Mortalität und dem Vitamin D-Status ließ sich nicht feststellen, wohl aber ein Trend zu höherer Sterblichkeit bei niedrigerem Vitamin D-Spiegel.

So war die Intensiv-Mortalität in der Subgruppe Defizienz insignifikant höher als in den Subgruppen Insuffizienz und Suffizienz (14.7% vs. 12.8% vs. 9.0%, $p=0.344$) und auch in der niedrigen monatspezifischen Tertile war die ICU-Sterblichkeit deutlich größer als in den Tertilen mittel und hoch (16.2% vs. 15.1% vs. 9.1%, $p=0.064$).

Zwischen den Intensivstationen gab es erwartungsgemäß Unterschiede in der Intensiv-Mortalität. Während an der neurologischen Intensivstation nur 2.4% aller PatientInnen verstarben, lag die Mortalität an der medizinischen, der herz-/transplant-chirurgischen und den gemischt-chirurgischen Intensivstationen mit 17.6%, 18.4% und 15.3% deutlich darüber.

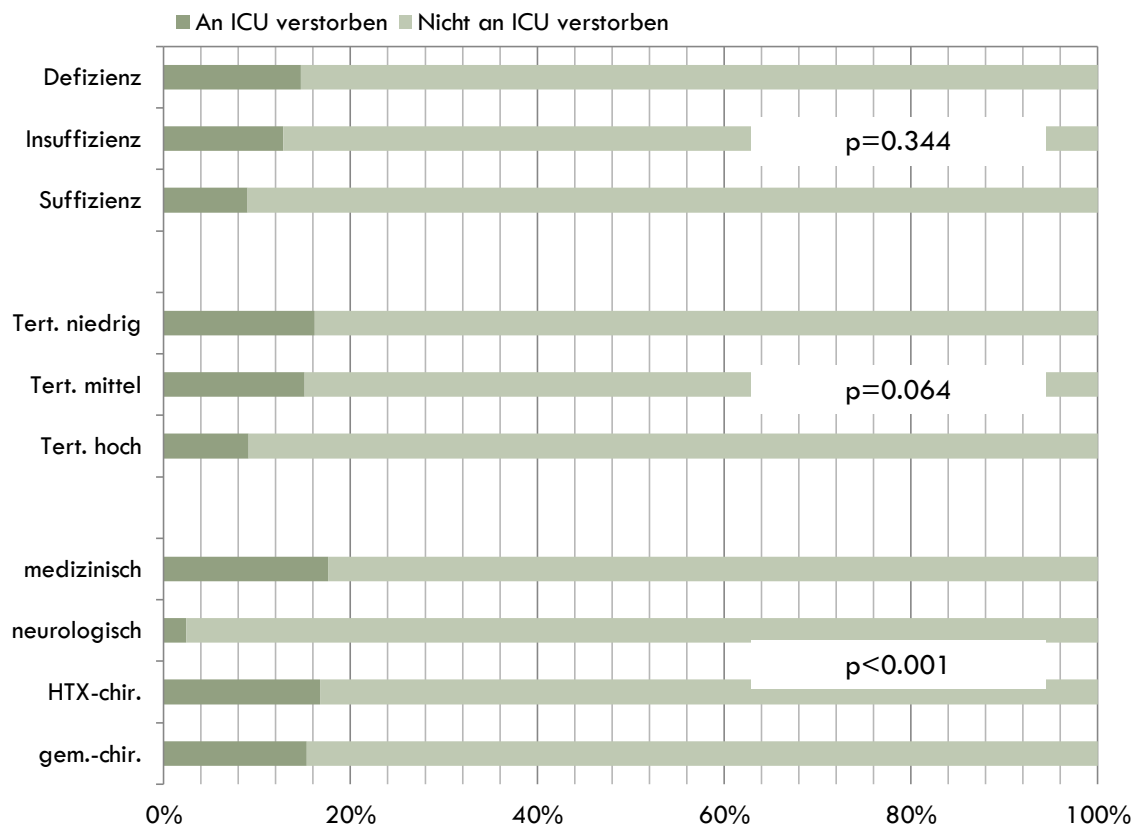


Abbildung 3-6 Intensivmortalität nach Subgruppen

Analog zu den Ergebnissen der Kreuztabellenvergleiche ergab auch die für Alter, Geschlecht und SAPS II adjustierte Cox-Regressionsanalyse mit der Subgruppe Suffizienz als Referenzwert keine signifikanten Unterschiede der Hazard-Ratios für die Subgruppen Defizienz und Insuffizienz. Erwartungsgemäß war das Alter prädiktiver Faktor für das Versterben an der Intensivstation. Geschlecht und SAPS II hatten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Intensivmortalität. Exakte Ergebnisse liefert Tabelle 3-14.

In der adjustierten Cox-Regression der monatspezifischen Tertilen niedrig und mittel (mit der Tertile hoch als Referenzwert) wiesen die Tertilen niedrig und mittel eine Tendenz zu höherem Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Referenztertile auf, dieser Trend blieb aber ohne statistische Signifikanz. Erneut war das PatientInnenalter die einzige, statistisch relevante Ko-Variable; Geschlecht und SAPS II waren nicht prädiktiv für die Sterblichkeit an der Intensivstation. Details zu dieser Regressionsanalyse finden sich in Tabelle 3-15.

Bei der Betrachtung der Sterbetafeln für die Intensivaufenthaltsdauer zeigt sich klar, dass PatientInnen mit suffizienten 25(OH)D-Spiegeln eine höhere kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit an der Intensivstation haben als solche mit insuffizienten Werten, welche wiederum immer noch ein geringeres Risiko tragen als PatientInnen mit Vitamin D-Mangel. Die gleichen Beobachtungen konnten bei der Betrachtung der Sterbetafeln für die Dauer der Intensivtherapie und monatspezifischen Tertilen gemacht werden. Die Überlebenskurven finden sich auf Seite 46 dieser Arbeit.

ADJUSTIERTE COX-REGRESSIONSANALYSE

Variable	Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall	Signifikanz
Defizienz	1.17	0.56 – 2.48	0.676
Insuffizienz	1.32	0.58 – 2.99	0.506
Suffizienz (Referenz)	1.00		
Alter	1.03	1.01 – 1.04	0.002
Geschlecht	0.93	0.59 – 1.45	0.734
SAPS II	1.002	0.99 – 1.01	0.789

Tabelle 3-14 Adjustierte Cox-Regression für ICU-Mortalität und Subgruppen

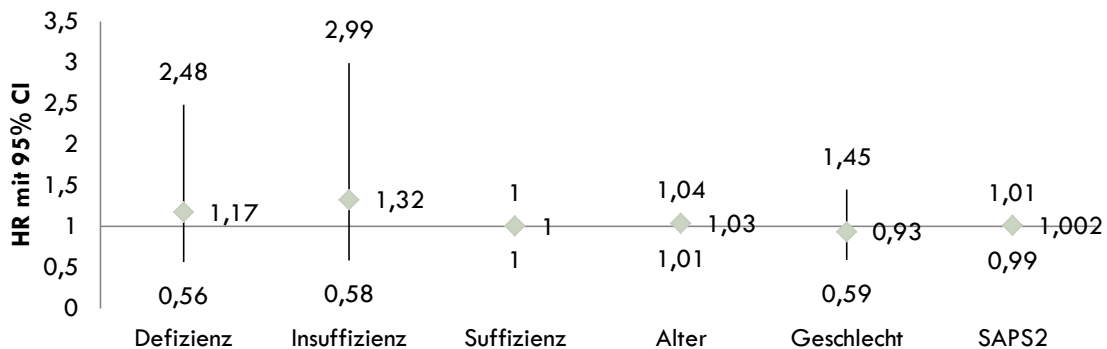


Abbildung 3-7 Adjustierte Cox-Regression für ICU-Mortalität und Subgruppen

Variable	Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall	Signifikanz
Tertile niedrig	1.68	0.97 – 2.93	0.067
Tertile mittel	1.70	0.97 – 2.98	0.064
Tertile hoch (Referenz)	1.00		
Alter	1.03	1.01 – 1.04	0.001
Geschlecht	0.93	0.60 – 1.45	0.751
SAPS II	1.001	0.99 – 1.01	0.873

