

Diplomarbeit

**Vitamin D-Supplementierung bei Herzinsuffizienz:
eine randomisierte, doppelblinde,
placebokontrollierte Pilotstudie**

eingereicht von

Christina Mikschofsky

18. Jänner 1987

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

unter der Anleitung von

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

Univ.-Ass.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Astrid Fahrleitner-Pammer

Graz, 1. Juni 2013

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 1. Juni 2013

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meiner Betreuerin Ass.Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Karin Amrein für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Studie und in weiterer Folge der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Frau Univ.-Ass.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Astrid Fahrleitner-Pammer und Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr. med.univ. Friedrich Fruhwald sowie Herrn Dr. med.univ. Christian Schnedl, die uns während des gesamten Ablaufs der klinischen Studie mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein großes Dankeschön möchte ich an dieser Stelle auch an meine Eltern Edeltraud und Willi sowie an meine Schwester Tanja richten, die mich während meines gesamten Studiums immer unterstützt und durch alle Höhen und Tiefen begleitet haben.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei meinem Freund Martin bedanken, der nicht nur die notwendige Unterstützung, sondern in den richtigen Momenten auch die nötige Motivation weitergeben konnte, diese Arbeit fertigzustellen.

DANKE!

Zusammenfassung

Einleitung

Chronische Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten Erkrankungen der Industriestaaten. Nicht selten ist diese mit einem Mangel an Vitamin D vergesellschaftet. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse großer Beobachtungsstudien sowie Tiermodellen geht man davon aus, dass Vitamin D das kardiovaskuläre System positiv beeinflusst und die kardiovaskuläre Mortalität reduzieren könnte.

Studienziel

Der Zweck dieser klinischen Studie war die Überprüfung der Fragestellung, ob durch die Gabe von Vitamin D3 zusätzlich zur Standardtherapie bei Herzinsuffizienz eine Reduktion des NT-proBNP erreicht werden kann.

Material und Methoden

Als Studiendesign wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie gewählt. Ambulante, ≥ 45 -jährige PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV) und Vitamin D-Mangel ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$) wurden eingeschlossen. Die ProbandInnen erhielten 90,000 IU orales Vitamin D3 als Ladedosis, gefolgt von wöchentlich 24,000 IU für insgesamt 6 Monate. Die Kontrollgruppe erhielt Erdnussöl als Placebo.

Ergebnisse

Von 29 eingeschlossenen ProbandInnen sind 90% Männer. Der durchschnittliche $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel war zum Zeitpunkt Null bei $16.9 \pm 6.9 \text{ ng/ml}$. NT-proBNP lag im Median bei $1,235 \text{ pg/ml}$ (Min 26 pg/ml , Max $7,419 \text{ pg/ml}$). Nach 6 Monaten Supplementierung hatten 82% der Gruppe Vitamin D ($p < 0.001$; $25(\text{OH})\text{D}$ Mittelwert 48.4 ± 17.3) und 55% der Gruppe Placebo ($p = 0.02$; $25(\text{OH})\text{D}$ Mittelwert 29.8 ± 12.9) einen normalen $25(\text{OH})\text{D}$ -Spiegel ($> 30 \text{ ng/ml}$). Zwischen den Gruppen gab es einen signifikanten Unterschied ($p = 0.01$). Das NT-proBNP nach 6 Monaten war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0.92$) und war nach diesem Zeitraum bei beiden Gruppen deutlich niedriger als bei Studieneinschluss (Gruppe Vitamin D von $1,479 \text{ pg/ml}$ auf $1,204 \text{ pg/ml}$, $p = 0.33$ und in der Kontrollgruppe von $1,952 \text{ pg/ml}$ auf $1,253 \text{ pg/ml}$, $p = 0.02$). Ein signifikanter Unterschied

zeigte sich für Aldosteron zwischen den Gruppen: Mittelwert Gruppe Vitamin D 16.5 ± 8.3 ng/dl, Gruppe Placebo 34.8 ± 15.8 ng/dl ($p=0.01$).

Schlussfolgerung

Entgegen unserer Studienhypothese zeigte sich nach 6 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich NT-proBNP als Marker der Schwere der Herzinsuffizienz, was durch die kleine Fallzahl, aber auch den vermutlich saisonal bedingten, ebenfalls signifikanten 25(OH)D-Anstieg in der Kontrollgruppe erklärt sein könnte. Um eine genauere Aussage zur Sinnhaftigkeit einer Vitamin D-Supplementierung in diesem Kollektiv treffen zu können, sind größere Interventionsstudien notwendig.

Abstract

Introduction

Chronic heart failure is one of the most common diseases in industrial countries and it is often associated with vitamin D deficiency. Based on the promising results from large observational studies and data from animal models vitamin D may have a positive effect on cardiovascular mortality.

Study objectives

The primary aim of this clinical trial was to investigate whether vitamin D supplementation, additional to the standard therapy of heart failure is able to reduce levels of NT-proBNP.

Study design and methods

The study is designed as a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. We included outpatients ≥ 45 years with chronic heart failure (NYHA class II-IV) and vitamin D deficiency (25(OH)D < 30 ng/ml). The subjects received a loading dose of 90,000 IU oral vitamin D3 at baseline followed by 24,000 IU weekly for a total study period of 6 months. The control group received corresponding placebo.

Results

29 patients were included and of those 90% were men. The average 25(OH)D-level at baseline was 16.9 ± 6.9 ng/ml. The median of NT-proBNP was 1,235 pg/ml (Min 26 pg/ml, Max 7,419 pg/ml). After 6 months of supplementation 82% of vitamin D group ($p < 0.001$; mean 25(OH)D 48.4 ± 17.3) and 55% of the control group ($p = 0.02$; mean 25(OH)D 29.8 ± 12.9) had a normal 25(OH)D-level (> 30 ng/ml). There was a significant difference between the groups ($p = 0.01$). NT-proBNP was not significantly different between both groups at 6 months ($p = 0.92$), although it decreased in both groups (vitamin D: 1,479 pg/ml to 1,204 pg/ml, $p = 0.33$; placebo: 1,952 pg/ml to 1,253 pg/ml, $p = 0.02$). For serum aldosterone we found a statistical significance between the groups at 6 months: the mean aldosteron was 16.5 ± 8.3 ng/dl in the vitamin D group compared with 34.8 ± 15.8 ng/dl in the placebo group ($p = 0.01$).

Conclusion

Contrary to our hypothesis we were unable to demonstrate a significant difference between both groups in NT-proBNP levels as a marker of severity of heart failure at 6 months. This may be explained by the small sample size and the significant increase of 25(OH)D levels during the study period in both groups that is probably attributable to seasonal variation. Adequately powered intervention studies are necessary to study the effects of vitamin D on outcome in chronic heart failure.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil	2
2.1 Herzinsuffizienz.....	2
2.1.1 <i>Definition und Klassifikation</i>	2
2.1.2 <i>Epidemiologie</i>	3
2.1.3 <i>Pathophysiologie und Pathologie</i>	3
2.1.4 <i>Ätiologie</i>	5
2.1.5 <i>Symptome</i>	6
2.1.6 <i>Diagnostik</i>	6
2.1.7 <i>Folgen und Komplikationen</i>	7
2.1.8 <i>Prognose</i>	7
2.2 NT-proBNP	8
2.2.1 <i>Definition und Physiologie</i>	8
2.2.2 <i>Indikation</i>	9
2.2.3 <i>Bedeutung bei Herzinsuffizienz</i>	10
2.3 Vitamin D	12
2.3.1 <i>Definition</i>	12
2.3.2 <i>Vitamin D-Status</i>	12
2.3.3 <i>Dosierungsempfehlungen</i>	13
2.3.4 <i>Stoffwechsel</i>	13
2.3.5 <i>Funktionen des 25(OH)D</i>	15
2.3.6 <i>Vitamin D und Herzinsuffizienz</i>	20
3 Material und Methoden	25
3.1 Studienhintergrund.....	25

3.2	Studienziel	25
3.3	Studienablauf	25
3.4	Herstellung der Studienmedikation	26
3.5	StudienteilnehmerInnen	27
3.5.1	<i>Einschlusskriterien</i>	27
3.5.2	<i>Ausschlusskriterien</i>	27
3.6	Untersuchungsmethoden	27
3.6.1	<i>Blutabnahme</i>	27
3.6.2	<i>EKG</i>	29
4	Resultate	30
4.1	Statistische Analyse	30
4.2	Studienpopulation	30
4.3	Vitamin D-Verlauf	33
4.4	NT-proBNP	37
4.5	Renin und Aldosteron.....	39
4.6	Parathormon	42
4.7	Nierenparameter	46
4.8	Calcium und Phosphat	48
4.9	Infektparameter.....	50
4.10	Parameter des Knochenstoffwechsels.....	53
4.11	Schilddrüsenparameter	54
5	Diskussion	56
6	Literaturverzeichnis	60
7	Anhang	66
7.1	Ehtikvotum	66
7.2	Case Report Form (CRF)	69
	Curriculum vitae	72

Glossar und Abkürzungen

1,25(OH) ₂ D	1,25-(OH) ₂ -Vitamin D
25(OH)D	25-Hydroxy-Vitamin D
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
ANP	atrial natriuretic peptide
ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatasen
bCTx	β-Crosslaps
bALP	bone alkaline phosphatase
BMI	Body-Mass-Index (kg/m ²)
BNP	brain natriuretic peptide
Ca ²⁺	Kalzium
CMP	Kardiomyopathie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CRT	cardiac resynchronisation therapy
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FGF	Fibroblast Growth Factor
ft ₃	freies Triiodthyronin
ft ₄	freies Thyroxin
HI	Herzinsuffizienz
ICD	implantierbarer Cardioverter/Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NSTEMI	Non-ST-Elevated Myocardial Infarction
NT-proBNP	N-terminal pro B-type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OC	Osteocalcin
PCT	Procalcitonin

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTH	Parathormon
QTc	korrigierte QT-Zeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
STEMI	ST-Elevated Myocardial Infarction
TGF β	Transforming Growth Factor beta
TRAP	Tartratresistente saure Phosphatase
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UV-B	Mittleres Ultraviolettes Licht
VDR	Vitamin D Rezeptor
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 25(OH)D-Synthese und –Metabolismus, mit freundlicher Genehmigung von Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81.....	14
Abbildung 2: Schematische Darstellung der zahlreichen Wirkungen von Vitamin D auf verschiedene Organe, mit freundlicher Genehmigung von Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: A forgotten hormone important for health. <i>Public Health Rev.</i> 2010, 32, 267–283.	16
Abbildung 3: Regulation des epithelialen Kalzium-Transports, mit freundlicher Genehmigung von Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005 Jul;289(1):F8-28.	19
Abbildung 4: Intrazelluläre Interaktion zwischen Renin und 1,25(OH)2D, mit freundlicher Genehmigung von Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficit could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin angiotensin system. Am J Physiol Cell Physiol. 2013 Jan 30. ...	21
Abbildung 5: Potentielle Interaktionsmechanismen zwischen PTH und Aldosteron, mit freundlicher Genehmigung von Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Fahrleitner-Pammer A, Kienreich K, Horina JH, et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. <i>Cardiovasc Res.</i> 2012 Apr 1;94(1):10-9.....	22
Abbildung 6: Studienablauf.....	26
Abbildung 7: Beispiel eines ProbandInnen-EKGs	29
Abbildung 8: ProbandInneneinschlüsse nach Monaten	30
Abbildung 9: Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz in der Studienpopulation	31
Abbildung 10: ICD- und ICD/CRT-Implantationen in der Studienpopulation.....	31
Abbildung 11: Rhythmusanalyse	32
Abbildung 12: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen Vitamin D und QTc.....	32
Abbildung 13: Boxplot-Diagramm 25(OH)D an Tag 0 und Monat 6 für beide Gruppen	35
Abbildung 14: Boxplot-Diagramm 1,25(OH)2D an Tag 0 und Monat 6 für beide Gruppen.....	36
Abbildung 15: Kreisdiagramme zur Darstellung der 25(OH)D-Werte nach 6 Monaten	36
Abbildung 16: NT-proBNP an Tag 0 und Monat 6	37
Abbildung 17: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen 25(OH)D und NT-proBNP an Tag 0.....	38
Abbildung 18: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen 25(OH)D und NT-proBNP zum Zeitpunkt Monat 6	38
Abbildung 19: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen 25(OH)D und Renin nach 6 Monaten	41
Abbildung 20: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen 25(OH)D und Aldosteron nach 6 Monaten	41
Abbildung 21: Darstellung der Korrelation zwischen 25(OH)D und PTH an Tag 0	43
Abbildung 22: Korrelationsdarstellung zwischen 25(OH)D und PTH nach 6 Monaten.....	43
Abbildung 23: Darstellung der Korrelation zwischen PTH und NT-proBNP an Tag 0	44
Abbildung 24: Darstellung der Korrelation zwischen PTH und NT-proBNP nach 6 Monaten.....	44
Abbildung 25: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PTH und Renin	45
Abbildung 26: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PTH und Aldosteron.....	45
Abbildung 27: Diagramm zur Hospitalisierungshäufigkeit im Verlauf der 6 Monate.....	51

Abbildung 28: Darstellung der respiratorischen Infekte im Verlauf der 6 Monate	52
Abbildung 29: Darstellung des Antibiotikaverbrauchs im Verlauf der 6 Monate.....	52
Abbildung 30: Streudiagramme zur Darstellung der Korrelation zwischen 25(OH)D und fT3 bzw. TSH	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation modifiziert nach den ESC Guidelines 2012 (11)	2
Tabelle 2: AHA-Klassifikation modifiziert nach Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007 Sep;93(9):1137-46.	3
Tabelle 3: Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz modifiziert nach Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007 Sep;93(9):1137-46.	5
Tabelle 4: Überblick Natriuretische Peptide nach Mentz RJ, Felker GM. Natriuretic Peptide-guided therapy for heart failure. Circ J. 2011;75(9):2031-7.	9
Tabelle 5: BNP/NT-proBNP bei chronischer Herzinsuffizienz modifiziert nach Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol. 2010 May 11;55(19):2062-76.	11
Tabelle 6: Definition des Vitamin D-Mangels modifiziert nach Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30.	12
Tabelle 7: Erhobene Laborparameter mit dem Studiencode 171 im Blocklabor	28
Tabelle 8: Erhobene Laborparameter mit dem Studiencode 167 im Endokrinologie-Labor	28
Tabelle 9: 25(OH)D-Werte an Tag 0 und Monat 6 für beide Gruppen	33
Tabelle 10: 1,25(OH)2D-Werte an Tag 0 und Monat 6 für beide Gruppen	33
Tabelle 11: p-Werte bezüglich der Veränderung von 25(OH)D und 1,25(OH)2D	34
Tabelle 12: Mittelwerte für 25(OH)D bezogen auf Sommer- und Wintergruppe	34
Tabelle 13: p-Werte bezogen auf den Verlauf der 25(OH)D-Werte für Sommer- und Wintergruppen	35
Tabelle 14: NT-proBNP im Verlauf für beide Gruppen	37
Tabelle 15: Renin-Werte im Verlauf für beide Gruppen	39
Tabelle 16: Aldosteron-Werte im Verlauf für beide Gruppen	39
Tabelle 17: Aldosteron-Renin-Quotient für beide Gruppen im Verlauf	40
Tabelle 18: p-Werte bezüglich der Veränderung von Renin, Aldosteron und ARQ	40
Tabelle 19: PTH-Werte im Verlauf der 6 Monate für beide Gruppen	42
Tabelle 20: Kreatinin und GFR an Tag 0 und Monat 6 in der Gruppe Vitamin D	46
Tabelle 21: Kreatinin und GFR an Tag 0 und Monat 6 in der Gruppe Placebo	46
Tabelle 22: p-Werte bezüglich der Veränderung von Kreatinin und GFR	47
Tabelle 23: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz laut National Kidney Foundation sowie Anzahl der ProbandInnen	47
Tabelle 24: Verlauf von Calcium, freiem Calcium und Harn-Calcium	48
Tabelle 25: p-Werte bezüglich der Veränderung von Calcium, freiem Calcium, Harncalcium und Phosphat	48
Tabelle 26: Calcium und Phosphat an Tag 0 und Monat 6 in der Gruppe Vitamin D	49
Tabelle 27: Calcium und Phosphat an Tag 0 und Monat 6 in der Gruppe Placebo	49
Tabelle 28: Verlauf von CRP in beiden Gruppen	50
Tabelle 29: Verlauf von PCT in beiden Gruppen	50

Tabelle 30: p-Werte bezüglich der Veränderung von CRP und PCT	51
Tabelle 31: Parameter des Knochenstoffwechsels für beide Gruppen im Verlauf	53
Tabelle 32: p-Werte für die Parameter des Knochenstoffwechsels.....	53
Tabelle 33: fT3, fT4 und TSH für beide Gruppen im Verlauf.....	54
Tabelle 34: p-Werte bezüglich der Veränderung von fT3, fT4 und TSH.....	54
Tabelle 35: TSH-Verteilung nach 6 Monaten	55

1 Einleitung

1921 wurde die Wirksamkeit von Sonnenlicht für die Behandlung der Rachitis entdeckt. Rachitis wird durch einen hochgradigen Vitamin D-Mangel und daraus resultierender unzureichender Skelettmineralisierung im Kindesalter hervorgerufen und ist durch Knochendeformierung, Tetanie und eingeschränktes Wachstum gekennzeichnet. Das Pendant zur Rachitis im Erwachsenenalter ist die Osteomalazie (1).