Tabelle 3-15 Adjustierte Cox-Regression für ICU-Mortalität und Monats-Tertilen



Abbildung 3-8 Adjustierte Cox-Regression für ICU-Mortalität und Monats-Tertilen

ÜBERLEBENSKURVEN: INTENSIVAUFWENTHALT

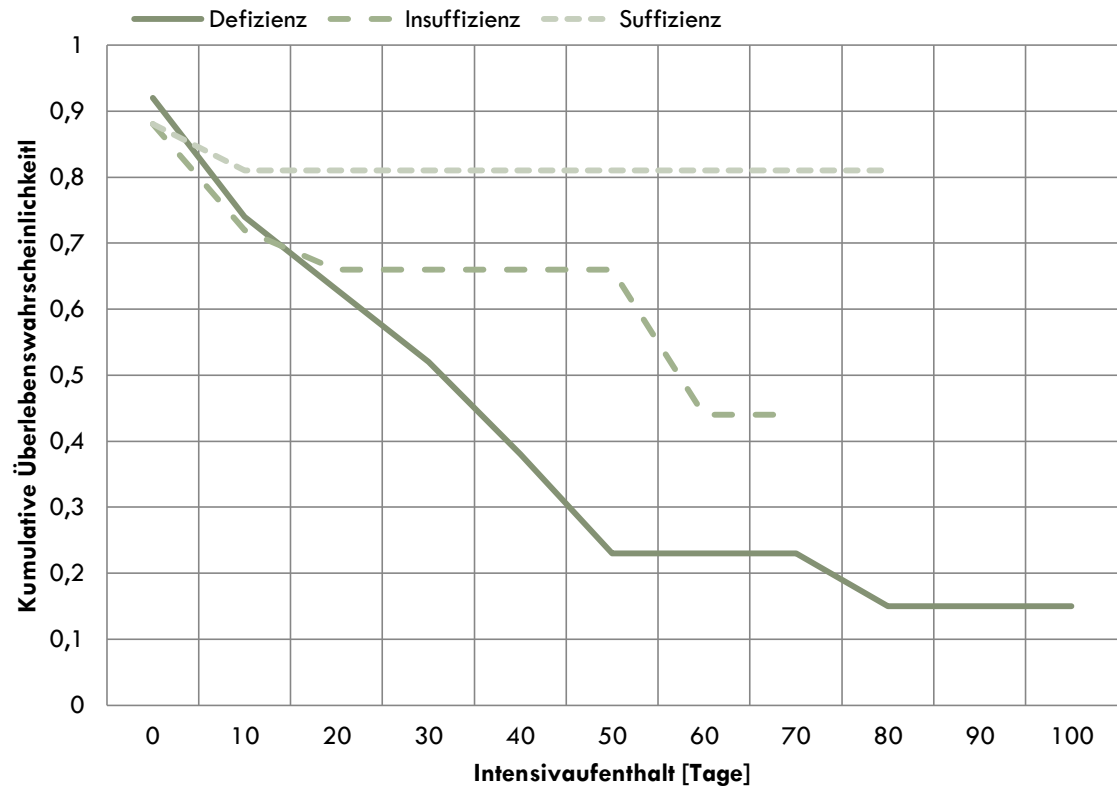


Abbildung 3-9 Überlebenskurve Intensivaufenthalt/Subgruppe

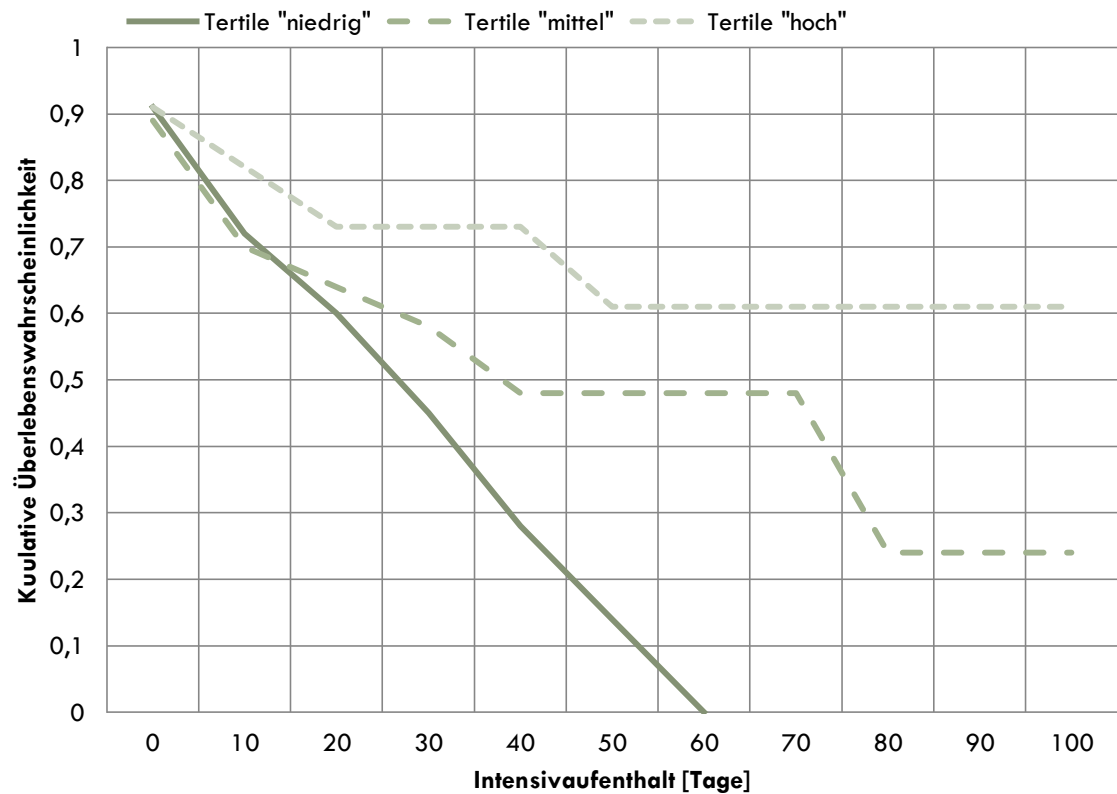


Abbildung 3-10 Überlebenskurve Intensivaufenthalt/Tertilen

Aus der gesamten Studienpopulation verstarben 135 (20.6%) PatientInnen im Rahmen ihres Krankenhausaufenthalts.

Im Vergleich zwischen den Subgruppen Defizienz, Insuffizienz und Suffizienz zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied in den Krankenhaus-Mortalitätsraten, allerdings ohne linearen Zusammenhang zu den Vitamin D-Spiegeln (24.4% vs 14.0% vs 16.9%, $p=0.012$).

Durch die Verwendung der errechneten monatspezifischen Tertilen, welche die saisonalen Schwankungen der Vitamin D-Spiegel mit einbeziehen, wurde jedoch auch ein linearer Zusammenhang deutlich, wobei die signifikant höchste Sterblichkeit in der Tertile "niedrig" vorlag, gefolgt von den Tertilen "mittel" und "hoch" (26.9% vs. 21.9% vs. 13.2%, $p=0.002$).

Zwischen den medizinischen, herz-/transplant-chirurgischen und gemischt-chirurgischen Intensivstationen waren kaum Unterschiede in der Gesamtmortalität zu erkennen. An der neurologischen Intensivstation war diese jedoch nicht einmal halb so groß und damit signifikant niedriger als an den restlichen teilnehmenden Intensivstationen.

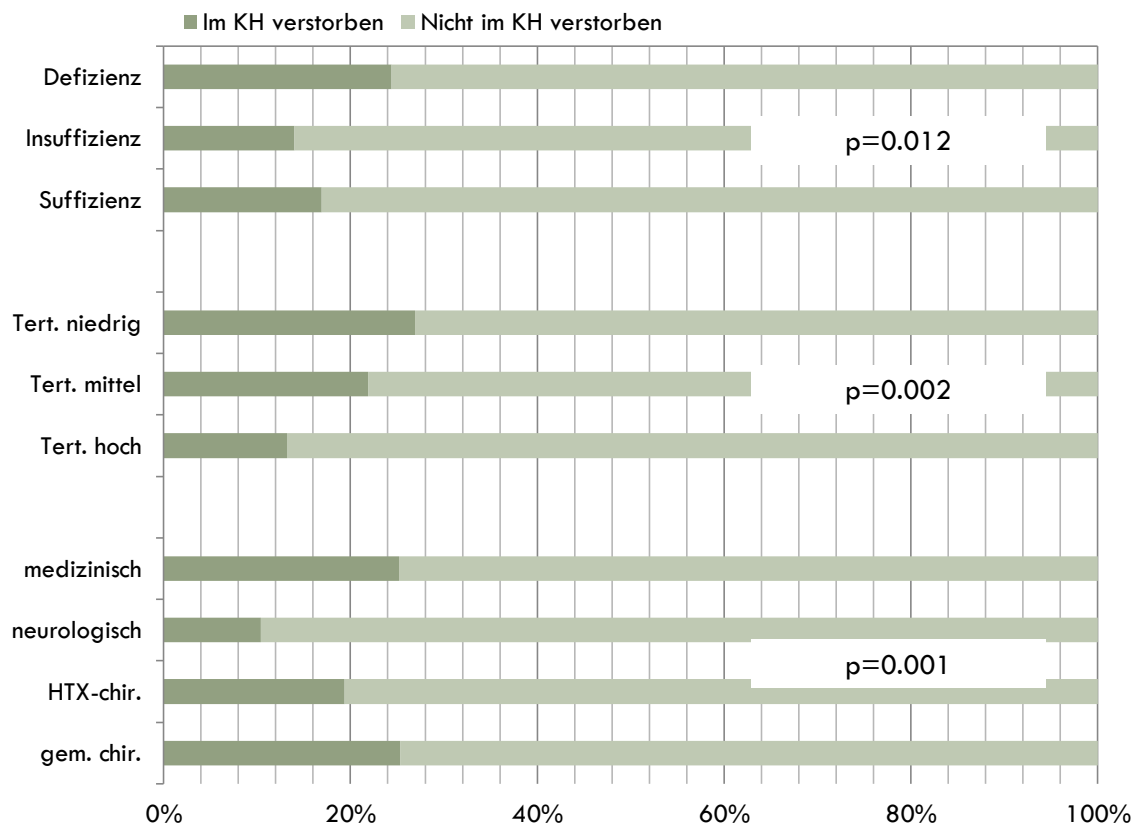


Abbildung 3-11 Krankenhausmortalität nach Subgruppen

Die Hazard-Ratios der Subgruppen Defizienz und Insuffizienz unterschieden sich in der für Alter, Geschlecht und SAPS II adjustierten Cox-Regression nicht signifikant von der Referenz-Subgruppe Suffizienz. Signifikanten Einfluss auf das Gesamt-Überleben zeigten lediglich Alter und SAPS II, das Geschlecht beeinflusste die Mortalität nicht. Siehe Tabelle 3-16.

In der adjustierten Cox-Regression der monatspezifischen Tertilen hingegen waren die Hazard-Ratios der Tertilen "niedrig" und "mittel" signifikant höher (etwa um Faktor 2) als in der Referenz-Tertile. Alter und SAPS II waren wiederum wie erwartet signifikante Einflussfaktoren auf die Mortalität, das Geschlecht blieb wiederum ohne Einfluss. Die exakten Ergebnisse der Regressionsanalyse finden sich in Tabelle 3-17.

Die Überlebenskurven zeigen deutlich schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeiten über die gesamte Krankenhausaufenthaltszeit für PatientInnen mit Vitamin D-Defizienz, während keine klare Differenz zwischen Insuffizienz und Suffizienz zu erkennen ist. Dem gegenüber ist die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für PatientInnen in der Tertile "hoch" deutlich höher als für solche in den Tertilen "niedrig" und "mittel", wobei die Überlebenswahrscheinlichkeit in letztgenannter Tertile gegen Ende des Krankenhausaufenthalts unter die der PatientInnen in der Tertile "niedrig" sank. Die Überlebenskurven zeigt Seite 50.

ADJUSTIERTE COX-REGRESSION

Variable	Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall	Signifikanz
Defizienz	1.41	0.81 – 2.43	0.223
Insuffizienz	0.82	0.43 – 1.58	0.558
Suffizienz (Referenz)	1.00		
Alter	1.02	1.01 – 1.03	0.002
Geschlecht	0.67	0.65 – 1.32	0.925
SAPS II	1.01	1.00 – 1.02	0.018

Tabelle 3-16 Adjustierte Cox-Regression für KH-Mortalität und Subgruppen

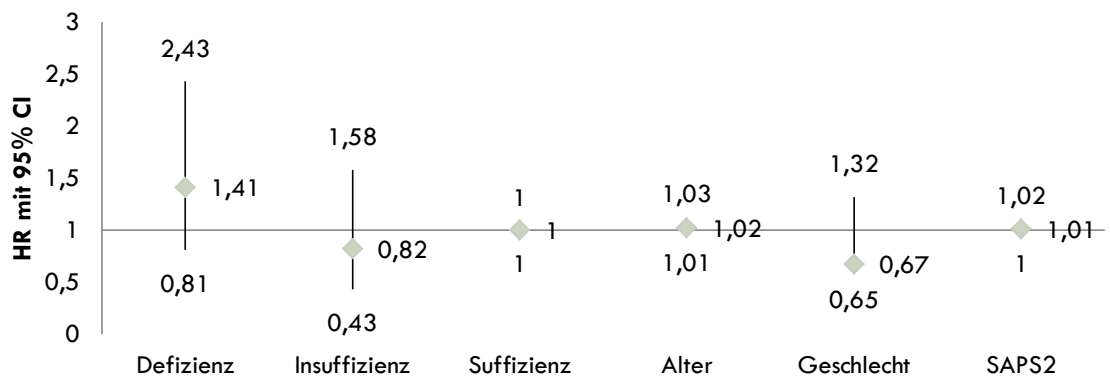


Abbildung 3-12 Adjustierte Cox-Regression für KH-Mortalität und Subgruppen

Variable	Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall	Signifikanz
Tertile niedrig	1.98	1.27 – 3.10	0.003
Tertile mittel	1.88	1.18 – 2.98	0.008
Tertile hoch (Referenz)	1.00		
Alter	1.02	1.01 – 1.03	0.002
Geschlecht	0.93	0.66 – 1.33	0.694
SAPS II	1.01	1.00 – 1.02	0.009