In den Jahrzehnten nach dieser wichtigen Entdeckung wurde viel zum Thema Vitamin D geforscht. Erst später erkannte man, dass es sich nicht um ein Vitamin, sondern um ein Hormon handelt.

Die Untersuchungen umfassten primär die Wirkung auf den Knochenstoffwechsel. Vitamin D beeinflusst nicht nur die Osteoblasten, sondern auch die Osteoklasten und ist somit ein wichtiger Faktor für die Balance des Knochenumbaus. Viele Gene der Extrazellulärmatrix wie z.B. Osteocalcin sind auf Vitamin D sensibel (2, 3), aber auch zahlreiche andere Gene besitzen einen Vitamin D Rezeptor (VDR), womit es u.a. Einfluss auf die Zellproliferation, den Zellzyklus und die Apoptose nimmt. Ein Vitamin D-Mangel ist mit vielen Erkrankungen assoziiert (4, 5).

In den letzten Jahren wurden auch zahlreiche Untersuchungen über die Wirkungen von Vitamin D auf nicht-muskuloskelettale Organsysteme veröffentlicht, unter anderem das kardiovaskuläre System betreffend. Eine retrospektive Studie zeigte 2008, dass die kardiovaskuläre Mortalität, insbesondere die Häufigkeit von Todesfällen durch Herzinsuffizienz in den Wintermonaten, deutlich erhöht ist (6), was natürlich mit der verminderten Sonnenexposition in diesem Zeitraum und dem saisonal erniedrigten Vitamin D-Spiegel zusammenhängen könnte, wobei dieser jedoch aufgrund des Studiendesigns nicht verfügbar war. Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen einer Herzinsuffizienz und einem niedrigen 25(OH)D-Spiegel zeigen (7, 8). Interventionsstudien, die der Frage nachgehen, ob eine Supplementierung von Vitamin D einen positiven Effekt auf die Prognose einer kardiovaskulären Erkrankung hat, gibt es jedoch noch wenige.

Ziel dieser Studie war daher zu beantworten, ob Vitamin D zusätzlich zur optimalen Therapie bei Herzinsuffizienz das NT-proBNP als Surrogatparameter für die Schwere der Erkrankung signifikant senken kann.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Herzinsuffizienz

2.1.1 Definition und Klassifikation

Die Herzinsuffizienz ist definiert als Unfähigkeit des Herzens, das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen, bei normalem enddiastolischen Ventrikeldruck, zu fördern. Laut WHO ist es definiert als Verminderung der körperlichen Belastbarkeit aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung (9). Klinisch äußert sich die Herzinsuffizienz als Syndrom, das typische Symptome wie Dyspnoe oder Beinödeme beinhaltet.

Um klinisch den Schweregrad einer Herzinsuffizienz festzulegen, erfolgt die Einteilung mittels Klassifikation der New York Heart Association (NYHA-Klassifikation). **(Tabelle 1)** Diese wurde bereits 1928 definiert und hat sich seither im klinischen sowie im Studienalltag bewährt (10).

Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)	
NYHA Klasse I	Keine körperliche Einschränkung; alltägliche körperliche Belastungen verursachen keine übermäßige Dyspnoe, Erschöpfung oder Palpitationen
NYHA Klasse II	Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit; keine Beschwerden in Ruhe; bei alltäglicher körperlicher Belastung Dyspnoe, Erschöpfung, Palpitationen
NYHA Klasse III	Höhergradige Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit; keine Beschwerden in Ruhe; bei geringer körperlicher Belastung Dyspnoe, Erschöpfung, Palpitationen
NYHA Klasse IV	Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation modifiziert nach den ESC Guidelines 2012 (11)

Die NYHA-Klassifikation ist lediglich ein symptombasierter Score und beinhaltet nicht die zugrundeliegende kardiale Dysfunktion. Deshalb gibt es noch eine weitere Möglichkeit der Einteilung – die der American Heart Association (AHA). Diese beinhaltet das Risikoprofil der PatientInnen (12). **(Tabelle 2)**

Klassifikation der American Heart Association (AHA)		
Stadium A	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, keine Symptome	z.B. Hypertonus, Diabetes mellitus, Koronargefäßerkrankung
Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung, keine Symptome	Linksventrikuläre Hypertrophie, asymptotische linksventrikuläre systolische Dysfunktion
Stadium C	Strukturelle Herzerkrankung, frühere oder derzeitige Symptome	Dyspnoe oder Erschöpfung wegen Herzinsuffizienz
Stadium D	Strukturelle Herzerkrankung, refraktäre Herzinsuffizienzsymptome	Endstadium Herzinsuffizienz

Tabelle 2: AHA-Klassifikation modifiziert nach Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007 Sep;93(9):1137-46.

2.1.2 Epidemiologie

Die Zahl der Herzinsuffizienzerkrankten nimmt weltweit stetig zu. Etwa 1-2% der Erwachsenen sind betroffen und die Prävalenz steigt auf $\geq 10\%$ bei über 85-Jährigen. Die Inzidenz beträgt zirka 5-10 pro 1000 Personen pro Jahr (12). Bei Frauen liegt die relative Inzidenz zwar niedriger, dennoch stellen sie aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung rund die Hälfte aller Erkrankten dar. HerzinsuffizienzpatientInnen lassen sich in zwei Gruppen einteilen: Zum einen gibt es die Herzinsuffizienz mit *erniedrigter Ejektionsfraktion*, welche auch als systolisches Versagen bezeichnet wird. Davon zu unterscheiden ist die Herzinsuffizienz mit *erhaltener Ejektionsfraktion* oder diastolisches Versagen (13).

2.1.3 Pathophysiologie und Pathologie

Die Herzinsuffizienz ist eine progrediente Erkrankung, der verschiedene Ätiologien zugrunde liegen können. Pathophysiologisch lässt sich eine Herzinsuffizienz auf drei Ursachen zurückführen:

- a) *Myokardiale Erkrankungen*: Myokardinfarkt, Myokarditis, Kardiomyopathien
- b) *Druck- oder Volumenbelastung des Herzens*: arterielle Hypertonie, Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz, Mitralklappeninsuffizienz; pul-

monale Hypertonie bei Linksherzversagen, chronischer Lungenerkrankung, Lungenembolie, arterio-venöse Shuntvitien

- c) *Diastolische Behinderung der Ventrikelfüllung*: Perikarderkrankungen, Endokardfibrose, Mitralstenose

Myokardiale Erkrankungen führen durch eine Schädigung des Herzmuskels zu einem reduzierten systolischen Schlagvolumen und einer erhöhten Vorlast. Während dies beim Gesunden über den Frank-Starling-Mechanismus einen Regulationsmechanismus auslöst, lässt die Wirksamkeit dieses beim Herzinsuffizienten nach. Ähnliches passiert bei einer Druck- oder Volumenbelastung des Herzens: Es kommt zur Hypertrophie und Erhöhung des enddiastolischen Volumens sowie einer Reduktion des systolischen Schlagvolumens (13, 14).

Eine Herzinsuffizienz kann lange asymptomatisch verlaufen, da es zahlreiche Kompensationsmechanismen gibt. Durch Sympathikusaktivierung und Katecholaminausschüttung werden Herzfrequenz und Kontraktionskraft gesteigert. Allerdings nimmt die Wirkung der Katecholamine im Laufe der Erkrankung ab und es kommt zu einem gesteigerten Arteriolentonus, der wiederum zu einer erhöhten Nachlast führt. Durch den gesteigerten Venentonus wird die Wirksamkeit des Frank-Starling-Mechanismus reduziert. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wird ebenfalls aktiviert. Durch die resultierende Vasokonstriktion sowie Natrium- und Wasserretention kommt es zur Vorlast- und Nachlasterhöhung. Zu Beginn der Erkrankung sind diese Kompensationsmechanismen vorteilhaft, führen jedoch im Verlauf zu einer Verstärkung der Herzinsuffizienz (9).

Durch die Vorhof- und Kammerdehnung werden weiters natriuretische Peptide freigesetzt – ANP (atrial natriuretic peptide) und BNP (brain natriuretic peptide). BNP wirkt vasodilatatorisch und durch Hemmung des RAAS natriuretisch-diuretisch. Es kommt zu einer Hypertrophie des Herzens und zu einem Umbau des Myokards (Remodelling) (9).

2.1.4 Ätiologie

Zahlreiche Grunderkrankungen können zu einer Herzinsuffizienz führen. In **Tabelle 3** sind einige der Risikofaktoren genannt.

Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz

Myokardinfarkt

Hypertonus (systolischer Blutdruck >140 mmHg oder diastolischer Blutdruck >90 mmHg)

Übergewicht (BMI >30 kg/m²)

Herzklappenfehler (durch Druck- oder Volumenbelastung)

Linksventrikuläre Hypertrophie/Dilatation

Lebensstil (Alkohol, Rauchen)

Diabetes mellitus

Extrakardiale Faktoren (renale Dysfunktion, COPD)

Tabelle 3: Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz modifiziert nach Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007 Sep;93(9):1137-46.

Je nachdem, ob es sich um eine Herzinsuffizienz mit oder ohne erhaltene Ejektionsfraktion handelt, gibt es verschiedene Ursachen:

Zu den Hauptursachen für eine Herzinsuffizienz mit **verminderter Ejektionsfraktion** zählen in industrialisierten Ländern die Koronare Herzkrankheit (KHK) und die arterielle Hypertonie. Zwischen 60% und 75% aller Fälle von Herzinsuffizienz lassen sich auf KHK und rund 75% auf einen zusätzlich vorliegenden Bluthochdruck zurückführen. Weitere Ursachen sind die nicht ischämische dilatative Kardiomyopathie, der intrakardiale Links-Rechts-Shunt, metabolische Störungen, virale Infektionen und chronische Brady- oder Tachyarrhythmien (13).

Bei **erhaltener Ejektionsfraktion** kommen ätiologisch vor allem pathologische Hypertrophie, restriktive Kardiomyopathien (z.B. Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose), Fibrose und endomyokardiale Störungen in Frage.

In anderen Regionen spielen auch weitere Faktoren eine wichtige Rolle – in Afrika zählen etwa rheumatische Herzerkrankungen zu den Hauptursachen, während in Südamerika die Chagas-Krankheit Platz eins der Auslöser einer Herzinsuffizienz einnimmt (13). Dies ist eine parasitäre Erkrankung, die durch den Erreger *Trypanosoma cruzi* hervorgerufen wird. Klinisch zeigt sich bei dieser Infektion die klassische Trias mit Kardiomegalie, Megaösophagus und Megakolon (9).

2.1.5 Symptome

Die klinischen Manifestationen unterscheiden sich je nach Typ der Herzinsuffizienz. Bei einer **Linksherzinsuffizienz** mit Rückwärtsversagen und Lungenstauung kommt es vor allem zu Dyspnoe, Orthopnoe, Asthma cardiale, Zyanose und eventuell einem Lungenödem sowie Pleuraergüssen. Handelt es sich um ein Vorwärtsversagen, stehen Leistungsminderung und Schwächegefühl im Vordergrund. Bei älteren PatientInnen mit bestehender Atherosklerose kann es auch zu zerebralen Funktionsstörungen kommen. In Folge einer **Rechtsherzinsuffizienz** mit Rückstauung in den großen Kreislauf kann es zu einer sichtbaren Halsvenenstauung kommen. Häufig treten auch Ödeme auf, die zu einer raschen Gewichtszunahme führen. Durch die Rückstauung kann sich auch eine Stauungsleber, Stauungsgastritis und Stauungsniere mit Proteinurie.

Symptome einer **Globalinsuffizienz** sind Nykturie, sympathikotone Überaktivität (Tachykardie, Rhythmusstörungen etc.), auskultatorischer dritter Herzton, Herzvergrößerung und Pleuraergüsse (9).

2.1.6 Diagnostik

Die klassischen Symptome einer Herzinsuffizienz sind in der Diagnostik zwar wichtig, allerdings sind diese weder besonders spezifisch noch sensitiv. Deshalb sollte man bei PatientInnen mit klinischer Symptomatik laut den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC Guidelines) unbedingt ein Echokardiogramm sowie eine Elektrokardiogramm (EKG) durchführen (11). Durch ein Echokardiogramm lassen sich Kammervolumina, ventrikuläre systolische sowie diastolische Funktion, Wanddicke und Klappenfunktion beurteilen. Das EKG zeigt den Herzrhythmus und die elektrische Signalüberleitung, was einen AV-Block, abnormale Reizweiterleitung, linksventrikuläre Hypertrophie oder eine Q-Welle detektieren

kann. Beide Untersuchungsergebnisse können für die Therapiewahl von Bedeutung sein, da sie eventuell auf die jeweilige Ursache rückschließen lassen (11). Weiters sollte ein Routinelabor veranlasst werden, welches Differenzialblutbild, Elektrolyte, Blutharnstoff, Serumkreatinin, Leberenzyme, Urinanalyse sowie den TSH-Spiegel umfasst. Eine alternative Möglichkeit zum Echokardiogramm ist die Bestimmung der natriuretischen Peptide – im speziellen B-type natriuretic peptide (BNP) und N-terminal – pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). Zum Ausschluss pulmonaler Ursachen kann ein Thoraxröntgen durchgeführt werden. Zusätzliche diagnostische Möglichkeiten sind Transösophageale Echokardiografie, Stressechokardiografie, kardiale Magnetresonanztomografie, SPECT (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie), PET (Positronen-Emissions-Tomografie), Koronarangiografie und eine koronare Computertomografie (11, 13).

2.1.7 Folgen und Komplikationen

Die wichtigsten Komplikationen der Herzinsuffizienz sind Rhythmusstörungen, Lungenödem, kardiogener Schock und arterielle sowie venöse Thromboembolien. Das Risiko eines plötzlichen Herztodes korreliert mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz. PatientInnen im NYHA-Stadium III-IV versterben zu 80% an tachykarden Rhythmusstörungen. Bei einem Rückwärtsversagen kommt es häufig zu einem Lungenödem. Ein akutes Vorwärtsversagen kann einen kardiogenen Schock zur Folge haben. Kommt es zu einer Strömungsverlangsamung durch Immobilisation, besteht die Gefahr einer venösen Thrombose und in weiterer Folge einer Lungenembolie. Eine kardiale Thrombenbildung kann zu einer arteriellen Embolie führen (9).

2.1.8 Prognose

Generell ist die Lebenserwartung bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz trotz effektiver Therapiemöglichkeiten deutlich erniedrigt, wobei der plötzliche Herztod immer noch eine große Rolle spielt. Die Prognose basiert im Allgemeinen auf patientenspezifischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Schweregrad und Ätiologie der Herzinsuffizienz. Miteinbezogen werden auch die Effekte, die durch Therapie erzielt werden können (12).

Eine Studie von Cowie et al. beschäftigte sich mit den Überlebensraten nach Erstdiagnose einer Herzinsuffizienz. Bei der 2000 veröffentlichten Arbeit war die Über-

lebensrate nach einem Monat 81%, nach einem Jahr 62% und nach 18 Monaten 57%. Mehr als ein Drittel der Studienpopulation war also nach einem Jahr bereits verstorben (15). Nach Hospitalisierung, bei länger bestehender chronischer Herzinsuffizienz, beträgt die Mortalität 6-10% nach 30 Tagen und 28-34% nach einem Jahr (16).

2.2 NT-proBNP

Einer der wichtigsten Biomarker im Verlauf einer Herzinsuffizienz ist das N-terminal – pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). Es zählt zur Gruppe der natriuretischen Peptide, welche wichtige Informationen über den kardialen Füllungsdruck, die chronische kardiale Dysfunktion sowie das Remodelling geben (17).

2.2.1 Definition und Physiologie

Das B-type natriuretic peptide (BNP) wird als „precursor propeptide“ (proBNP) in den kardialen Myozyten produziert. Bei ventrikulärem Stress – beispielsweise durch Volumen- oder Druckbelastung – wird es freigesetzt und anschließend in das aktive BNP und das inaktive NT-proBNP umgewandelt. Gesunde Menschen haben sehr niedrige Serumspiegel von BNP und NT-proBNP, bei Herzinsuffizienz sind beide Parameter jedoch deutlich erhöht (17, 18).

BNP und NT-proBNP werden in gleichem Ausmaß freigesetzt, dennoch sind die Serumspiegel von NT-proBNP höher als von BNP. Dies beruht auf der Tatsache, dass NT-proBNP passiv und dadurch wesentlich langsamer abgebaut wird, woraus eine höhere Halbwertszeit resultiert. Der Abbau von BNP erfolgt über Natriuretische-Peptid-Rezeptoren oder über neutrale Endopeptidasen. Im Gegensatz dazu wird NT-proBNP über verschiedene Organe eliminiert, wie zum Beispiel Knochen, Leber und Nieren. Einen Überblick über die Unterschiede zeigt **Tabelle 4** (17, 18). Die Bioaktivität von BNP beinhaltet unter anderem die Stimulation der Natriurese und Vasorelaxation sowie eine hemmende Wirkung auf Renin, Aldosteron und die Sympathikusaktivität (18).