Tabelle 3-17 Adjustierte Cox-Regression für KH-Mortalität und Monats-Tertilen

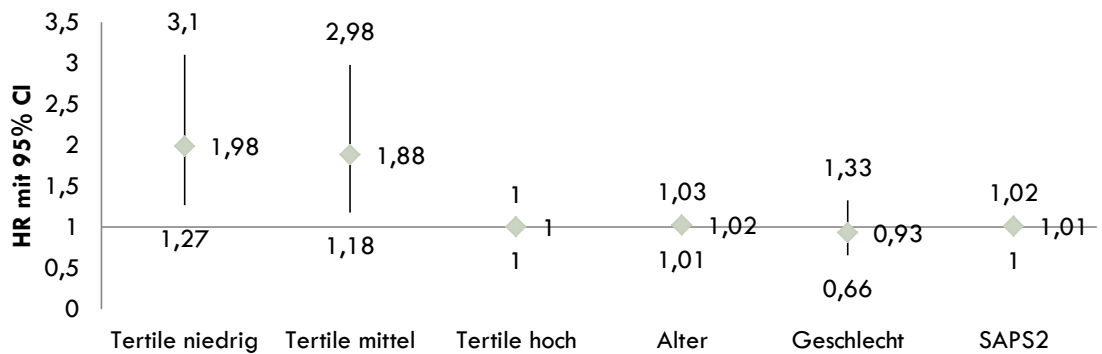


Abbildung 3-13 Adjustierte Cox-Regression für KH-Mortalität und Monats-Tertilen

ÜBERLEBENSKURVEN: KRANKENHAUSAUFENTHALT

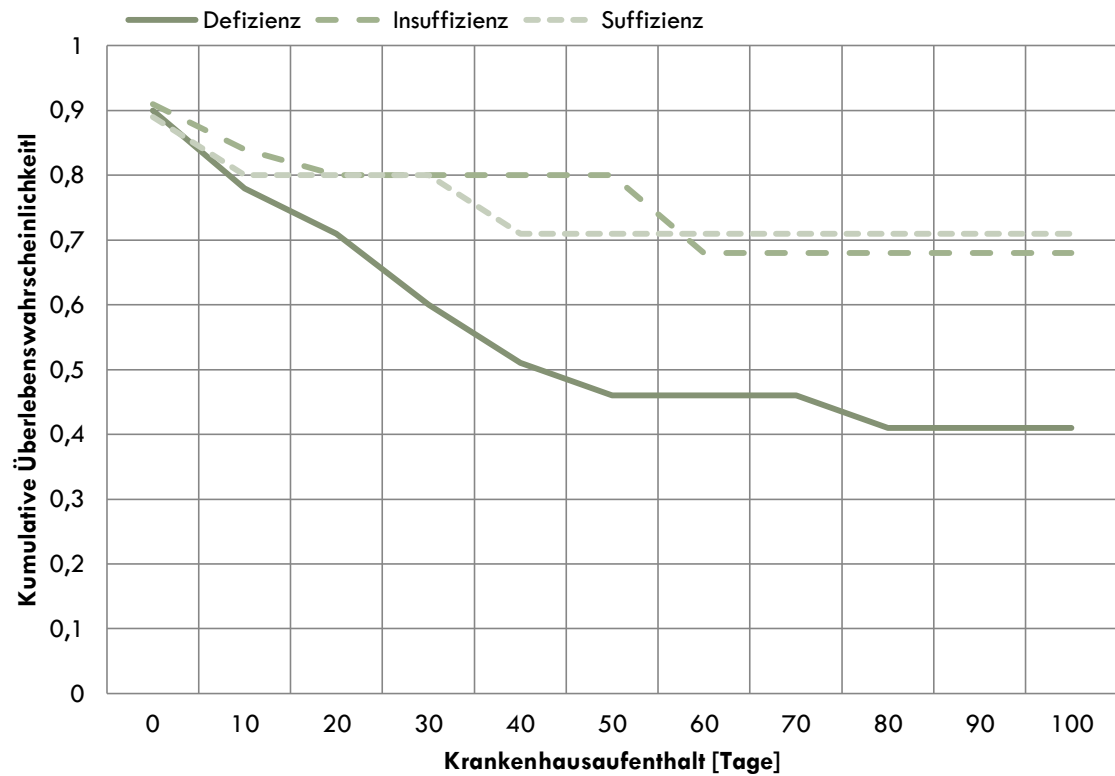


Abbildung 3-14 Überlebenskurve Krankenhausaufenthalt/Subgruppen

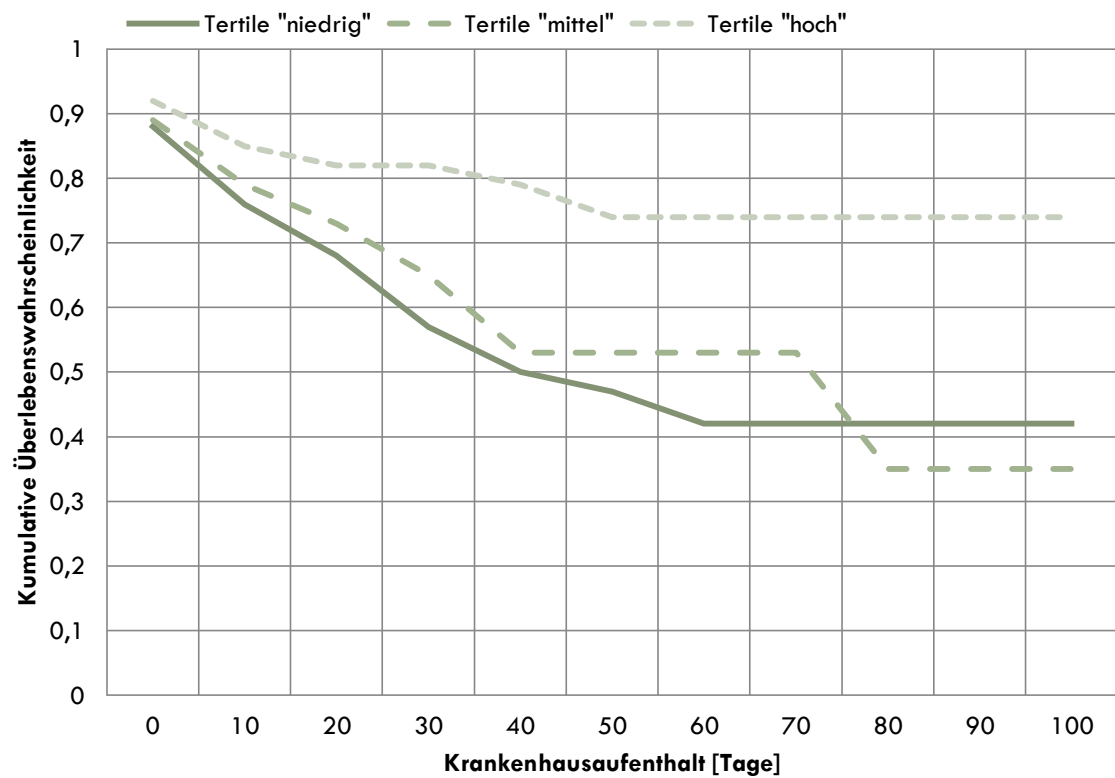


Abbildung 3-15 Überlebenskurve Krankenhausaufenthalt/Tertilen

3-7-1 | SEPSISMORTALITÄT UND SUBGRUPPENVERGLEICHE

In der Studienpopulation wurden 20 von 135 PatientInnen (14.8%) identifiziert, die während des Krankenhausaufenthalts an einer Sepsis verstarben.

Es zeigte sich eine klare Assoziation zu den Vitamin D-Spiegeln. Todesfälle durch Sepsis traten ausschließlich in den Subgruppen „Defizienz“ und „Insuffizienz“ (19.8% vs. 4.2% vs. 0.0%, $p=0.036$) beziehungsweise den monatspezifischen Tertilen „niedrig“ und „mittel“ (19.0% vs. 18.8% vs. 0.0%, $p=0.040$) auf.

Auch zwischen den Intensivstationen zeigten sich statistische Unterschiede in der Inzidenz der sepsis-assoziierten Mortalität. Am meisten PatientInnen verstarben prozentual an der Sepsis an der Herz-/Transplant-Intensivstation (40.0%), gefolgt von der neurologischen (11.8%) und der medizinischen (11.7%) Intensivstation sowie von den gemischt-chirurgischen ICUs (7.9%). Diese Unterschiede sind statistisch signifikant ($p=0.007$), dabei sind allerdings die sehr geringen Fallzahlen an den verschiedenen Intensivstationen in Betracht zu ziehen.

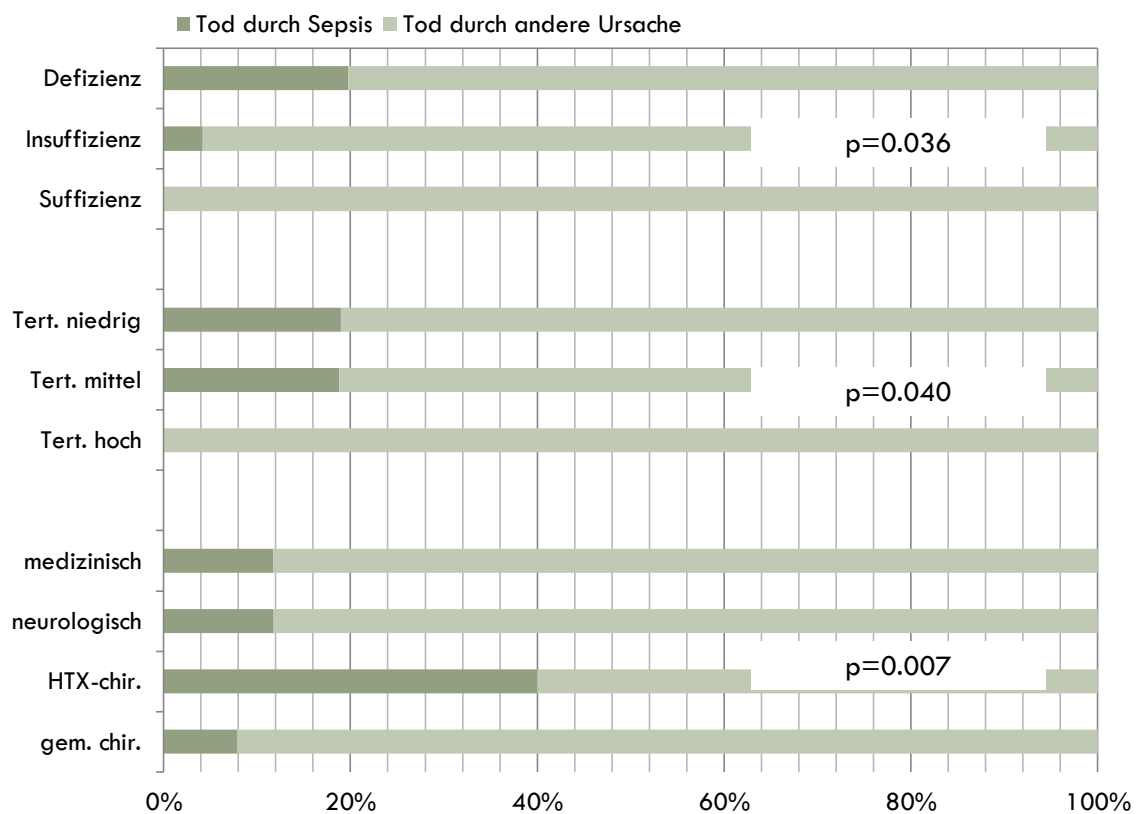


Abbildung 3-16 Sepsismortalität nach Subgruppen

Insgesamt lagen für 244 PatientInnen (37.3% der Studienpopulation) Blutkulturenergebnisse vor, davon waren 55 (22.5%) positiv. Mit Abstand die meisten Blutkulturenbestimmungen wurden an der medizinischen Intensivstation durchgeführt, gefolgt von den neurologischen, der herz-/transplantations- und den gemischt chirurgischen ICUs (153, 35, 33 bzw. 23).

Es war keine Korrelation zwischen der Blutkulturen-Positivitätsrate und dem Serum-Vitamin D-Spiegel zu erkennen, weder zwischen den Subgruppen Defizienz, Insuffizienz und Suffizienz (22.2% vs. 29.2% vs. 21.2%, $p=0.641$) noch beim Gegenüberstellen der gebildeten monatspezifischen Tertilen (23.1% vs. 28.2% vs. 17.1%, $p=0.361$).

Die medizinische Intensivstation wies mit 28.1% die höchste Rate an positiven Blutkulturen auf, gefolgt von der neurologischen mit 22.9%, den gemischt-chirurgischen mit 9.1% und der herz-transplantations-chirurgischen ICU mit lediglich 4.3%. Diese Unterschiede waren auch statistisch gesehen signifikant ($p=0.015$).

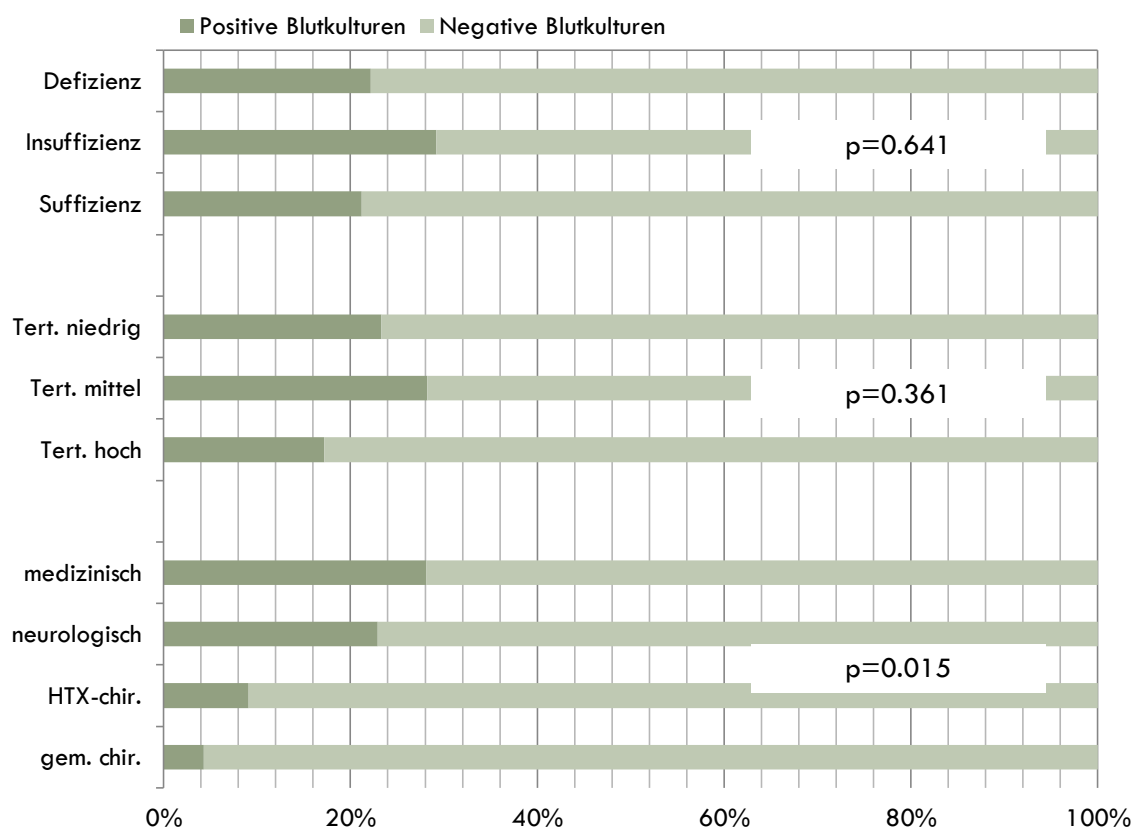


Abbildung 3-17 Blutkulturenpositivität nach Subgruppen

3-8 | SEKUNDÄRE ENDPUNKTE: INTENSIV- UND GESAMTAUFENTHALTSDAUER

Die Intensivpflegedauer war im Median zwischen den Subgruppen signifikant unterschiedlich und folgte einem linearen Zusammenhang, mit den höchsten Werten in der Subgruppe Defizienz, gefolgt von Insuffizienz und Suffizienz. Die Gesamtaufenthaltsdauer war in den Subgruppen Defizienz und Insuffizienz annähernd gleich, lediglich bei PatientInnen mit suffizienten Vitamin D-Spiegeln insignifikant kürzer.

Subgruppe:	Defizienz	Insuffizienz	Suffizienz	p
ICU-Aufenthalt [d] (Median/IQR)	6.9 (9.8)	5.9 (7.7)	5.2 (6.5)	0.004
KH-Aufenthalt [d] (Median/IQR)	15.1 (19.1)	15.0 (18.7)	13.5 (16.8)	0.743

Tabelle 3-18 Aufenthaltsdauer nach Defizienz, Insuffizienz, Suffizienz

Beim Vergleich zwischen den monatspezifischen Tertilen waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Die Intensiv-Aufenthaltsdauer war zwischen den Tertilen niedrig und mittel annähernd gleich, zeigte jedoch einen Trend zu etwas geringer medianer Intensivaufenthaltsdauer in der Tertile hoch. Die Gesamt-Aufenthaltszeit war zwischen den Tertilen weder signifikant unterschiedlich noch einem linearen Zusammenhang folgend.

Monatsspezifische Tertile:	niedrig	mittel	hoch	p
ICU-Aufenthalt [d] (Median/IQR)	6.7 (8.5)	6.7 (9.0)	5.0 (7.7)	0.097
KH-Aufenthalt [d] (Median/IQR)	14.2 (19.6)	15.4 (17.4)	14.8 (18.5)	0.908

Tabelle 3-19 Aufenthaltsdauer nach monatspezifischen Tertilen

Zwischen den Intensivstationen gab es deutliche Unterschiede in der Behandlungsdauer. Am längsten waren PatientInnen im Median an den gemischt-chirurgischen Intensivstationen in Behandlung, gefolgt von der medizinischen und der Herz-/Transplant-Intensivstation, am kürzesten an der neurologischen ICU. Die mittleren Krankenhaus-Aufenthaltszeiten unterschieden sich aber nicht signifikant voneinander, wenngleich auch diese an den gemischt-chirurgischen Intensivstationen am höchsten waren, gefolgt von den medizinischen, der Herz-/Transplant-Intensivstationen und der neurologischen Intensivstation.

Intensivstation:	med.	neuro.	HTX-chir.	gem. chir.	p
ICU-Aufenthalt [d] (Median/IQR)	6.7 (7.8)	4.1 (5.9)	6.0 (11.5)	8.1 (13.8)	<0.001
KH-Aufenthalt [d] (Median/IQR)	15.1 (16.9)	14.0 (17.5)	14.1 (18.3)	15.9 (19.6)	0.752