	BNP	NT-proBNP
Aktivität	bioaktiv	inaktiv
Normale Konzentration	5-50 pg/ml	7-160 pg/ml
Halbwertszeit	5-10 min	25-120 min
Zeit, bis es hämodynamische Änderungen widerspiegelt	2 Std.	12 Std.
Cut-off	100 pg/ml	125 pg/ml (<75 Jahren) 450 pg/ml (≥75 Jahren)

Tabelle 4: Überblick Natriuretische Peptide nach Mentz RJ, Felker GM. Natriuretic Peptide-guided therapy for heart failure. Circ J. 2011;75(9):2031-7.

2.2.2 Indikation

NT-proBNP wird in erster Linie bei der Diagnosestellung beziehungsweise zum Ausschluss einer kardialen Erkrankung verwendet. Ist der Serumspiegel bei untherapierten PatientInnen normal, kann eine signifikante kardiale Dysfunktion nahezu ausgeschlossen werden und ein Echokardiogramm ist nicht mehr nötig. Allerdings sind erhöhte Werte kein sicheres Zeichen für eine Herzinsuffizienz (11). Es gibt zahlreiche andere Ursachen die zu einem erhöhten BNP- bzw. NT-proBNP-Spiegel führen können: (19)

- Niereninsuffizienz
- Akutes Koronarsyndrom (NSTEMI, STEMI, Instabile Angina pectoris)
- Linksventrikuläre Dysfunktion
- Hypertrophie des linken und/oder rechten Ventrikels
- Hohes Alter
- Lungenerkrankungen (Acute respiratory distress syndrome, Schlafapnoe-syndrom, Cor pulmonale, pulmonale Hypertonie)
- Lungenembolie mit Rechtsherzinsuffizienz
- Myokarditis
- Zustände mit hohem kardialen Output (Sepsis, Verbrennung, Hyperthyreose, Leberzirrhose)

- Klappenerkrankungen (Aortenstenose, Aorteninsuffizienz, Mitralsuffizienz)
- Arrhythmien (Vorhofflimmern)

Niedrige BNP- bzw. NT-proBNP-Werte können folgende Ursachen haben: (19)

- Adipositas
- Hyperakutes Lungenödem
- Akute Mitralsuffizienz, Mitralsstenose
- Perikardtamponade
- Konstriktive Perikardialerkrankung

Weiters werden NT-proBNP- und BNP-Spiegel bestimmt, um den Therapieverlauf und die –effektivität festzustellen. Durch konsequente Einnahme der Medikamente, wie zum Beispiel Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker oder β -Blocker, sollte es zu einem Abfall der Spiegel kommen (17).

2.2.3 Bedeutung bei Herzinsuffizienz

BNP und NT-proBNP haben einen diagnostischen sowie prognostischen Wert. Bei dem klassischen Symptom Dyspnoe sind beide ein sehr guter Parameter, um eine kardiale Dysfunktion auszuschließen. Für die alleinige Diagnose einer Herzinsuffizienz sind sie nicht geeignet, da sie nur in Zusammenhang mit einer entsprechenden Klinik, Anamnese und eventuell einem Echokardiografiebefund interpretiert werden sollten. Zur Prognose können BNP/NT-proBNP herangezogen werden, da bei ansteigenden Werten die Mortalitätsrate erhöht ist. (**Tabelle 5**) (9, 20)

	HI unwahrscheinlich	HI möglich „Grauzone“	HI sehr wahrscheinlich
BNP	<100 pg/ml	>100 und <500 pg/ml	>500 pg/ml
NT-proBNP	<300 pg/ml	Alter unter 50: >300 und <450 pg/ml Alter 50-75: >300 und <900 pg/ml Alter über 75: >300 und <1,800 pg/ml	Alter unter 50: >450 pg/ml Alter 50-75: >900 pg/ml Alter über 75: >1,800 pg/ml

Tabelle 5: BNP/NT-proBNP bei chronischer Herzinsuffizienz modifiziert nach Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol. 2010 May 11;55(19):2062-76.

2.3 Vitamin D

2.3.1 Definition

Vitamin D wird aus Cholesterin unter UV-B-Einwirkung in der Haut synthetisiert und gehört zur Gruppe der Steroidhormone. Der Körper ist in der Lage, bei adäquater Sonnenlichtexposition selbst ausreichend Vitamin D herzustellen, nur ein kleiner Teil wird über die Nahrung aufgenommen (21).

Man unterscheidet mehrere Formen des Vitamin D. Zum einen gibt es Vitamin D₂ (Ergocalciferol), welches sich in Pflanzen und Pilzen nachweisen lässt, und Vitamin D₃ (Cholecalciferol), das tierischen Ursprungs ist. Vitamin D₂ kann nur über die Nahrung aufgenommen werden. Es ist für den Ausgleich eines Vitamin D-Mangels weniger effizient als Vitamin D₃ (13, 22-24).

2.3.2 Vitamin D-Status

Das 25-Hydroxy-Vitamin D (25(OH)D) im Serum ist der beste Indikator für den Vitamin D-Status (23). International gibt es derzeit keine einheitliche Definition für einen 25(OH)D-Mangel, aber laut der aktuellen endokrinologischen Guideline von 2012 besteht ein 25(OH)D-Mangel bei einem Wert von unter 20 ng/ml (entspricht 50 nmol/l, Umrechnungsfaktor 2.5). Eine 25(OH)D-Insuffizienz liegt bei Werten zwischen 20.1 und 29.9 ng/ml vor und ein normaler 25(OH)D-Spiegel bei über 30 ng/ml (25). **(Tabelle 6)** Im Unterschied zum 2011 erschienenen ausführlichen Bericht des Institute of Medicine (IOM) bezieht sich die Guideline der Endocrine Society auf Risikogruppen.

Defizienz	< 20 ng/ml	<50 nmol/L
Insuffizienz	20-30 ng/ml	50-75 nmol/L
Normal	>30 ng/ml	>75 nmol/L
Intoxikation	>150 ng/ml	>375 nmol/L

Tabelle 6: Definition des Vitamin D-Mangels modifiziert nach Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30.

Aufgrund epidemiologischer Studien wird von einigen Experten postuliert, dass sogar noch höhere Serumkonzentrationen nötig sein könnten, um eine Reduktion von Infektionen und bestimmten Karzinomen herbeizuführen (22, 26, 27).

2.3.3 Dosierungsempfehlungen

Für Risikogruppen sieht die aktuelle endokrinologische Guideline 2012 für Erwachsene zwischen 19 und 70 Jahren mindestens 600-800 IU pro Tag vor. Allerdings ist noch nicht klar, ob diese Dosierung auch wirklich für die extraskelettalen Mechanismen ausreichend ist. In jedem Fall wird empfohlen, das 25(OH)D über 30 ng/ml zu halten, was auch 1,500-2,000 IU/Tag oder in Einzelfällen auch noch höhere Dosen nötig machen könnte (25).

2.3.4 Stoffwechsel

An der Synthese von zirkulierendem 25(OH)D sind hauptsächlich drei Organe beteiligt: Leber, Haut und Niere (**Abbildung 1**).

Zunächst wird in der Leber aus Cholesterin 7-Dehydro-Cholesterin über die Cholesterin-Dehydrogenase hergestellt. Dieses wird in die Haut transportiert. Dort wird durch UV-B-Exposition der B-Ring des Moleküls gespalten und ein Prävitamin produziert, aus dem spontan Vitamin D₃ entsteht. Dies ist eine Zwischenstufe, die nur schwach aktiv ist und deshalb zurück in die Leber transportiert wird. Der Transport erfolgt über den Blutweg mittels Vitamin-D-Bindungsprotein (DBP), einem von der Leber synthetisierten Alpha-Globulin (13). Aus Vitamin D₃ wird in der Leber Calcidiol (25(OH)-Vitamin D). Das dritte beteiligte Organ ist die Niere. Hier entsteht der zirkulierende, aktive Metabolit Calcitriol (1,25(OH)₂-Vitamin D), welches die hauptsächlich wirksame Substanz darstellt. Die Regulation des Calcitriolspiegels erfolgt sehr streng mittels Parathormon (PTH) und Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23). Da bei Hypokalzämie PTH vermehrt sezerniert wird, wodurch eine Aktivierung der 1-alpha-Hydroxylase und eine Hemmung der 24-Hydroxylase stattfinden, ist der 1,25(OH)₂D-Spiegel bei 25(OH)D-Mangel meist normal. Eine Senkung des Calcitriolspiegels erfolgt über eine direkte Hemmung der 1-alpha-Hydroxylase durch Calcitriol selbst. Weiters hemmt es die PTH-Ausschüttung und steigert die Absorption von Ca²⁺ und Phosphat (5, 21, 28).

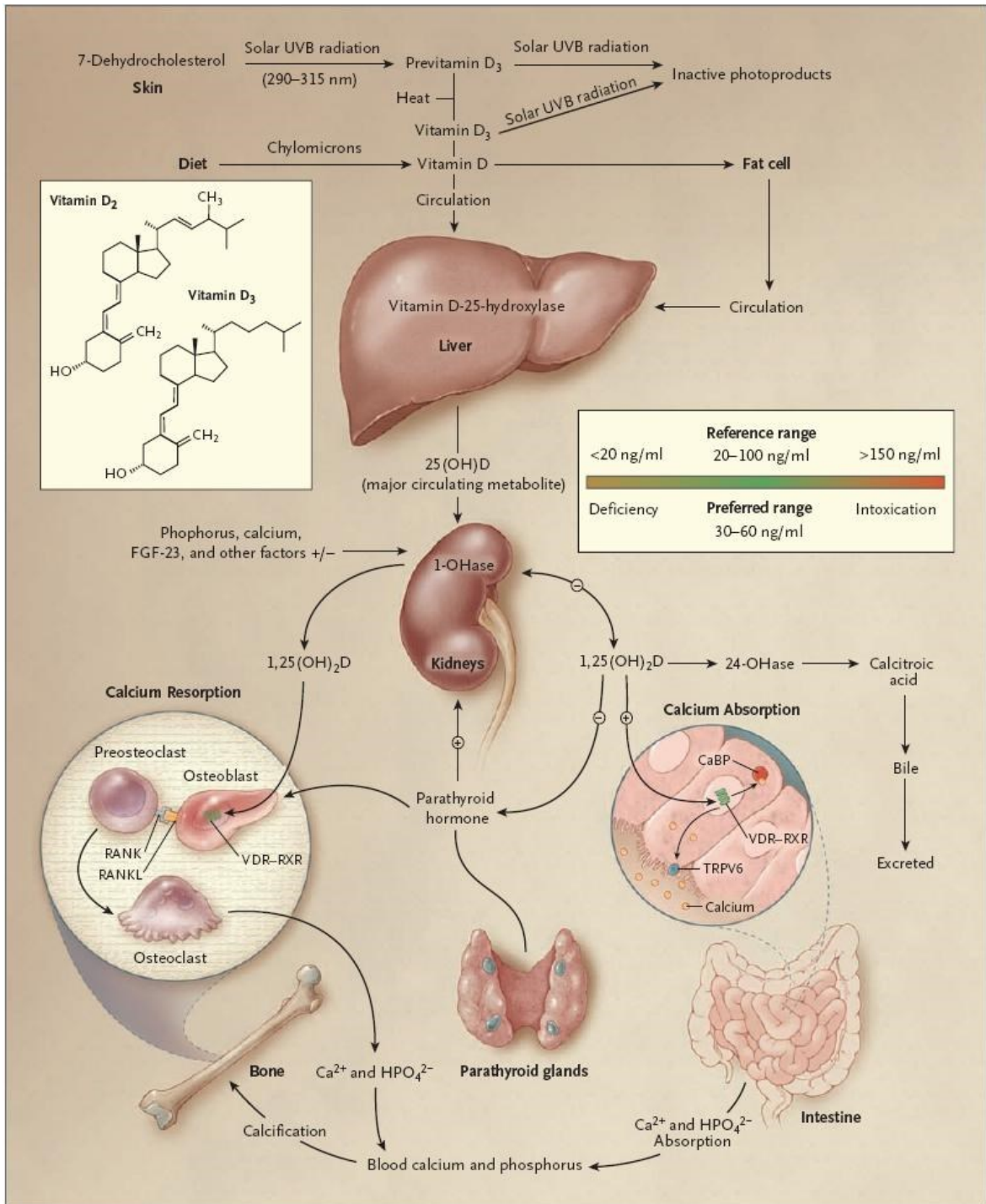


Abbildung 1: 25(OH)D-Synthese und –Metabolismus, mit freundlicher Genehmigung von Holick MF. *Vitamin D deficiency.* N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81.

2.3.5 Funktionen des Vitamin D

Als lipophiles Hormon wirkt Vitamin D in verschiedenen Organsystemen wie Darm, Knochen und Nieren (21).

Die Funktionen des 1,25(OH)₂D lassen sich in zwei Gruppen unterteilen. Zum einen ist es als zirkulierendes Hormon maßgeblich am Kalzium- und Phosphathaushalt beteiligt. Zum anderen ist es – von vielen Zellen autokrin produziert – auf zellulärer Ebene in verschiedene Prozesse involviert (29). Es ist in der Lage an unterschiedlichen Zielzellen zu binden und dort diverse Reaktionen auszulösen. So greift 1,25(OH)₂D beispielsweise in die Hormonsekretion, Zellproliferation, Apoptose und die Immunregulation ein. Es induziert eine Expression von unterschiedlichen Kinaseinhibitoren und einiger Wachstumsfaktoren, zum Beispiel TGFβ. Schätzungen zufolge werden 3% des Genoms direkt oder indirekt durch 1,25(OH)₂D reguliert (5).

Eine schematische Darstellung der zahlreichen Wirkungen von Vitamin D auf verschiedene Organsysteme ist in **Abbildung 2** zu sehen.

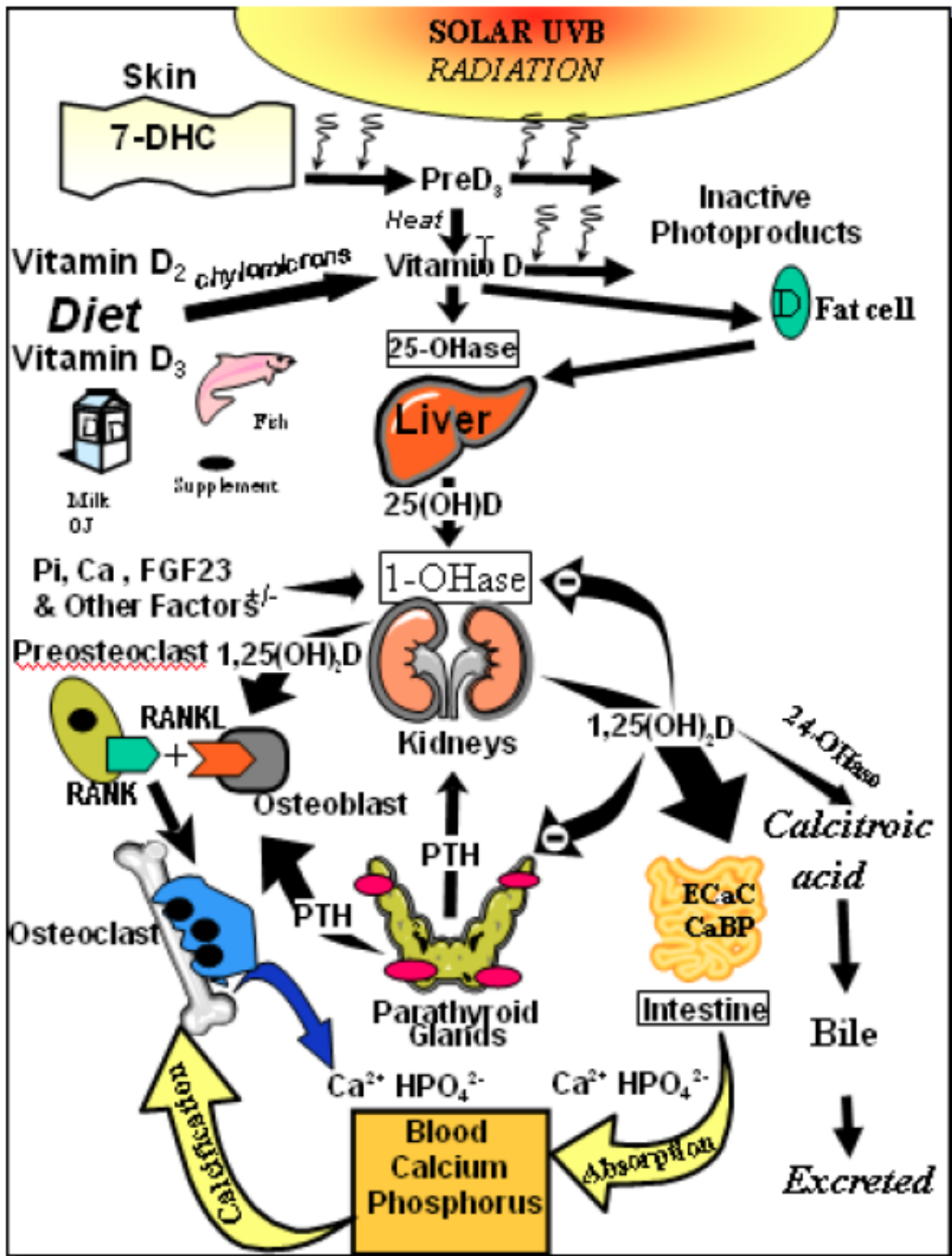


Abbildung 2: Schematische Darstellung der zahlreichen Wirkungen von Vitamin D auf verschiedene Organe, mit freundlicher Genehmigung von Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: A forgotten hormone important for health. *Public Health Rev.* 2010, 32, 267–283.