Tabelle 3-20 Aufenthaltsdauer nach Intensivstationen

BOXPLOTS: INTENSIVAUFWENTHALTSDAUER

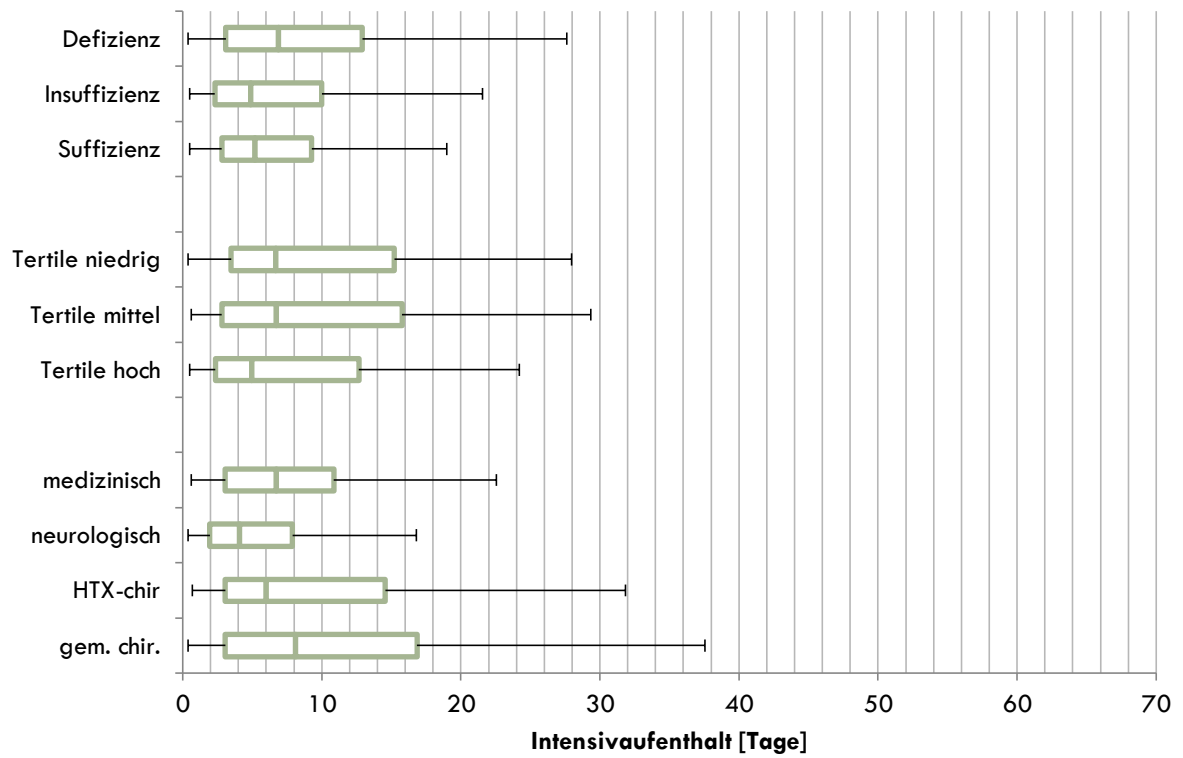


Abbildung 3-18 Intensivverweildauer nach Subgruppen

BOXPLOTS: KRANKENHAUSAUFENTHALTSDAUER

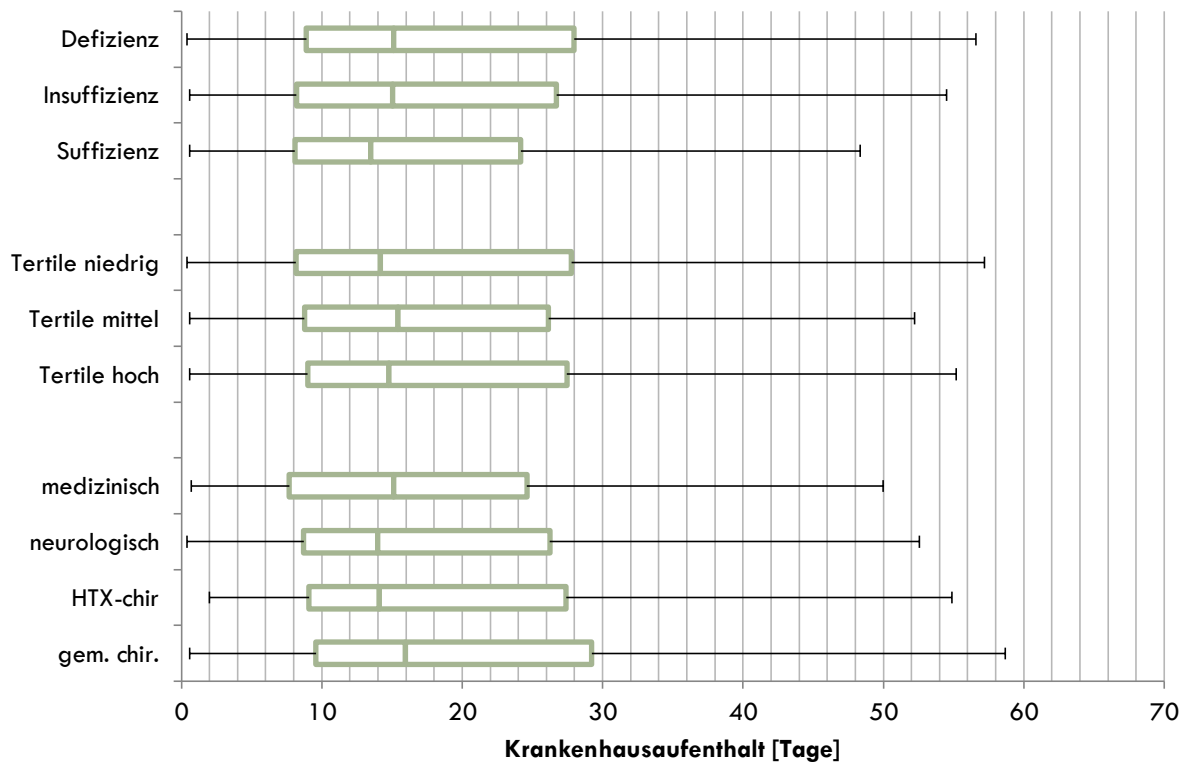


Abbildung 3-19 Krankenhausaufenthaltsdauer nach Subgruppen

Die Ergebnisse dieser Arbeit, die sich auf die weltweit bisher zweitgrößte, eigenständige PatientInnen-Kohorte zu diesem Thema stützt, bestätigen die Resultate bisheriger Studien. Mehrere Schlüsse lassen sich aus zuvor publizierter Arbeiten und dieser ziehen:

- Vitamin D-Mangel ist ein häufiger Zustand bei IntensivpatientInnen. 60% (in dieser Arbeit) bis 80% (in anderen Studien) aller kritisch Kranken sind Vitamin D-defizient (27,28,93,96).
- Ein niedriger Vitamin D-Status stellt einen von Alter und Erkrankungsschwere unabhängigen Risikofaktor für die Gesamt-Sterblichkeit bei IntensivpatientInnen dar (87,88,92,94).
- Vitamin D-Defizienz ist mit einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer in anderen Studien verbunden (94,95); in unserer Kohorte war zumindest eine längere Intensivpflegedauer bei niedrigen Vitamin D-Werten zu beobachten.
- Alle an Sepsis Verstorbenen aus diesem PatientInnenkollektiv wiesen 25(OH)D-Spiegel von unter 30ng/ml auf; darüber hinaus gab es einen Trend zu höheren Entzündungsparametern bei niedrigen Vitamin D-Spiegeln (91,96).
- Vitamin D-Spiegel und die Rate positiver Blutkulturen sind in dieser Studie nicht miteinander assoziiert; in einer deutlich größeren Population war allerdings ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und positiven Blutkulturen zu sehen (90).
- Die durchschnittlichen Vitamin D-Spiegel schwanken bei kritisch Kranken im Jahresverlauf stark. Die niedrigsten mittleren 25(OH)D-Werte wurden im Spätfrühling (April-Mai) und im Spätherbst (Oktober-November) beobachtet. Die saisonalen Schwankungen sind so stark, dass einige Blutspiegel, die in dieser Studie im Monat Oktober in der höchsten Tertile liegen, im Monat August in die niedrigste Tertile fallen würden. Die aktuelle Definition von Vitamin D-Defizienz ist möglicherweise unzureichend, um die Auswirkungen auf die Mortalität von IntensivpatientInnen darzustellen, 25(OH)D sollte deshalb im Kontext der Jahreszeit interpretiert werden.

Diese Studie ist von retrospektivem, beobachtendem Design. Die gewonnen Daten sind Routinedaten, die von verschiedenen Personen ohne Kontrollmöglichkeit durch die Autoren dieser Arbeit erfasst wurden, woraus sich Verzerrungen ergeben können. Gemäß dem *Cochrane Handbook* (101) wären folgende Bias-Typen denkbar:

- **Selection bias:** Der Einschluss in diese Studie erfolgte beim Vorliegen eines Vitamin D-Werts. Diese wurden keinem definierten Protokoll folgend von den die PatientInnen behandelnden IntensivmedizinerInnen im Rahmen der Diagnostik und PatientInnenversorgung angefordert. Eine Verzerrung schon bei der Entscheidungsfindung hin zur Vitamin D-Labordiagnostik ist also möglich.
- **Performance bias:** Da die Studie nicht verblindet war und die Bestimmungen der Vitamin D-Spiegel eventuell mit therapeutischer Absicht geschehen sind, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Behandlung der PatientInnen in unterschiedlichen Subgruppen andersartig erfolgt ist. Vitamin D-Substitutionen oder eventuelle 25(OH)D-Zweitbestimmungen wurden in dieser Studie nicht erfasst.
- **Detection bias:** Es gibt keine einheitlichen und exakt definierten Richtlinien für die Entlassung von PatientInnen an den beteiligten Intensivstationen, Verzerrungen der Intensivmortalität und –aufenthaltsdauer sind dadurch denkbar. Verlaufsdaten von PatientInnen, die an andere Krankenanstalten überstellt wurden, liegen ebenfalls nicht vor, womit auch Abweichungen in der Krankenhausmortalität möglich wären.

Von diesen Bias-Möglichkeiten abgesehen kann mit diesem Studiendesign nur ein statistischer Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und untersuchten Parametern hergestellt werden, eine ursächliche Beziehung kann nicht bewiesen werden.

Andere denkbare Einflussfaktoren auf die Vitamin D-Spiegel beziehungsweise die Endpunkte der Untersuchung, wie beispielsweise der Body-Mass-Index (BMI), konnten nicht erhoben werden und fehlen damit in der statistischen Analyse.

Auch wenn diese Studie sich auf die zweitgrößte bisher zu diesem Thema publizierte Kohorte stützt, so ist die untersuchte PatientInnenzahl für manche der untersuchten Endpunkte doch relativ gering, weniger starke Zusammenhänge könnten deshalb nicht signifikant sein.

Dies trifft insbesondere auf die Ergebnisse der Blutkulturenuntersuchungen zu. Diese wurden bei nicht einmal einer Hälfte aller PatientInnen durchgeführt, was die Aussagekraft der statistischen Analyse hinsichtlich eines Zusammenhangs mit Vitamin D-Werten erschwert.

Der Erkenntnis, dass Vitamin D-Mangelzustände und Mortalität bei IntensivpatientInnen miteinander korreliert sind, müssen Interventionsstudien folgen, um zu überprüfen, ob eine Substitution von Vitamin D bei kritisch Kranken einen Vorteil für das Überleben oder Surrogatparameter wie die Aufenthaltsdauer bringt. Angesichts der in vielen PatientInnen beobachteten Schwere der Vitamin D-Defizienz sind wohl höhere Dosen als bisher angewendet notwendig.

Folgende Studien zu Vitamin D und Sepsis sind derzeit bei *ClinicalTrials.gov* registriert, aber noch nicht publiziert:

AMREIN ET AL. (102) untersuchen an der Medizinischen Universität Graz in der VITDAL@ICU (NCT01130181) getauften Interventionsstudie an 480 Intensiv-PatientInnen mit Vitamin D-Defizienz, ob eine Einmalgabe von 540,000IE Cholecalciferol während des Intensivaufenthalts sowie eine fortlaufende monatliche Substitution mit jeweils 90,000IE Cholecalciferol über die darauffolgenden fünf Monate die Krankenhausaufenthaltsdauer beeinflusst. Die Studie wird seit 2010 an mehreren Intensivstationen des LKH Univ.-Klinikums Graz durchgeführt. Die Rekrutierung des PatientInnenkollektivs wurde im März 2012 abgeschlossen, erste Resultate sind für 2013 erwartet.

LIXIN ET AL. arbeiten am Chinese PLA General Hospital an einer Studie, die eine mögliche Beziehung zwischen Vitamin D-Mangelzuständen und dem Auftreten der Sepsis bei IntensivpatientInnen beleuchten soll. In dieser unter NCT01636232 registrierten Arbeit wird in 150 PatientInnen mit diagnostizierter Sepsis sowie 51 kritisch Kranken mit klinisch ausgeschlossener Sepsis sowie 50 gesunden Kontroll-ProbandInnen untersucht, ob 25-Hydroxy-Vitamin D als Laborparameter in der Diagnostik der Sepsis von Wert ist. Die Rekrutierung für diese Studie wurde im Dezember 2011 abgeschlossen.

MARTIN ET AL. untersuchen an der US-amerikanischen Emory University in einer unter NCT01372995 registrierten Studie an beatmeten IntensivpatientInnen einen möglichen Effekt einer Vitamin D-Substitution hinsichtlich des Auftretens infektiöser Komplikationen. In dieser randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Pilotstudie sollen 36 PatientInnen mit entweder 100,000IE Cholecalciferol über fünf Tage, 50,000IE Cholecalciferol über 5 Tage oder Placebo behandelt werden. Geprüft werden die Sicherheit eines solchen Therapieregimes, die Konzentrationen der antimikrobiellen Peptide LL-37 und hBD-2 in Blut und Bronchiallavage-Material sowie das Auftreten infektiöser Komplikationen während des Intensivaufenthalts. Die Rekrutierung soll mit September 2013 abgeschlossen sein.

WAIKAR ET AL. führen am Brigham and Women's Hospital eine weitere Interventionsstudie (NCT01689441) durch. In dieser randomisierten, doppelblinden Effektivitätsstudie werden erwachsene PatientInnen mit septischem Schock entweder einmalig mit 2µg Calcitriol intravenös oder Placebo behandelt. Zielgröße ist die Konzentration zirkulierenden LL-37 im Serum. Der Einschluss von 60 PatientInnen soll im Dezember 2013 abgeschlossen sein.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Holick M. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1995;61(Suppl. 3):638S–645S.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. BMJ Group; 2007;357:266–81.
3. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6 Suppl):1689S–96S.
4. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *American Journal of Physiology*. 2005 Jul;289(1):F8–28.
5. Van Cromphaut SJ, Dewerchin M, Hoenderop JG, Stockmans I, Van Herck E, Kato S, et al. Duodenal calcium absorption in vitamin D receptor-knockout mice: functional and molecular aspects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001 Nov 6;98(23):13324–9.
6. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN, et al. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004 Apr 16;279(16):16754–66.
7. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*. 2005 Aug;26(5):662–87.
8. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 Mar 24;311(5768):1770–3.
9. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *The Journal of Immunology*. Am Assoc Immunol; 2007;179(4):2060–3.
10. Campbell GR, Spector S a. Toll-like receptor 8 ligands activate a vitamin D mediated autophagic response that inhibits human immunodeficiency virus type 1. *PLoS pathogens*. 2012 Jan;8(11):e1003017.
11. Kempker J, Han J. Vitamin D and sepsis: An emerging relationship. *Dermato-Endocrinology*. 2012;4(2):101–8.
12. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *European Journal of Immunology*. 2006 Mar;36(2):361–70.
13. Equils O, Naiki Y, Shapiro a M, Michelsen K, Lu D, Adams J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clinical and experimental immunology*. 2006 Jan;143(1):58–64.

14. Khoo A-L, Chai LY a, Koenen HJPM, Kullberg B-J, Joosten I, Van der Ven AJ a M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates cytokine production induced by *Candida albicans*: impact of seasonal variation of immune responses. *The Journal of infectious diseases*. 2011 Jan 1;203(1):122–30.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation , Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911–30.
16. Haddad J, Chyu K. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1971;33(6):992–5.
17. Malabanan A, Veronikis I, Holick M. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*. 1998;351:805–6.
18. Hollis B. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *The Journal of Nutrition*. 2005;317–22.
19. Bischoff-Ferrari H a, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;84(1):18–28.
20. Andersen R, Brot C, Jakobsen J, Mejbørn H, Mølgaard C, Skovgaard LT, et al. Seasonal changes in vitamin D status among Danish adolescent girls and elderly women: the influence of sun exposure and vitamin D intake. *European journal of clinical nutrition*. 2013 Mar;67(3):270–4.
21. Muhairi SJ, Mehairi AE, Khouri A a, Naqbi MM, Maskari F a, Kaabi J, et al. Vitamin D deficiency among healthy adolescents in Al Ain, United Arab Emirates. *BMC public health*. 2013 Jan 14;13(1):33.
22. Kudlacek S, Schneider B. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *European Journal of Clinical Investigation*. 2003 Apr;33(4):323–31.
23. Kaehler ST, Baumgartner H, Jeske M, Anliker M, Schennach H, Marschang P, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and folate deficiency in healthy young female Austrian students in a health care profession. *European journal of nutrition*. 2012 Dec;51(8):1021–31.
24. Pilz S, Dobnig H, Tomaschitz A, Kienreich K, Meinitzer A, Friedl C, et al. Low 25-hydroxyvitamin D is associated with increased mortality in female nursing home residents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 Apr;97(4):E653–7.
25. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Alternative Medicine Review*. 2005 Jun;10(2):94–111.
26. Hästbacka J, Pettilä V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2003 Nov;47(10):1264–9.

27. Lee P, Eisman J a, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2009 Apr 30;360(18):1912–4.
28. Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, Arcade M, Du Cheyron D. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive care medicine*. 2010 Sep;36(9):1609–11.
29. Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics*. 2003;
30. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *Journal of internal medicine*. 2006 Sep;260(3):245–54.
31. Christodoulou S, Goula T, Ververidis a, Drosos G. Vitamin d and bone disease. *BioMed research international*. 2013 Jan;2013:396541.
32. Chapuy M, Arlot M, Duboeuf F. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(23):1637–42.
33. Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S, Cheetham T. Improving the vitamin d status of vitamin d deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013 Mar;98(3):E509–13.
34. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari H a, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007 Feb;55(2):234–9.
35. Ponsonby A-L, McMichael A, Van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*. 2002 Dec 27;181-182:71–8.
36. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet neurology*. Elsevier Ltd; 2010 Jun;9(6):599–612.
37. Munger K, Ascherio A. Prevention and treatment of MS: studying the effects of vitamin D. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011;17(12):1405–11.
38. Amital H, Szekanecz Z, Szücs G, Dankó K, Nagy E, Csépany T, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Annals of the rheumatic diseases*. 2010 Jun;69(6):1155–7.
39. Sakthiswary R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin d in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *PloS one*. 2013 Jan;8(1):e55275.
40. Song GG, Bae S-C, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clinical rheumatology*. 2012 Dec;31(12):1733–9.

41. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen a, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 3;358(9292):1500–3.
42. Zipitis CS, Akobeng a K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2008 Jun;93(6):512–7.
43. Pittas A, Lau J. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(59):2017–29.
44. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *The British journal of nutrition*. 2010 Feb;103(4):549–55.
45. Mitri J, Dawson-Hughes B. beta cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;(4):486–94.
46. Rosenblum J, Castro V. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;(7):1–8.
47. Laaksi I, Ruohola J-P, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *The American journal of clinical nutrition*. 2007 Sep;86(3):714–7.
48. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns L a, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PloS one*. 2010 Jan;5(6):e11088.
49. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2012 Oct;3(4):300–3.
50. Bergman P, Norlin A-C, Hansen S, Rekha RS, Agerberth B, Björkhem-Bergman L, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ open*. 2012 Jan;2(6).
51. Mehta S, Giovannucci E, Mugusi FM, Spiegelman D, Aboud S, Hertzmark E, et al. Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality. *PloS one*. 2010 Jan;5(1):e8770.
52. Nansera D, Graziano FM, Friedman DJ, Bobbs MK, Jones a N, Hansen KE. Vitamin D and calcium levels in Ugandan adults with human immunodeficiency virus and tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease*. 2011 Nov;15(11):1522–7, i.

53. Desai NS, Tukvadze N, Frediani JK, Kipiani M, Sanikidze E, Nichols MM, et al. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia. *Nutrition*. Elsevier Inc.; 2012 Apr;28(4):362–6.
54. Young K a, Snell-Bergeon JK, Naik RG, Hokanson JE, Tarullo D, Gottlieb P a, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery calcification in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2011 Feb;34(2):454–8.
55. Judd S, Nanes M. vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Jan;87(1):136–41.
56. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and the Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(11):1159–65.
57. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001 Apr;86(4):1633–7.
58. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(12):1340–9.
59. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008 Oct;93(10):3927–35.
60. Freedman DM, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate, and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case-control study. *Occupational and environmental medicine*. 2002 Apr;59(4):257–62.
61. Grant WB. Geographic variation of prostate cancer mortality rates in the United States: Implications for prostate cancer risk related to vitamin D. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. 2004 Sep 1;111(3):470–1; author reply 472.
62. Janowsky EC, Lester GE, Weinberg CR, Millikan RC, Schildkraut JM, Garrett P a, et al. Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Public health nutrition*. 1999 Sep;2(3):283–91.
63. John E, Schwartz G, Dreon D, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1975 to 1992. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1999;8:399–406.
64. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma Vitamin D Metabolites and Risk of Colorectal Cancer in Women Plasma Vitamin D Metabolites and Risk of Colorectal Cancer in Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2004;13(9):1502–8.

65. Ahn J, Peters U, Albanes D, Purdue MP, Abnet CC, Chatterjee N, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008 Jun 4;100(11):796–804.
66. Gann P, Ma J, Hennekens C. Circulating vitamin D metabolites in relation to subsequent development of prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1996;5(2):121–6.
67. Partonen T, Vakkuri O, Lamberg-Allardt C, Lonnqvist J. Effects of bright light on sleepiness, melatonin, and 25-hydroxyvitamin D(3) in winter seasonal affective disorder. *Biological psychiatry*. 1996 May 15;39(10):865–72.
68. McGrath J, Selten J-P, Chant D. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration--data from Australia and the Netherlands. *Schizophrenia research*. 2002 Apr 1;54(3):199–212.
69. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1481–3.
70. DIVI, DSG. Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. 2010;
71. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*. 2003 Apr;31(4):1250–6.
72. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003 May 15;101(10):3765–77.
73. Opal SM, Huber CE. Bench-to-bedside review: Toll-like receptors and their role in septic shock. *Critical Care*. 2002 Apr;6(2):125–36.
74. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *The American journal of pathology*. 2007 May;170(5):1435–44.
75. Marshall JC. Such stuff as dreams are made on: mediator-directed therapy in sepsis. *Nature reviews. Drug discovery*. 2003 May;2(5):391–405.
76. Heagy W, Hansen C, Nieman K. Impaired ex vivo lipopolysaccharide-stimulated whole blood tumor necrosis factor production may identify“ septic” intensive care unit patients. *Shock*. 2000;
77. Root RK, Lodato RF, Patrick W, Cade JF, Fotheringham N, Milwee S, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Critical care medicine*. 2003 Feb;31(2):367–73.
78. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *British journal of haematology*. 2005 Nov;131(4):417–30.
79. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Critical Care Medicine*. 2007 Sep;35(9):2191–5.