2.3.5.1 Vitamin D und der Kalzium-/Phosphathaushalt

Kalzium

In unserem Körper ist rund 1kg Kalzium gespeichert. 99% davon liegt gekoppelt an Phosphat als Kalziumphosphat im Knochen und den Zähnen vor. Der Rest befindet sich im Extra- und Intrazellulärraum (21).

Die Gesamtkonzentration im Plasma liegt zirka bei 2.5 mmol/L. Man unterscheidet biologisch aktives von inaktivem Kalzium, da rund 38% an Plasmaalbumin gebunden sind und zirka 12% lösliche Komplexe mit anorganischen Anionen bilden. Nur 1.25 mmol/L liegen als freie Form vor und sind somit aktiv (30).

Rund 300 mg Kalzium werden täglich über den Darm resorbiert – zum einen über einen Vitamin-D-abhängigen aktiven Transportmechanismus im Duodenum und zum anderen über Diffusion im gesamten Dünndarm. Ein Teil wird über den Darm wieder ausgeschieden, der Rest über die Niere glomerulär filtriert und zu 98% wieder reabsorbiert. Kalzium spielt bei vielen Stoffwechselprozessen eine entscheidende Rolle, unter anderem im Skelettaufbau, bei Kontraktionen von Herz-, Skelett- und glatter Muskulatur, der Blutgerinnung und der Exozytose (21, 30).

Phosphat

Unser Körper speichert etwa 700 g Phosphat, wovon zirka 85% im Knochen vorliegen, 1% in der Extrazellulärflüssigkeit und der Rest intrazellulär. Die Plasmakonzentration beträgt 1-2 mmol/L. Phosphat spielt wie Kalzium eine entscheidende Rolle im Knochenaufbau (21). Es ist auch Bestandteil des Adenosintriphosphats (ATP), das einen wesentlichen Bestandteil des Energiehaushalts darstellt. Die energiereiche Säureanhydridbindung zwischen zwei Phosphaten dient als Energieüberträger zum Beispiel für die Muskelkontraktion. Bei der Abspaltung der letzten Phosphatgruppe wird die in dieser Bindung gespeicherte potentielle Energie des ATP-Moleküls als kinetische Energie frei, die die Muskelzelle nutzen kann (21, 31).

Regulierende Hormone im Kalzium-/Phosphathaushalt: Überblick

Parathormon (PTH), Calcitriol (aktives Vitamin D3), Calcitonin und Fibroblast Growth Factor (FGF) 23 sind an der Regulation des Kalzium-/Phosphathaushalts beteiligt (5, 30).

Jedes Hormon übernimmt spezifische Aufgaben. *Parathormon* hat eine Halbwertszeit von wenigen Minuten und ist dafür verantwortlich, eine akute Hypokalzämie zu verhindern. Bei niedrigem Plasmakalziumspiegel wird es aus der Nebenschilddrüse ausgeschüttet und führt am Knochen zur Mobilisierung der kristallinen Strukturen und somit zur Kalziumfreisetzung. Außerdem hemmt es in der Niere die Resorption von Phosphat, was zu einer vermehrten renalen Ausscheidung führt, und steigert die renale Rückresorption von Kalzium.

Vitamin D übt vor allem eine Wirkung auf die Kalzium- und Phosphatresorption im Darm aus. Nachdem es an einen spezifischen intrazellulären Rezeptor gebunden hat, öffnet es Kalziumkanäle, die in der intestinalen Bürstensaummembran liegen – es kommt zum Kalziumeinstrom in die Zelle. Über einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiport werden die Kalziumionen ins Blut transportiert. Durch die erhöhte Plasmakonzentration wird die PTH-Sekretion gehemmt. Weiters stimuliert Vitamin D die renale Reabsorption.

Calcitonin ist beim Menschen nur von untergeordneter Bedeutung und muss auch nach totaler Thyreoidektomie nicht ersetzt werden. Es wird bei einem zu hohen Kalziumplasmaspiegel aus der Schilddrüse freigesetzt. Es ist als Gegenspieler von PTH dafür verantwortlich, dass Kalzium in den Knochen eingelagert wird. In der Niere jedoch führt es genauso wie PTH zu einer verstärkten Phosphatausscheidung und einer vermehrten Kalziumresorption (3, 30).

2.3.5.2 Vitamin D und der Darm

Vitamin D ist im Darm für die Aufnahme von Kalzium und Phosphat verantwortlich. Ohne Vitamin D könnten nur etwa 10-15% des Kalziums und rund 60% des Phosphats absorbiert werden. Durch die Interaktion zwischen $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ und dem Vitamin D-Rezeptor (VDR) wird die Aufnahme auf 30-40% beziehungsweise 80% gesteigert (32).

Nachdem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ an spezifische, intrazelluläre Rezeptoren gebunden hat, kommt es zur Öffnung der Kalzium-Kanäle transient receptor potential vanilloid 6

und transient receptor potential vanilloid 5. Die einströmenden Kalzium-Ionen binden sofort an spezifische kalzium-bindende Proteine – sogenannte Calbindine – und werden über einen Na⁺/Ca²⁺-Antiporter und eine Ca²⁺-ATPase ins Blut transportiert (1, 30). (**Abbildung 3**)

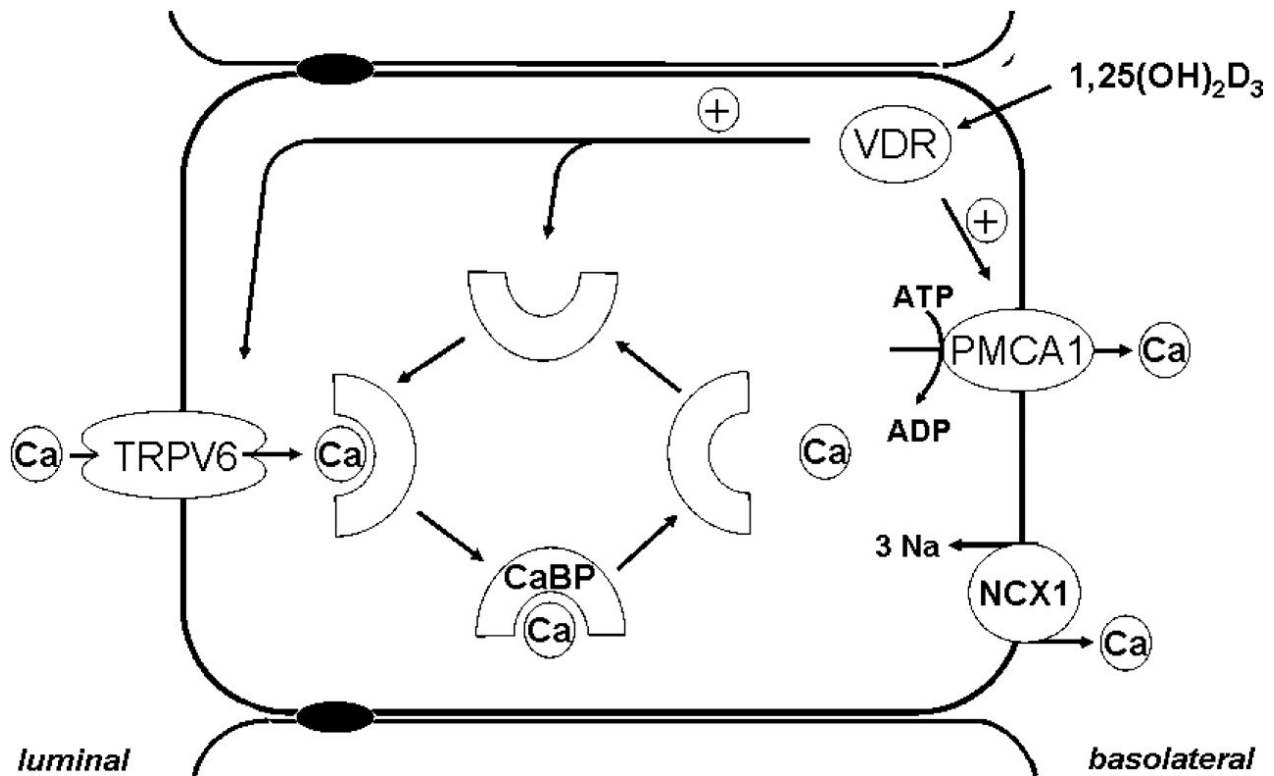


Abbildung 3: Regulation des epithelialen Kalzium-Transports, mit freundlicher Genehmigung von Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005 Jul;289(1):F8-28.

2.3.5.3 Vitamin D und der Knochenstoffwechsel

Der Knochen befindet sich in einem lebenslangen Umbau. Dieses Remodelling erfolgt über zwei verschiedene Zelltypen des Knochengewebes: **Osteoblasten** übernehmen den Aufbau des Knochens, **Osteoklasten** sind für den Abbau der Matrix verantwortlich. Für einen gesunden Knochen ist also ein Gleichgewicht beider Zelltypen von großer Bedeutung. Allerdings spielen auch weitere Faktoren eine Rolle im Knochenstoffwechsel. Nährstoffe, Hormone, Medikamente sowie genetische Faktoren nehmen Einfluss auf die Regulation des Knochenstoffwechsels (2).

25(OH)D spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung der physiologischen Skelettfunktion. Die Knochendichte korreliert direkt mit der Se-

rumkonzentration von 25(OH)D (33). Bei einem Vitamin D-Mangel kommt es zu einem signifikanten Abfall der intestinalen Kalziumabsorption, was wiederum mit einem Anstieg des PTH assoziiert ist. PTH aktiviert Osteoblasten. Dies stimuliert Preosteoklasten zur Transformation in Osteoklasten (1, 32). Die vermehrte Osteoklastenaktivität führt zu vermehrtem Knochenabbau und damit zu einer generalisierten Minderung der Knochendichte. Dies resultiert schlussendlich in einer Osteopenie beziehungsweise einer Osteoporose (25).

2.3.6 Vitamin D und Herzinsuffizienz

In den letzten Jahren wurde erkannt, dass Vitamin D nicht nur für den Knochenstoffwechsel eine wichtige Rolle spielt, sondern auch bei zahlreichen anderen Organfunktionen, unter anderem auch beim kardiovaskulären System (34, 35).

Assoziationen mit Vitamin D

Anderson et al. und Fiscella et al. haben gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen einer diagnostizierten Herzinsuffizienz und einem niedrigen 25(OH)D-Spiegel gibt. Ein Vitamin D-Mangel war ebenfalls mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert (7, 8).

Eine Studie an gesunden postmenopausalen Frauen hat ergeben, dass das kardiovaskuläre Risiko durch einen Vitamin D Mangel deutlich erhöht ist (36).

Viele Autoren betonen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem niedrigen 25(OH)D-Spiegel und zahlreichen Erkrankungen wie Hypertension, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Atherosklerose sowie endothelialer Dysfunktion zu geben scheint (37-39). Der Grund, warum ein Vitamin D-Mangel häufig mit Erkrankungen verschiedenster Organe assoziiert ist, liegt vermutlich in der weitverbreiteten Expression des Vitamin D-Rezeptors, auch in Kardiomyozyten. Von Interesse ist des Weiteren, dass im Tiermodell VDR Knockout-Mäuse häufiger eine Hypertonie mit erhöhtem Renin und kardialer Hypertrophie entwickeln (5).

Andererseits ist Vitamin D ein Faktor, der den Lebensstil widerspiegelt. Ungesunder Lebensstil ist ebenfalls ein kardiovaskulärer Risikofaktor (40). Auch eine reverse Kausalität sollte bedacht werden: Ein/e herzinsuffiziente/r PatientIn kann auch aufgrund der Immobilität, die der Krankheit zuzuschreiben ist, einen Mangel an Vitamin D aufweisen.

Mögliche Mechanismen

Warum sich ein Vitamin D-Mangel negativ auf das kardiovaskuläre System auswirkt, ist nicht eindeutig geklärt. Es gibt einige Hinweise, dass sich Vitamin D ungünstig auf inflammatorische Cytokine, den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) sowie auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) auswirkt (41, 42). Für das RAAS fungiert es als Negativ-Regulator, indem es in die Gentranskription eingreift (**Abbildung 4**). Sind 25(OH)D- bzw. 1,25(OH)₂D-Spiegel erniedrigt, fällt dieser Suppressor weg. Die Überaktivität des RAAS führt in weiterer Folge zu Hypertonie und kardialer Hypertrophie (43-46).

Als weitere Konsequenz der Aktivierung des RAAS und eines chronischen Hyperaldosteronismus kommt es zu einem sekundären Hyperparathyroidismus (47).

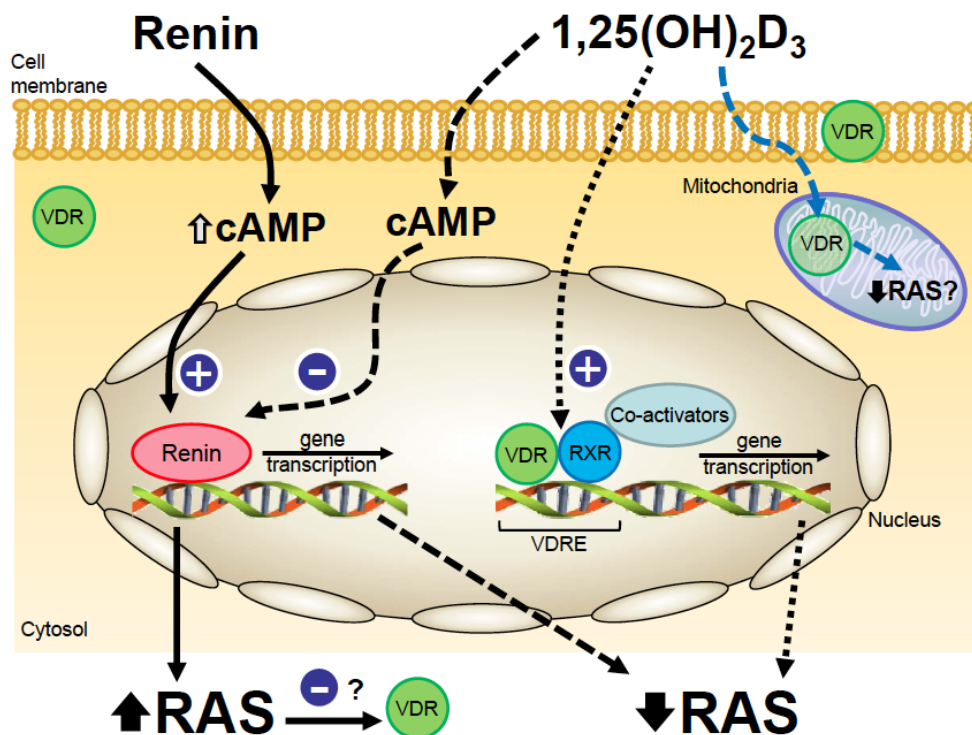


Abbildung 4: Intrazelluläre Interaktion zwischen Renin und 1,25(OH)₂D₃, mit freundlicher Genehmigung von Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficit could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin angiotensin system. Am J Physiol Cell Physiol. 2013 Jan 30.

Abbildung 5 zeigt mögliche Interaktionen zwischen PTH und Aldosteron.

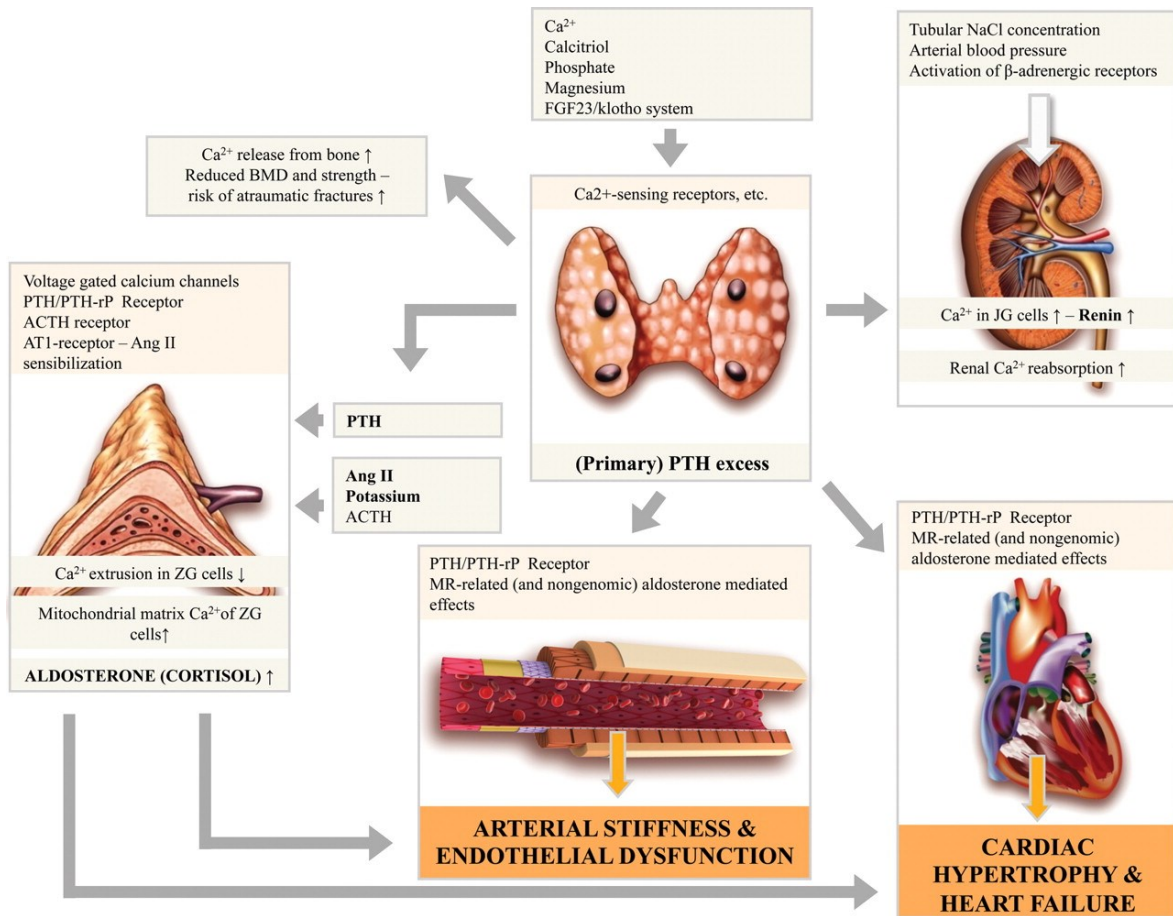


Abbildung 5: Potentielle Interaktionsmechanismen zwischen PTH und Aldosteron, mit freundlicher Genehmigung von Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Fahrleitner-Pammer A, Kienreich K, Horina JH, et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. Cardiovasc Res. 2012 Apr 1;94(1):10-9.

Der bei herzinsuffizienten PatientInnen erhöhte PTH-Spiegel ist wiederum häufig durch einen Vitamin D-Mangel verursacht. Bei einer Studie von Bozic et al. stieg das Serum-PTH in Abhängigkeit zur NYHA-Klassifikation an und führte zu einem erhöhten linksventrikulären Volumen sowie einer verdickten linksventrikulären Wand. Der erhöhte PTH-Wert in dieser Studie wirkte sich auch auf das NT-proBNP aus: Je höher das PTH im PatientInnenkollektiv, desto höher auch das NT-proBNP (48). Eine weitere Studie fand zusätzlich eine Assoziation zwischen erhöhtem Serum-PTH und endothelialer Dysfunktion, echokardiografischen Variablen einer Progression der Herzinsuffizienz sowie Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit. Eine andere Arbeit beschrieb eine signifikante Korrelation der beiden Parameter nur bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz (49, 50).

Ob PTH in Zukunft als zusätzlicher Biomarker für Herzinsuffizienz eingesetzt werden wird bzw. ein Absenken des PTH-Spiegels ein günstigeres Outcome in diesem Setting bewirkt, müssen erst weitere Studien zeigen.

Ein weiterer Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Herzen ergibt sich über das Kalzium. 1,25(OH)₂D kann über zwei verschiedene Wege auf die Kardiomyozyten wirken. Durch die Aktivität von 1,25(OH)₂D wird über spannungsabhängige Kalziumkanäle die rasche Bereitstellung von Kalzium für die kardialen Zellen gewährleistet. 1,25(OH)₂D kann den Kalziumeinstrom auch über die Adenylatzyklase und cAMP verändern (51). Im Tierversuch hat man gezeigt, dass sich 1,25(OH)₂D direkt auf die Kontraktilität der Herzmuskelzellen auswirkt, in dem es zu einer rascheren Relaxation führt, was für eine normale diastolische Funktion von großer Bedeutung ist (52).

Vitamin D-Interventionsstudien bei Herzinsuffizienz

In den letzten Jahren wurden einige Vitamin D-Interventionsstudien publiziert, die jedoch sehr heterogen bezüglich Studiendesign und Studienpopulation sind.

Schleithoff et al. untersuchten 2006 randomisiert-kontrolliert die Auswirkungen einer Vitamin D₃-Supplementierung (2000 IU über 9 Monate) bei 123 herzinsuffizienten PatientInnen auf die Überlebensrate und verschiedene biochemische Variablen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Vitamin D₃ das entzündliche Milieu in chronisch herzinsuffizienten PatientInnen reduziert und so in Zukunft als antiinflammatorisches Agens bei Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann (53). Sheehy et al. zeigten 2012, dass sich in einer randomisiert-kontrollierten Studie bei 80 Kleinkindern nach 12 Wochen Vitamin D-Gabe (1,000 IU Vitamin D₃) der Herzinsuffizienz-Score signifikant verbesserte, genauso wie die linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion, die Ejektionsfraktion und der Herzindex. Dies ging mit einer Erhöhung der Serum-25(OH)D-Werte und Interleukin (IL)-10, sowie einem Abfall von PTH, IL-6 und TNF- α einher. Die Supplementierung von Vitamin D hatte somit nicht nur einen positiven Effekt auf die Herzfunktion, sondern auch auf das antiinflammatorische System (54). Eine unkontrollierte Studie mit 14 afroamerikanischen ProbandInnen zeigte eine signifikante Reduktion des zuvor erhöhten PTH nach Verabreichung von Vitamin D. Es wurde ein 14-wöchiges Regime gewählt, bei dem 8 Wochen lang initial 50,000 IU orales Vitamin D₂ wöchentlich verabreicht wurden, gefolgt von einer Erhaltungsdosis mit 1,400 IU Vitamin D₃ pro

Tag für weitere 6 Wochen. Zusätzlich erhielten die PatientInnen 1,000 mg Calciumcarbonat täglich. Neben der Senkung des PTH war auch eine deutliche Verbesserung der Ejektionsfraktion nach 14 Wochen nachweisbar (55). Zwei weitere Studien zeigten eine signifikante Reduktion des NT-proBNP durch Vitamin D (56, 57). Die beiden unterschieden sich jedoch in der Art der Supplementierung und im Studiendesign: In der randomisiert kontrollierten Studie von Witham wurden 105 ProbandInnen 100,000 IU Vitamin D2 zum Zeitpunkt Null verabreicht, nach 10 Wochen wiederholte man die Gabe. In dieser Arbeit ergab sich allerdings weder beim 6-Minuten-Gehtest noch beim Timed-up-and-go-Test eine Verbesserung (56). Bei der zweiten, unkontrollierten Studie erhielten 100 ProbandInnen 50,000 IU orales Vitamin D3 wöchentlich für 2 Monate, gefolgt von 50,000 IU monatlich für die 2 Folgemonate. Nach Supplementierung zeigte sich nicht nur eine signifikante Reduktion des NT-proBNP sondern auch von PTH sowie CRP (C-reaktives Protein). Nach Normalisierung der 25(OH)D-Werte war sowohl eine Reduktion der NYHA-Klassifikation als auch eine Besserung beim 6-Minuten-Gehtest nachweisbar (57).

3 Material und Methoden

3.1 Studienhintergrund

Welcher 25(OH)D-Spiegel wirklich optimal ist, ist nicht eindeutig geklärt. Viele der herzinsuffizienten PatientInnen erreichen keinen suffizienten Spiegel und stellen somit eine große Gruppe von Vitamin-D-unterversorgten Personen dar. Gerade bei diesen Menschen wäre ein adäquater Vitamin D-Spiegel sinnvoll, denn es senkt nicht nur den PTH-Spiegel, sondern auch das RAAS wird supprimiert. Damit wirkt es protektiv gegen Hypertonie und kardiale Hypertrophie. Des Weiteren ist ein höherer 25(OH)D-Spiegel mit einem niedrigeren NT-proBNP assoziiert.

3.2 Studienziel

Der Zweck dieser klinischen Studie war die Überprüfung der Fragestellung, ob durch die Gabe von hochdosiertem oralem Vitamin D3 zusätzlich zur Standardtherapie bei Herzinsuffizienz eine Reduktion des NT-proBNP erreicht werden kann. Aufgrund des höchsten Evidenzgrades wurde als Methode eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie gewählt. Diese Diplomarbeit bezieht sich auf die erhobenen Baselinedaten sowie die Daten des Monats 6.

3.3 Studienablauf

Es wurden PatientInnen der Kardiomyopathie-Ambulanz (CMP-Ambulanz) des LKH Graz auf einen Vitamin-Mangel gescreent. Bei einem 25(OH)D-Wert unter 30 ng/ml wurden die PatientInnen, die Interesse an der Studie hatten, über den Ablauf aufgeklärt und mussten der Teilnahme an der Studie zustimmen. Danach wurden Blut- und Harnproben abgenommen und ein EKG geschrieben. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Randomisierung in die Gruppe „Vitamin D“ bzw. „Placebo“ mittels des online verfügbaren Programmes des Institutes für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation (www.randomizer.at). Anschließend bekamen die TeilnehmerInnen die Studienmedikation ausgehändigt. Als Ladedosis wurden den ProbandInnen 90,000 IU sofort verabreicht. Für die nachfolgenden sechs Monate nahmen sie wöchentlich je 24,000 IU ein, das entspricht 3,430 IU pro Tag.

Nach 6 Monaten wurde bei den ProbandInnen abermals Blut abgenommen und eine Harnprobe ausgewertet sowie ein EKG geschrieben. Zur Dokumentation der erhobenen Daten wurde ein Case Report Form (CRF) verwendet, welches unter anderem die Ein- und Ausschlusskriterien, biometrische Daten, Diagnosen und Medikamente der PatientInnen enthielt.

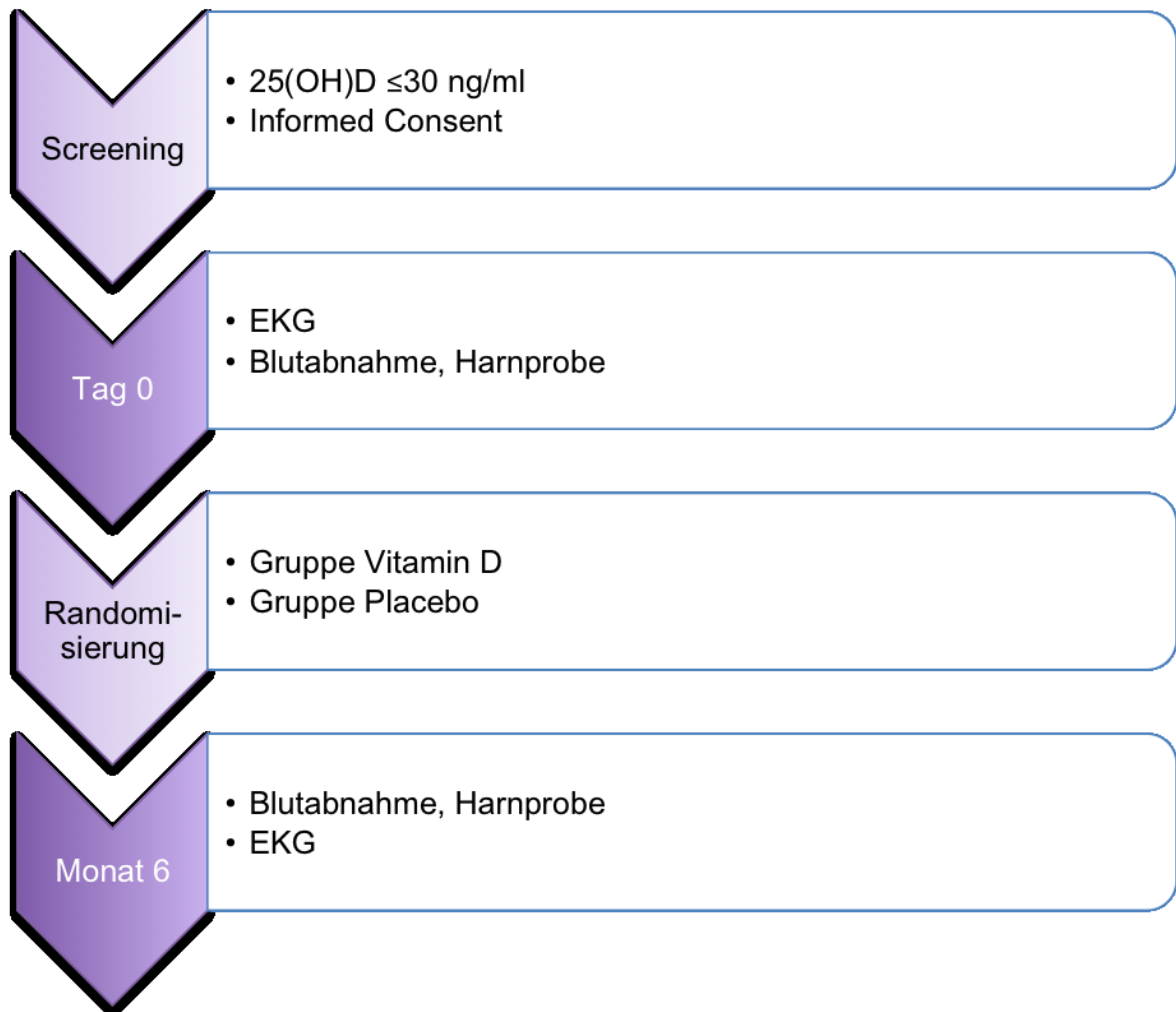


Abbildung 6: Studienablauf

3.4 Herstellung der Studienmedikation

Als Verum wurde Oleovit D3® der Firma Fresenius verwendet. Für das Placebo wurde die gleiche Trägerlösung, Erdnussöl, in der Anstaltsapotheke des LKH Graz verblindet unter Supervision der Chefothekerin abgefüllt. Nach Entetikettierung der Verumfläschchen und Verblindung wurde die Medikation mit den Studien-codes etikettiert und zu je 4 Fläschchen verpackt.

3.5 StudienteilnehmerInnen

Die StudienteilnehmerInnen waren ambulante PatientInnen beider Geschlechter der CMP-Ambulanz. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

3.5.1 Einschlusskriterien

- ≥ 45 Jahre
- Chronische Herzinsuffizienz (NYHA II-IV, Ejektionsfraktion $\leq 40\%$)
- $25(\text{OH})\text{D} \leq 30$ ng/ml
- Informed Consent

3.5.2 Ausschlusskriterien

- Hyperkalzämie (Serumkalzium total > 2.65 mmol/l oder ionisiertes Kalzium > 1.35 mmol/l)
- Bekannte granulomatöse Erkrankung (aktive Tuberkulose, Sarkoidose)
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Bekannte Nephrokalzinose, Nephro-/Urolithiasis (≤ 1 Jahr)
- Allergie gegen Cholecalciferol oder Placebo (Oleum arachidis)
- Einnahme von Magnesium, Thiaziddiuretika oder Digitoxin
- Therapiebedürftige Osteoporose

3.6 Untersuchungsmethoden

3.6.1 Blutabnahme

Eine Blutabnahme erfolgte bei allen PatientInnen zum Zeitpunkt Null und nach 6 Monaten. Ein Teil der Parameter wurde mit dem Studiencode 171 im Blocklabor ausgewertet (**Tabelle 7**). **Tabelle 8** zeigt die Laborwerte, welche im Isotopenlabor mit dem Studiencode 167 analysiert wurden.

	Li-Hep	EDTA	Serum	Na-Citrat	Harn
Na, K, Cl	x				
Ca ges, Ca frei	x				
P, Mg	x				
Krea, Harnstoff	x				
ALT, AST, GGT	x				
AP, Bili ges	x				
GE, Alb, CRP	x				
NT-proBNP, PCT	x				
Blutbild		x			
Chol, Tri			x		
HDL, LDL, VLDL			x		
PZ, APTT, Fib				x	
H-Krea, H-Ca					x

Tabelle 7: Erhobene Laborparameter mit dem Studiencode 171 im Blocklabor

	EDTA	Serum
Renin	x	
Aldosteron	x	
PTH	x	
CTX	x	
OC	x	
25-OH-Vit.D3		x
1,25-OH-Vit.D3		x
BALP, TRAP		x
TSH, FT3, FT4		x

Tabelle 8: Erhobene Laborparameter mit dem Studiencode 167 im Endokrinologie-Labor

Pro Blutabnahme wurden den PatientInnen insgesamt acht Blutröhrchen (1 kleines EDTA, 1 Citrat, 1 großes Lithium-Heparin, 1 großes Serum mit Gel; 2 große Serum mit Gel, 2 große EDTA gekühlt) sowie ein Harnröhrchen abgenommen und mit den Studiencodes in das entsprechende Labor geschickt.

3.6.2 EKG

Die EKGs der PatientInnen wurden zu den Zeitpunkten Tag 0 und Monat 6 von der kardiologischen Ambulanz übernommen. Als relevante Variablen wurden die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc), die Herzfrequenz und der Rhythmus herangezogen (**Abbildung 7**).