80. Landry D, Oliver J. The pathogenesis of vasodilatory shock. *The New England journal of medicine*. 2001;345(8):588–95.
81. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001 Jul;29(7):1303–10.
82. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive care medicine*. 2002 Feb;28(2):108–21.
83. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*. 2003 Apr 17;348(16):1546–54.
84. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine*. 2007 Apr;33(4):606–18.
85. Moerer O, Burchardi H. The cost of sepsis. *Der Anaesthesist*. 2006 Jun;55 Suppl 1:36–42.
86. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(19):1368–77.
87. McKinney JD, Bailey B a, 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*. Elsevier Ltd; 2011 Mar;12(3):208–11.
88. 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. *Critical Care*. BioMed Central Ltd; 2011 Jan;15(6):R292.
89. Cecchi a, Zagli G, Peris a. Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor - Author's reply. *Minerva anesthesiologica*. 2012 Feb 1;(December):1184–9.
90. Braun A, Chang D. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Critical Care Medicine*. 2011;39(4):671–7.
91. Ginde A, Camargo C, Shapiro N. Vitamin D insufficiency and sepsis severity in emergency department patients with suspected infection. *Academic Emergency Medicine*. 2011 May;18(5):551–4.
92. Braun AB, Gibbons FK, Litonjua A a, Giovannucci E, Christopher KB. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Critical Care Medicine*. 2012 Jan;40(1):63–72.
93. Arnson Y, Gringauz I, Itzhaky D, Amital H. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2012 Jul;105(7):633–9.

94. 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*. Elsevier Inc.; 2012 Jul;204(1):37–43.
95. 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*. Elsevier Inc.; 2012 Mar;203(3):379–82; discussion 382.
96. 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. Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2012 Nov;36(6):713–20.
97. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama The Journal Of The American Medical Association*. Faculty of Medicine Lariboisiere-Saint-Louis, Paris, France.; 1993 p. 2957–63.
98. Miranda DR, De Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Critical Care Medicine*. 1996;24(1):64–73.
99. Chronic F, Disease K. Clinical practice guidelines. Array, editor. *EvidenceBased Nursing*. BMJ Publishing Group Ltd and RCN Publishing Company Ltd; 2005. p. 38–9.
100. Klahr S, Levey A, Beck G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(13):877–84.
101. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011;
102. Amrein K, Schnedl C, Berghold A, Pieber TR, Dobnig H. Correction of vitamin D deficiency in critically ill patients - VITdAL@ICU study protocol of a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC endocrine disorders*. BMC Endocrine Disorders; 2012 Jan;12(1):27.

Abbildung 1-1 Struktur und Nomenklatur der Steroide

- von: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Trimethyl_steroid-nomenclature.svg
- Lizenz: Public Domain

Abbildung 1-2 Strukturformel von Cholecalciferol

- von: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cholecalciferol2.svg>
- Lizenz: Public Domain

Abbildung 1-3 Vitamin D-Synthese in der Haut, vereinfacht nach (1)

- von: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vitamin-D-Bildung.svg>
- Lizenz: Public Domain

Alle nicht aufgeführten Abbildungen wurden vom Autor selbst erstellt.

WIT 2013

- 31. Wiener Intensivmedizinische Tage
- 13.-16. Februar 2013 – Wien, Österreich

ISICEM 2013

- 33rd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine
- 19.-22. März 2013 – Brüssel, Belgien

VITAMIN D STATUS AND OVERALL AND SEPSIS MORTALITY IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

P Zajic¹, C Schnedl¹, T Valentin², A Grisold³, A Holl⁴, S Farzi⁵, S Fruhwald⁶, H Dobnig¹, TR Pieber¹, K Amrein¹

¹ Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz

² Section of Infectious Diseases, Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz

³ Institute of Hygiene, Microbiology and Environmental Medicine, Medical University of Graz

⁴ Division of Neurogeriatrics, Department of Neurology, Medical University of Graz

⁵ Division of General Anaesthesia and Intensive Care, Department of Anaesthesiology, Medical University of Graz

⁶ Division of Cardiothoracic Anaesthesia and Intensive Care, Department of Anaesthesiology, Medical University of Graz

INTRODUCTION: 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] status may affect hospital mortality [1] and infectious complications [2] in critical illness due to its modulatory effects on immune response [3] and cellular antimicrobial activity [4].

METHODS: 655 mixed medical, cardiothoracic and mixed surgical critically ill patients with available 25(OH)D levels hospitalized at the University Medical Center of Graz between 2008 and 2010 were included. Cox regression analysis adjusted for SAPS2, age and gender was performed. 25(OH)D levels were categorized by month specific tertiles (high, intermediate, low) to reflect seasonal variation. Primary endpoint was the correlation between 25(OH)D and hospital mortality. Secondary endpoints were sepsis mortality and blood culture positivity.

RESULTS: Hospital mortality was significantly higher in patients in the low (HR 1.98, 1.27-3.10 95% CI) and the intermediate tertile (HR 1.88, 1.18-2.98 95% CI) compared to the highest tertile. Fatalities due to sepsis only occurred in the low and intermediate tertiles, 25(OH)D levels in these patients were significantly lower than in the other deceased (12.3±5.0 vs. 18.2±11.2, p=0.02). Blood culture positivity rates did not differ significantly between the groups.

CONCLUSIONS: Low 25(OH)D status is predictive of all-cause and sepsis mortality in the critically ill. Interventional studies are needed to investigate the effect of vitamin D on mortality and sepsis incidence and outcomes.

month specific tertile	low (n=216)	intermediate (n=219)	high (n=220)	p
25(OH)D (mean) [ng/ml]	10.4±3.6	17.6±5.1	30.7±11.4	<0.001
age (mean)	64±16	61±18	61±16	0.046
SAPS2 (mean)	32±15	28±16	28±16	0.007
hospital mortality (n)	58 (26.9%)	48 (21.2%)	29 (13.2%)	0.002
lethal sepsis (n)	11 (5.1%)	9 (4.1%)	0 (0.0%)	0.005
pos. blood culture (n)	20 (23.0%)	22 (26.8% ^{**})	13 (17.3% ^{***})	0.361

[1] Braun, AB et al, 2012. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med*, Jan;40(1):63-72

[2] Kempker, JA et al, 2012. Vitamin D in sepsis: from basic science to clinical impact. *Critical Care*, Jul 19;16(4):316

[3] Fabri, M et al, 2011. Vitamin D is required for IFN-gamma-mediated antimicrobial activity of human macrophages. *Sci Transl Med*, Oct 12;3(104):104ra102

[4] Liu, PT et al, 2006. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, Mar 24;311(5768):1770-3

* of 87 available blood cultures

** of 82 available blood cultures

*** of 75 available blood cultures



Medical University of Graz

LEBENS LAUF

Name Paul Zajic
Geburtsdatum 27.03.1988
Wohnort Wien und Graz, Österreich

SCHULISCHE AUSBILDUNG

1998 – 2006 BG/BRG Bachgasse, Mödling, Österreich
Realgymnasium mit biologisch-chemischem Schwerpunkt

ZIVILDIENTST

2006 – 2007 Österreichisches Rotes Kreuz, Landesverband Wien
Rettungssanitäter im Krankentransport-, Rettungs- und Notarztdienst

UNIVERSITÄRE LAUFBAHN

2007 – heute Medizinische Universität Graz, Österreich
Diplomstudium Humanmedizin (O202)

2011 – 2012 Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin,
Medizinische Universität Graz, Österreich
Wissenschaftlicher Mitarbeiter

EHRENAMTLICHE TÄTIGKEIT

2007 – heute Österreichisches Rotes Kreuz, Landesverband Steiermark
Notfallsanitäter im Notarzt- und Rettungsdienst

2012 – heute Mediziner corps des Grazer Rettungsdienstes
NKI-Rettungsmediziner im Grazer Notfallrettungsdienst

RELEVANTE FAMULATUREN

2010 Medizinische Intensivstation
LKH Univ.-Klinikum Graz, Österreich

2010 Pulmologie und allgemeine Innere Medizin
LKH Univ.-Klinikum Graz, Österreich

2010 Anästhesiologie und Intensivmedizin
LKH Graz-West, Österreich

2011 Toxikologische Intensivstation
Wilhelminenspital der Stadt Wien, Österreich

2011 Anästhesiologie und Intensivmedizin
Krankenhaus der Elisabethinen, Graz, Österreich

PRAKTISCHES JAHR

2012 Akut- und Notfallmedizin
LKH Univ.-Klinikum Graz, Österreich

2012 – 2013 Innere Medizin, EBA-Notaufnahme
LKH Univ.-Klinikum Graz, Österreich