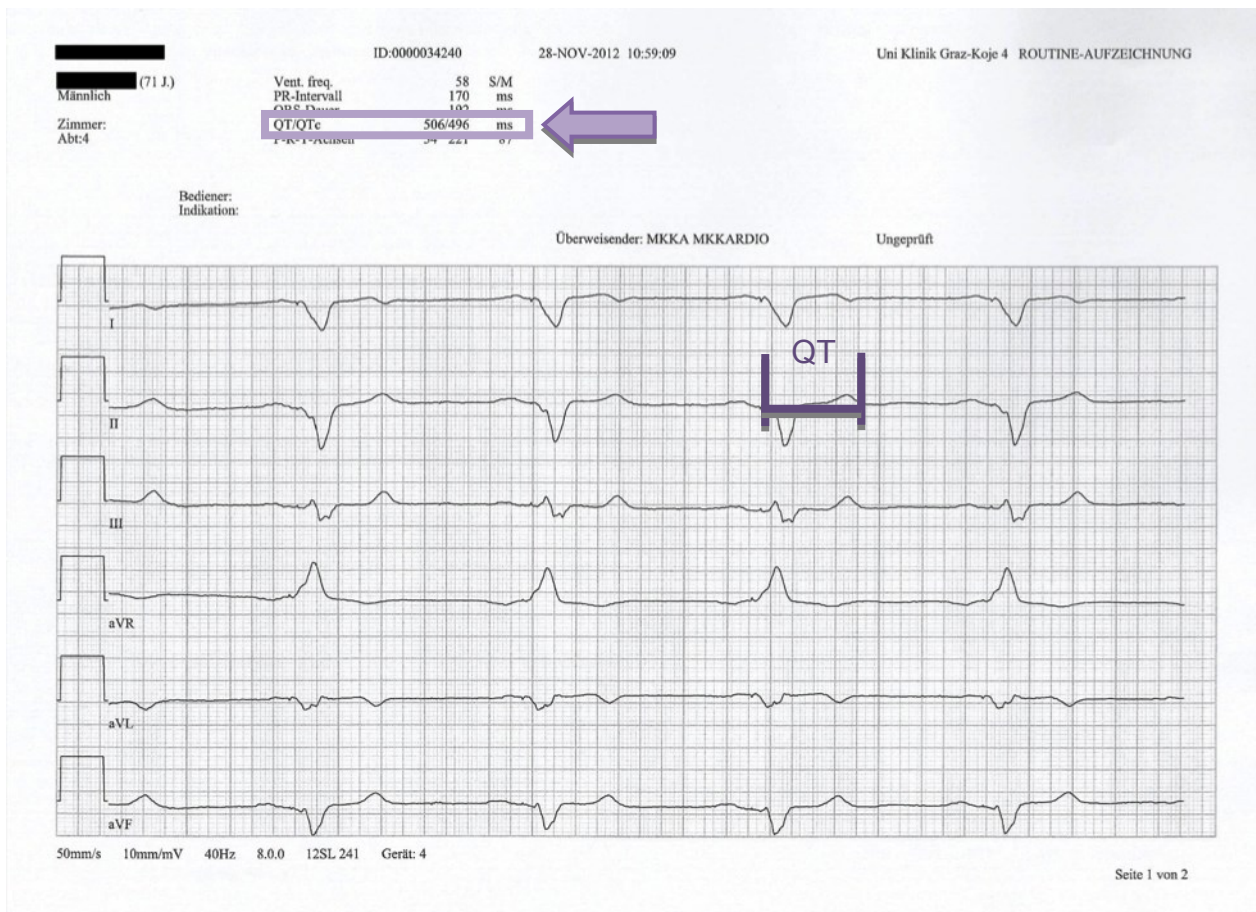


Abbildung 7: Beispiel eines ProbandInnen-EKGs

4 Resultate

4.1 Statistische Analyse

Die Auswertung der Statistik erfolgte mit MS Excel und SPSS Statistics 20.0. Es wurden Methoden der deskriptiven Statistik, Korrelationsanalysen, T-Tests bei unabhängigen und verbundenen Stichproben sowie Nichtparametrische Tests für unabhängige und verbundene Stichproben verwendet, um biochemische und klinische Baseline- sowie 6-Monats-Daten miteinander vergleichen zu können. Aufgrund der kleinen Studienpopulation werden p-Werte <0.2 als Trend interpretiert. Die Ergebnisse werden mittels Tabellen, in denen Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen im Verlauf der 6 Monate erfasst sind, gezeigt. Zur genaueren Beschreibung und Darstellung der Daten werden im Folgenden Grafiken, Diagramme und Boxplots zu Hilfe genommen.

4.2 Studienpopulation

Insgesamt wurden 29 ProbandInnen im Zeitraum April 2011 bis August 2012 in die Studie eingeschlossen, 26 männliche und 3 weibliche. In **Abbildung 8** ist deutlich zu sehen, dass im Mai am meisten ProbandInnen eingeschlossen wurden. In den Monaten Juli, September und Oktober standen keine passenden PatientInnen zur Verfügung, in erster Linie da die 25(OH)D-Werte zu hoch waren, oder die ProbandInnen andere Ausschlusskriterien erfüllten.

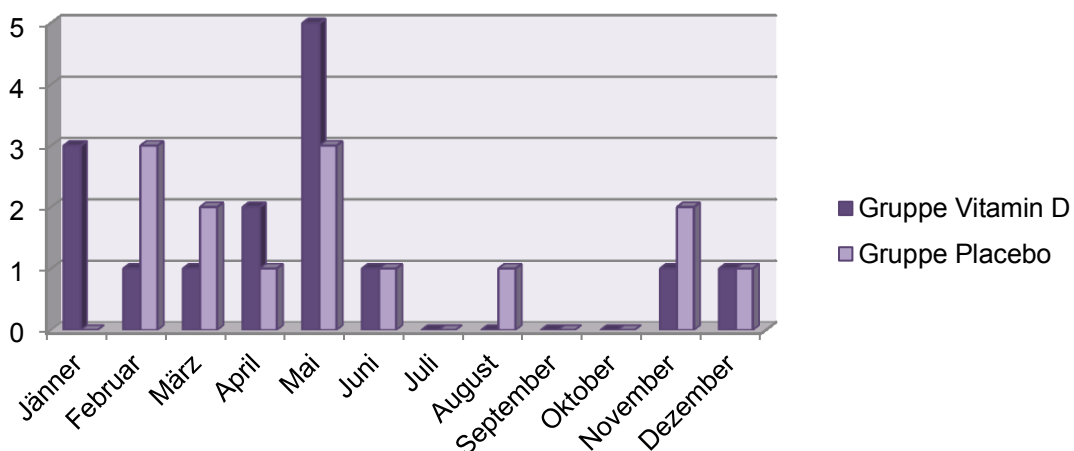


Abbildung 8: ProbandInneneinschlüsse nach Monaten

52% (n=15) erhielten das Vitamin-D3-Präparat, die restlichen 48% (n=14) das Placebo. Für die Analysen im Monat 6 standen nur 25 ProbandInnen zur Verfügung, da 4 Personen aus verschiedenen Gründen nicht zum Follow-Up kommen wollten. Von 3 dieser 25 ProbandInnen stehen jedoch zur Auswertung nicht alle Parameter zur Verfügung. Todesfälle gab es im Studienzeitraum keine.

Das Durchschnittsalter lag zum Zeitpunkt des Einschlusses bei 59.7 Jahren, mit einer Standardabweichung von 8.1 Jahren.

In **Abbildung 9** wird deutlich, dass als Hauptursache für die chronische Herzinsuffizienz in der untersuchten Gruppe eine dilatative Kardiomyopathie vorliegt.

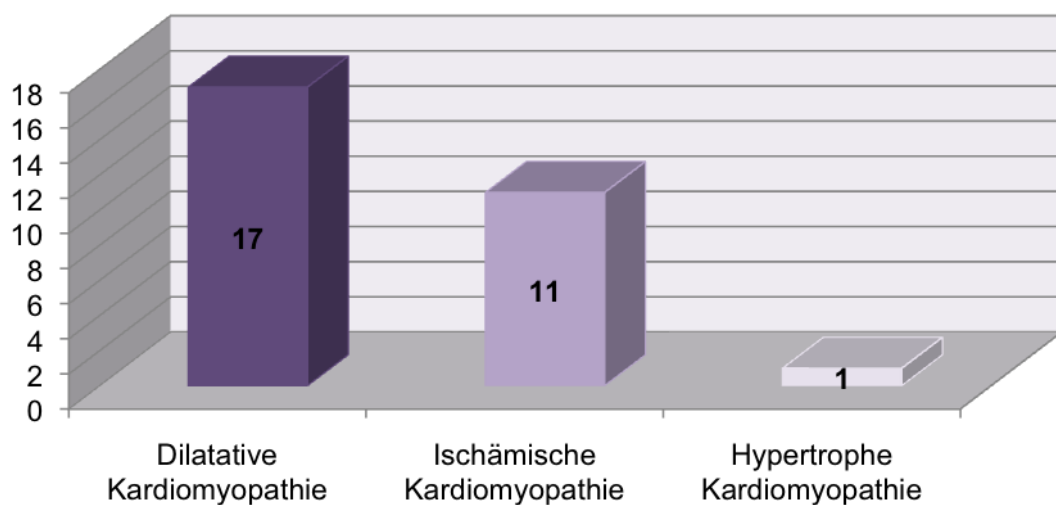


Abbildung 9: Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz in der Studienpopulation

Abbildung 10 zeigt, dass von 29 ProbandInnen 6 einen ICD (implantierbarer Cardioverter/Defibrillator) implantiert haben und 6 einen ICD/CRT (cardiac resynchronisation therapy). Die restlichen 17 tragen keines der beiden Schrittmachersysteme.

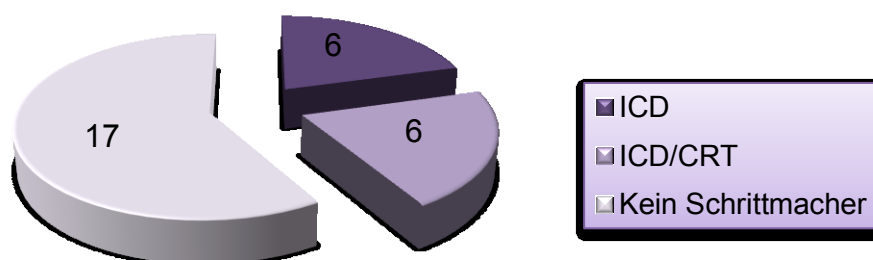


Abbildung 10: ICD- und ICD/CRT-Implantationen in der Studienpopulation

In der EKG-Analyse zeigte sich bei 12 der untersuchten ProbandInnen ein Sinusrhythmus. Bei 5 PatientInnen der Studienpopulation wurde eine Vorhofflimmerarrhythmie festgestellt und bei 10 PatientInnen gab der Schrittmacher den Rhythmus vor. (**Abbildung 11**)

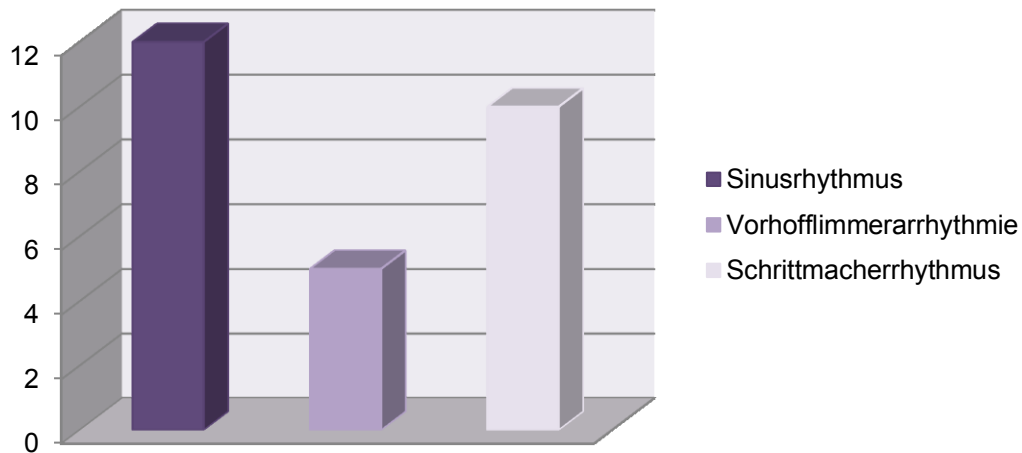


Abbildung 11: Rhythmusanalyse

Weiters ergab sich aus dem EKG ein QTc-Mittelwert von 452 ± 40 ms an Tag 0. **Abbildung 12** zeigt, dass es zwischen 25(OH)D und QTc eine negative nicht signifikante Korrelation gibt ($p=0.14$).

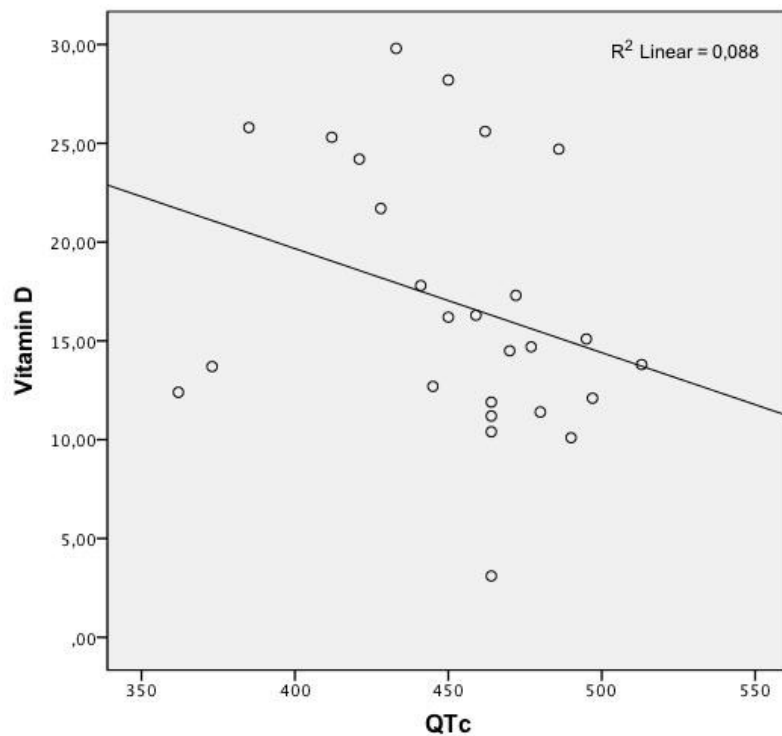


Abbildung 12: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen Vitamin D und QTc

4.3 Vitamin D-Verlauf

Der durchschnittliche 25(OH)D-Wert bei Studieneinschluss lag bei 16.9 ± 6.9 ng/ml, mit einem Minimalwert von 4.8 ng/ml und einem Maximum von 29.8 ng/ml. Der Median lag bei 14.9 ng/ml.

Tabelle 9 zeigt jeweils die Median- und Mittelwerte von Tag 0 und Monat 6 in Bezug auf die 25(OH)D-Werte geteilt für beide Gruppen.

25(OH)D ng/ml, Normal >30ng/ml				
	Gruppe Vitamin D		Gruppe Placebo	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Median	16.0	54.5	16.7	31.0
Minimum	4.8	19.3	11.0	11.7
Maximum	29.8	72.7	25.8	47.5
Mittelwert \pm	16.0	48.4	18.1	29.8
Standardabweichung	± 8.8	± 17.3	± 5.0	± 12.9

Tabelle 9: 25(OH)D-Werte an Tag 0 und Monat 6 für beide Gruppen

Die Analyse der 1,25(OH)₂D-Werte ergab folgende Ergebnisse (**Tabelle 10**).

1,25(OH) ₂ D pmol/l, Normal 39-193 pmol/l				
	Gruppe Vitamin D		Gruppe Placebo	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Median	54.5	109.5	81.0	96.5
Minimum	23.0	62.0	25.0	46.0
Maximum	142.0	245.0	136.0	267.0
Mittelwert \pm	68.3	116.3	83.1	112.2
Standardabweichung	± 39.1	± 60.4	± 34.3	± 67.5

Tabelle 10: 1,25(OH)₂D-Werte an Tag 0 und Monat 6 für beide Gruppen

25(OH)D stieg in beiden Gruppen signifikant an, bei 1,25(OH)2D kam es ebenfalls zu einer Erhöhung, allerdings nicht signifikant (**Tabelle 11**).

	Gruppe Vitamin D	Gruppe Placebo
25(OH)D	p<0.001	p=0.02
1,25(OH)2D	p=0.09	p=0.28

Tabelle 11: p-Werte bezüglich der Veränderung von 25(OH)D und 1,25(OH)2D

Zur detaillierten Analyse wurden beide Gruppen nach Einschlusssaison in eine Sommer- (Mai bis Oktober) bzw. Wintergruppe (November bis April) geteilt. In **Tabelle 12** sind Mittelwerte und die jeweilige Standardabweichung ersichtlich.

25(OH)D ng/ml, Normal >30ng/ml				
Gruppe Vitamin D				
	Sommergruppe (n=5)		Wintergruppe (n=6)	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Mittelwert ±	18.7	45.3	15.2	50.9
Standardabweichung	±8.6	±20.9	±7.7	±15.3
Gruppe Placebo				
	Sommergruppe (n=4)		Wintergruppe (n=7)	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Mittelwert ±	18.0	20.0	17.0	32.3
Standardabweichung	±7.9	±9.7	±4.5	±11.4

Tabelle 12: Mittelwerte für 25(OH)D bezogen auf Sommer- und Wintergruppe

Tabelle 13 veranschaulicht die p-Werte bezüglich der Veränderung für die jeweilige Sommer- und Wintergruppe. Es ist deutlich zu erkennen, dass beide Wintergruppen eine hochsignifikante Änderung zeigen.

	Gruppe Vitamin D	Gruppe Placebo
Sommergruppe	p=0.06	p=0.97
Wintergruppe	p=0.006	p=0.003

Tabelle 13: p-Werte bezogen auf den Verlauf der 25(OH)D-Werte für Sommer- und Wintergruppen

Die beiden Boxplotdiagramme (**Abbildung 13** und **14**) stellen die Veränderung von 25(OH)D sowie 1,25(OH)2D nach 6 Monaten dar. Für beide Parameter wurde auch ein T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Dieser ergab für 25(OH)D nach 6 Monaten $p=0.01$ und für 1,25(OH)2D $p=0.86$. Demnach gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen nach 6 Monaten bei 25(OH)D, nicht aber 1,25(OH)2D.

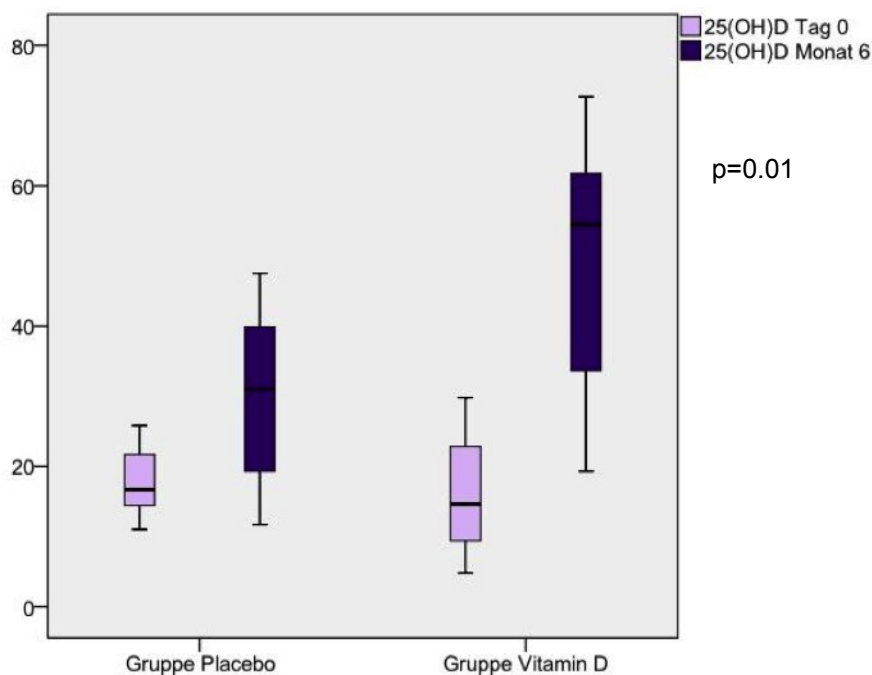


Abbildung 13: Boxplot-Diagramm 25(OH)D an Tag 0 und Monat 6 für beide Gruppen

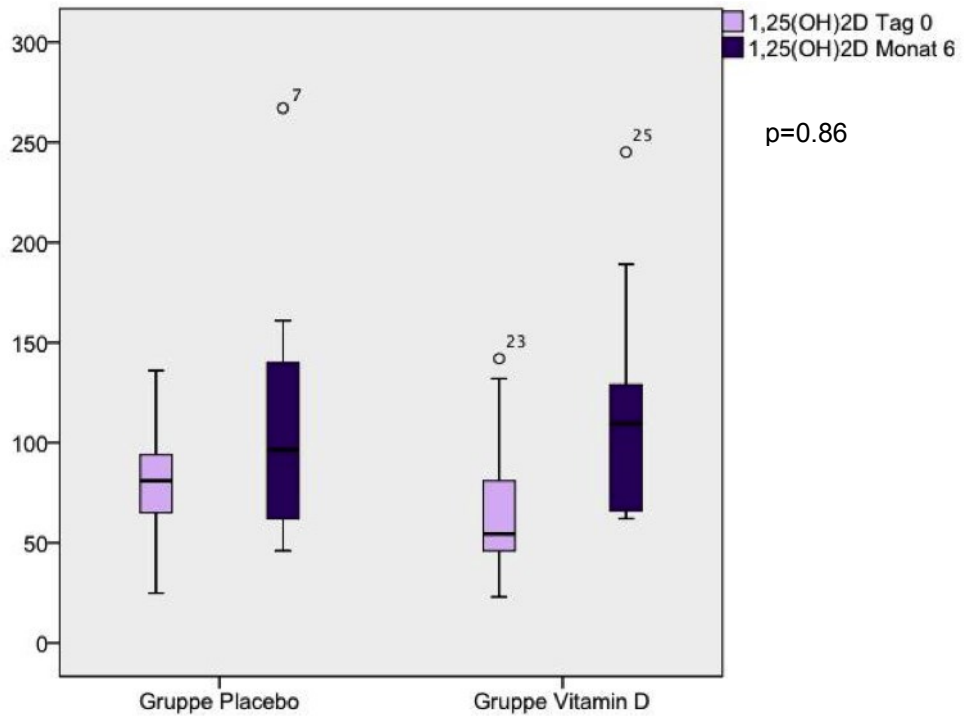


Abbildung 14: Boxplot-Diagramm 1,25(OH)2D an Tag 0 und Monat 6 für beide Gruppen

Nach 6 Monaten hatten 68% der gesamten Studienpopulation einen 25(OH)D-Spiegel von über 30ng/ml. 32% hatten immer noch eine Vitamin D Insuffizienz.

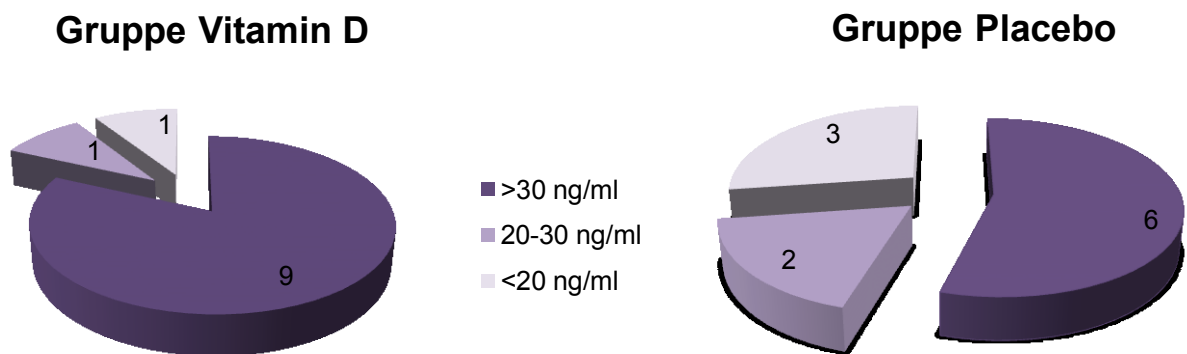


Abbildung 15: Kreisdiagramme zur Darstellung der 25(OH)D-Werte nach 6 Monaten

4.4 NT-proBNP

Der Median des NT-proBNP-Wertes lag zum Zeitpunkt Null bei 1,235 pg/ml, mit einem Minimum von 26 pg/ml und einem Maximum von 7,419 pg/ml.

In **Tabelle 14** ist der Verlauf von NT-proBNP zu sehen. Bei beiden Gruppen kam es zu einer Reduktion, allerdings war diese nur in der Gruppe Placebo signifikant mit $p=0.02$. Für die Gruppe Vitamin D ergab sich keine Signifikanz ($p=0.33$).

NT-proBNP in pg/ml, Normal 7-160 pg/ml				
	Gruppe Vitamin D		Gruppe Placebo	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Median	1,077	745	1,278	626
Minimum	26	70	55	73
Maximum	4,079	4,165	7,419	4,395
Mittelwert ± Standardabweichung	1,479 ±1,304	1,204 ±1,347	1,952 ±2,265	1,253 ±1,453

Tabelle 14: NT-proBNP im Verlauf für beide Gruppen

Die Kernfrage der Studie ist, ob sich das NT-proBNP nach 6 Monaten in der Gruppe Vitamin D signifikant von der Kontrollgruppe unterscheidet. Diese Frage wurde mittels eines nichtparametrischen Tests für unabhängige Stichproben beantwortet. Zwischen den beiden Gruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p=0.93$). (**Abbildung 16**)

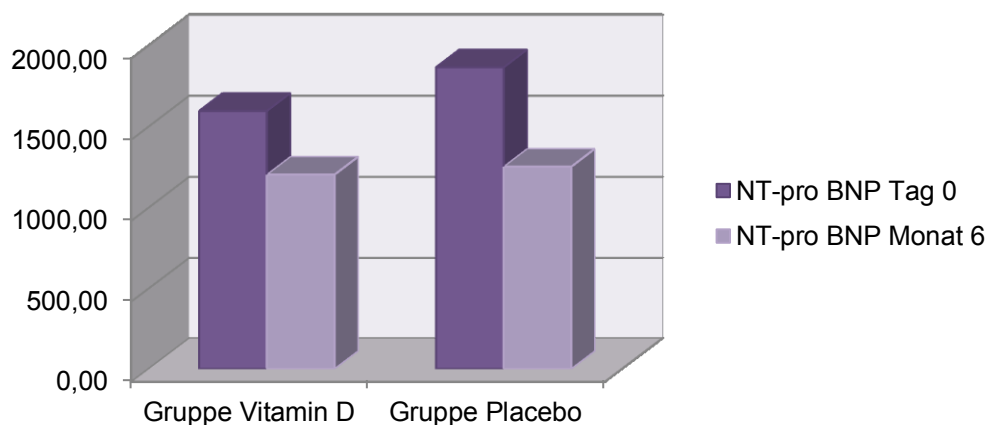


Abbildung 16: NT-proBNP an Tag 0 und Monat 6

Abbildung 17 und **18** zeigen Streudiagramme zu den Korrelationsanalysen zwischen NT-proBNP und 25(OH)D an Tag 0 und Monat 6. Für beide Analysen ergibt sich keine signifikante Korrelation.

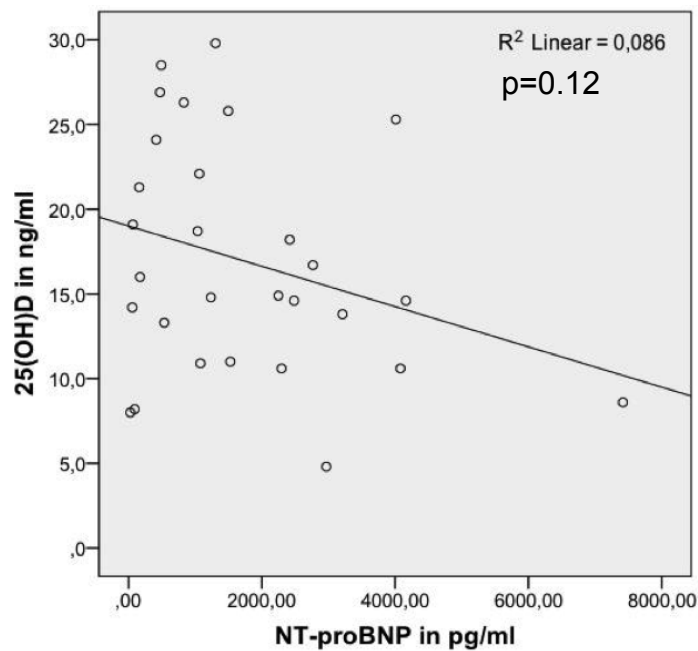


Abbildung 17: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen 25(OH)D und NT-proBNP an Tag 0

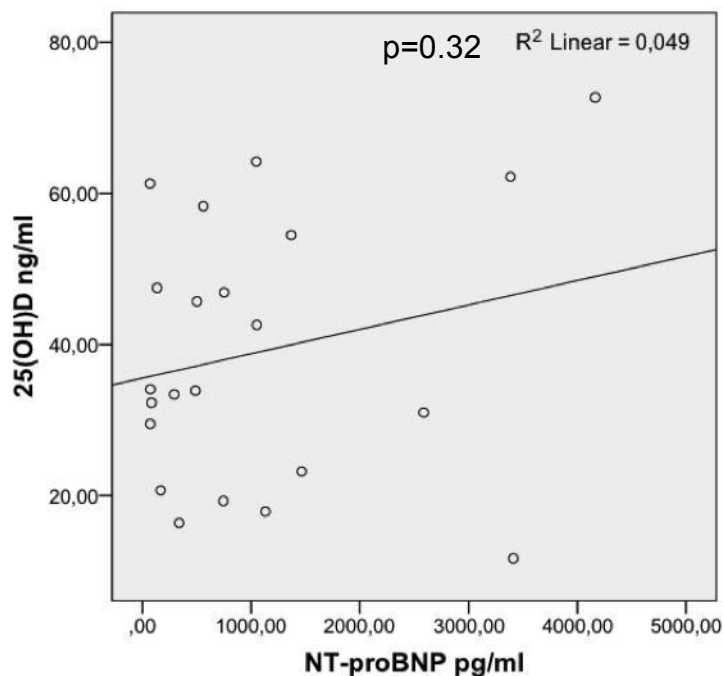


Abbildung 18: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen 25(OH)D und NT-proBNP zum Zeitpunkt Monat 6

4.5 Renin und Aldosteron

In den **Tabellen 15** und **16** ist jeweils der Verlauf von Renin und Aldosteron dargestellt.

Renin in $\mu\text{U/ml}$, Normal 5.4-29.0 $\mu\text{U/ml}$				
	Gruppe Vitamin D		Gruppe Placebo	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Median	133.6	131.4	166.7	218.3
Minimum	23.5	17.0	7.4	19
Maximum	2,364	8,039	22,032	4,087
Mittelwert \pm Standardabweichung	364.0 ± 613.8	1,126 $\pm 2,611$	2,559 $\pm 6,579$	641.3 $\pm 1,219$

Tabelle 15: Renin-Werte im Verlauf für beide Gruppen

Aldosteron in ng/dl , Normal 2.0-15.0 ng/dl				
	Gruppe Vitamin D		Gruppe Placebo	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Median	16.0	16.7	22.0	30.7
Minimum	7.0	3.7	11.0	11.7
Maximum	38.0	27.9	57.0	60.7
Mittelwert \pm Standardabweichung	18.7 ± 9.7	16.5 ± 8.3	25.8 ± 13.8	34.8 ± 15.8

Tabelle 16: Aldosteron-Werte im Verlauf für beide Gruppen

Beim durchgeführten Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben ergab sich für Renin $p=0.81$ für die Werte nach 6 Monaten, was keiner Signifikanz zwischen den beiden Gruppen entspricht. Für Aldosteron kam der T-Test für unabhängige Stichproben zum Einsatz. Das Resultat hierbei war $p=0.01$, was einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bedeutet.

In **Tabelle 17** ist der ARQ (Aldosteron-Renin-Quotient) im Verlauf für beide Gruppen dargestellt. Zwischen den Gruppen ergab sich keine Signifikanz ($p=0.15$).

ARQ in $\mu\text{U}/\text{ng}/\text{dl}/\text{ml}$, Normal bis $3.6 \mu\text{U}/\text{ng}/\text{dl}/\text{ml}$				
	Gruppe Vitamin D		Gruppe Placebo	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Median	0.14	0.10	0.10	0.15
Minimum	0.02	0.003	0.001	0.01
Maximum	0.57	0.85	2.99	2.05
Mittelwert \pm Standardabweichung	0.20 ± 0.17	0.18 ± 0.26	0.53 ± 0.91	0.41 ± 0.62

Tabelle 17: Aldosteron-Renin-Quotient für beide Gruppen im Verlauf

Tabelle 18 zeigt die p-Werte für Renin, Aldosteron und ARQ in Bezug auf die Veränderung im Verlauf der 6 Monate. Bei keinem der Parameter zeigte sich eine signifikante Änderung.

	Gruppe Vitamin D	Gruppe Placebo
Renin	$p=0.09$	$p=0.59$
Aldosteron	$p=0.56$	$p=0.10$
ARQ	$p=0.33$	$p=0.86$

Tabelle 18: p-Werte bezüglich der Veränderung von Renin, Aldosteron und ARQ

Des Weiteren führten wir eine Korrelationsanalyse für beide Laborparameter durch. **Abbildung 19** zeigt ein Streudiagramm für 25(OH)D und Renin. Hier ergibt sich eine nicht signifikante positive Korrelation mit $p=0.08$.

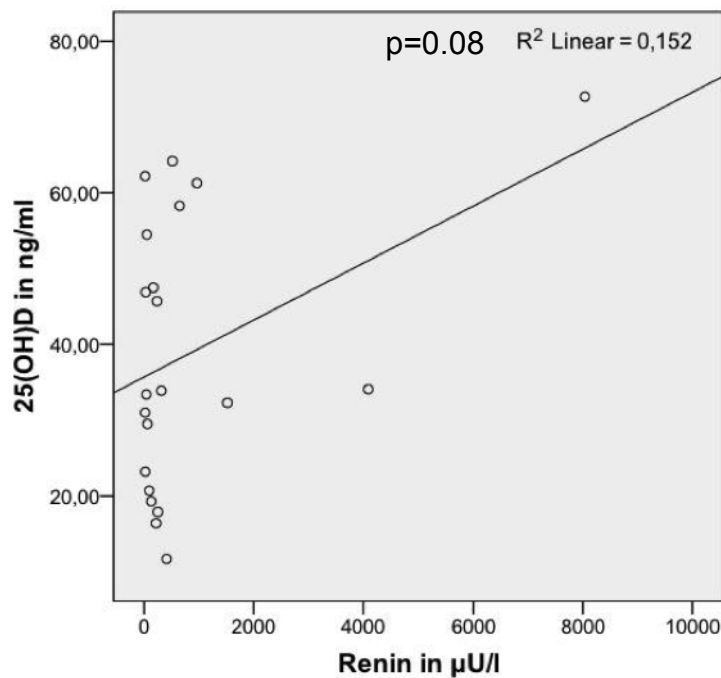


Abbildung 19: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen 25(OH)D und Renin nach 6 Monaten

Bei der Analyse für 25(OH)D und Aldosteron zeigt sich keine Korrelation ($p=0.32$) wie in **Abbildung 20** zu sehen.

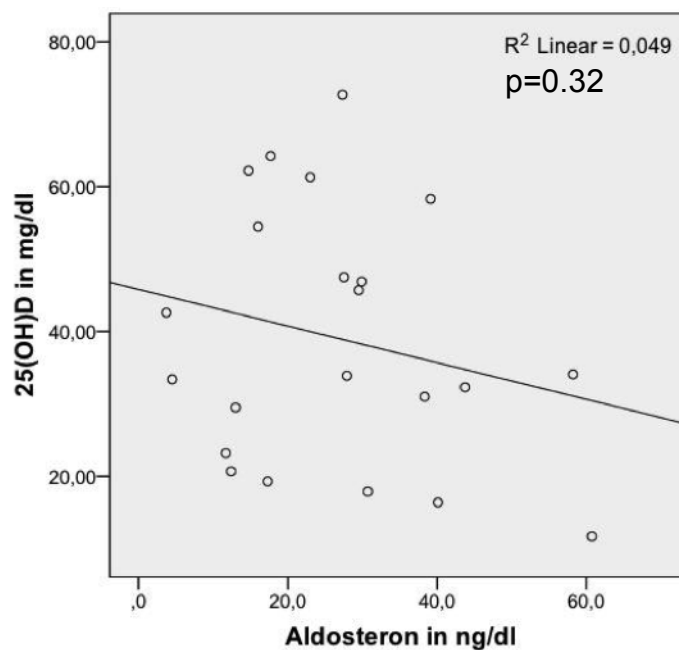


Abbildung 20: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen 25(OH)D und Aldosteron nach 6 Monaten

4.6 Parathormon

Tabelle 19 zeigt die Median- und Mittelwerte für PTH an Tag 0 und nach 6 Monaten für beide Gruppen. Bei der Kontrolluntersuchung ist in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Änderung nachweisbar (Gruppe Vitamin D $p=0.20$; Gruppe Placebo $p=0.18$). Auch zwischen den Gruppen ergab sich im T-Test für unabhängige Stichproben keine Signifikanz ($p=0.89$).

PTH in pg/ml, Normal 14-66 pg/ml				
	Gruppe Vitamin D		Gruppe Placebo	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Median	59.0	56.1	42.0	50.0
Minimum	28.0	25.2	27.0	30.9
Maximum	214.0	118.7	98.0	136.8
Mittelwert ± Standardabweichung	79.1 ±55.5	56.1 ±27.2	48.3 ±19.6	62.1 ±32.5

Tabelle 19: PTH-Werte im Verlauf der 6 Monate für beide Gruppen

Bei der Korrelationsanalyse zwischen 25(OH)D und PTH zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zum Zeitpunkt 0 ($p=0.03$). (**Abbildung 21**)

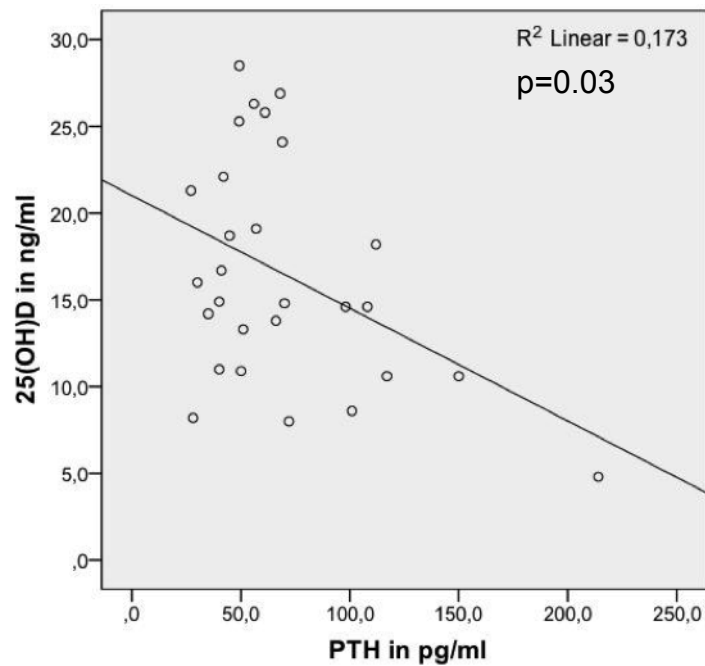


Abbildung 21: Darstellung der Korrelation zwischen 25(OH)D und PTH an Tag 0

Nach 6 Monaten ergab sich weder für die Gruppe Vitamin D noch für die Kontrollgruppe eine Signifikanz. (**Abbildung 22**).

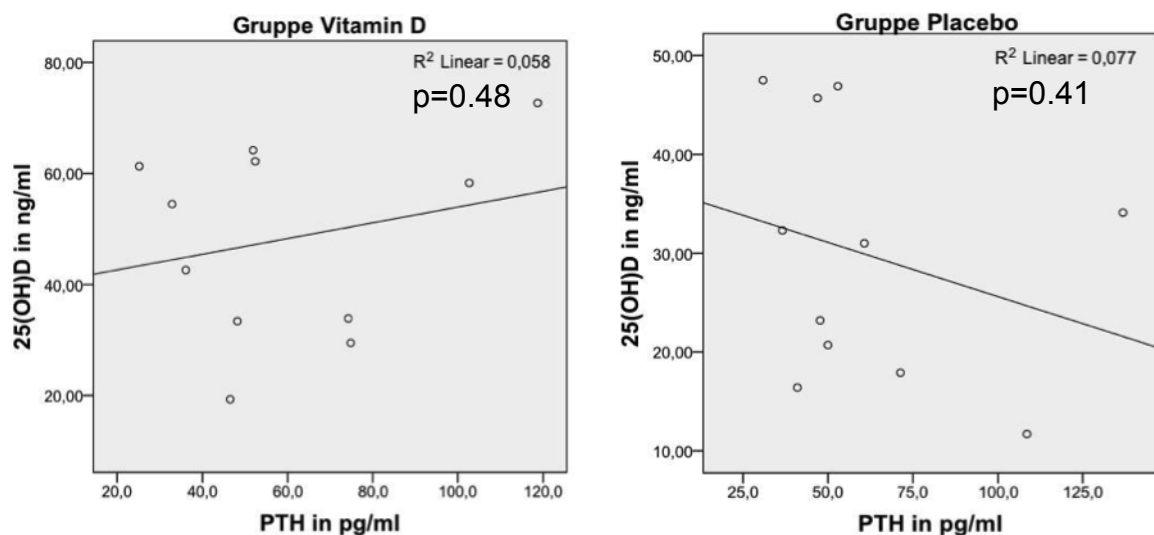


Abbildung 22: Korrelationsdarstellung zwischen 25(OH)D und PTH nach 6 Monaten

Des Weiteren analysierten wir den Zusammenhang zwischen PTH und NT-proBNP. Bei den Baselinedaten fand sich eine signifikant positive Korrelation mit $p=0.009$. (**Abbildung 23**)

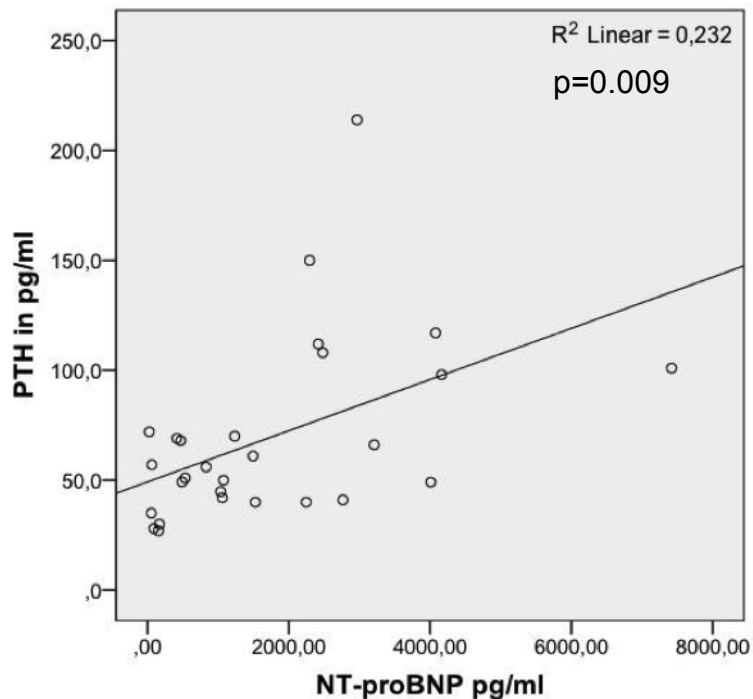


Abbildung 23: Darstellung der Korrelation zwischen PTH und NT-proBNP an Tag 0

Nach 6 Monaten zeigten sich die in **Abbildung 24** ersichtlichen Resultate.

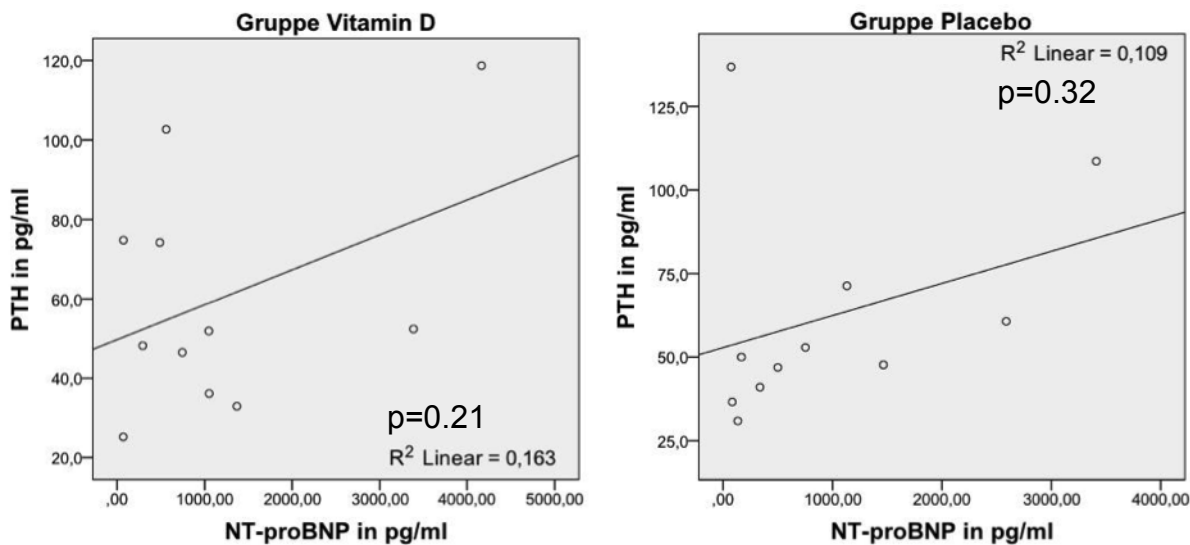


Abbildung 24: Darstellung der Korrelation zwischen PTH und NT-proBNP nach 6 Monaten

Aufgrund des von Studien beschriebenen Zusammenhangs zwischen RAAS und PTH analysierten wir auch die Korrelation zwischen PTH und Renin bzw. Aldosteron. Es zeigte sich für beide Analysen eine signifikant positive Korrelation zum Zeitpunkt Null. (**Abbildungen 25 und 26**)

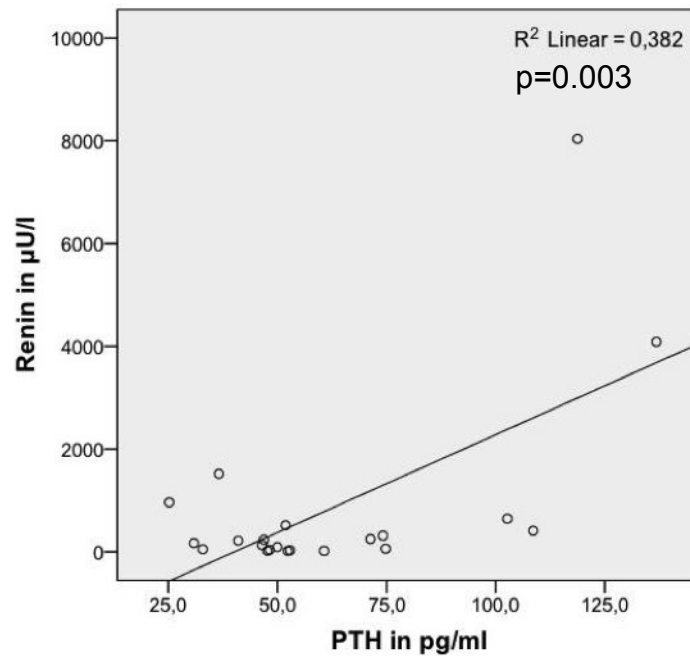


Abbildung 25: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PTH und Renin

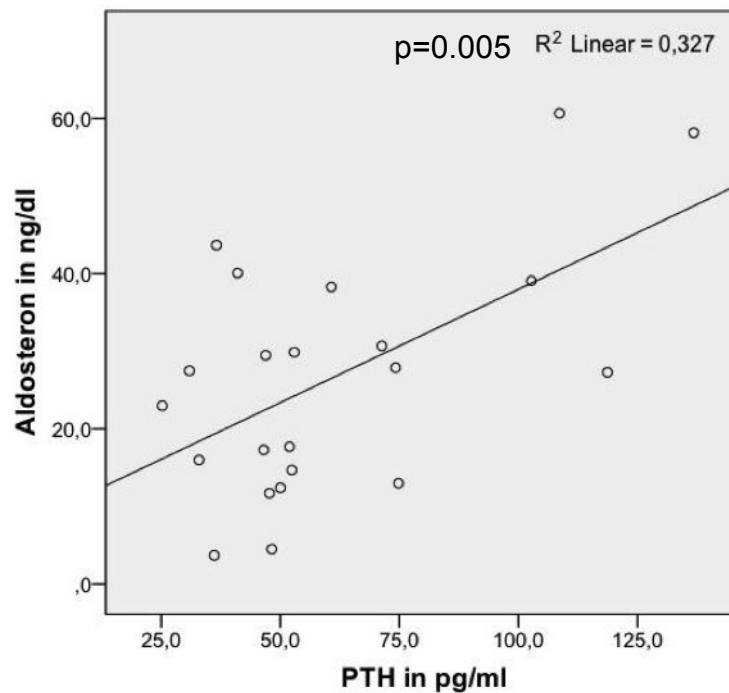


Abbildung 26: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PTH und Aldosteron

4.7 Nierenparameter

Bezüglich der Nierenwerte wurden das Kreatinin sowie die mittels MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) berechnete Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) analysiert. Die **Tabellen 20** und **21** zeigen die Werte für beide Parameter im Vergleich.

Gruppe Vitamin D				
	Kreatinin in mg/dl Normal 0.70-1.20 mg/dl		GFR nach MDRD Normal 80-140 ml/min/1.73m ²	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Median	1.10	1.07	74	73
Minimum	0.81	0.80	42	42
Maximum	1.75	1.68	106	108
Mittelwert ± Standardabweichung	1.13 ±0.25	1.17 ±0.28	72 ±17	70 ±19

Tabelle 20: Kreatinin und GFR an Tag 0 und Monat 6 in der Gruppe Vitamin D

Gruppe Placebo				
	Kreatinin in mg/dl Normal 0.70-1.20 mg/dl		GFR nach MDRD Normal 80-140 ml/min/1.73m ²	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Median	1.00	1.22	77	65
Minimum	0.79	0.81	37	40
Maximum	1.96	1.81	102	104
Mittelwert ± Standardabweichung	1.17 ±0.37	1.21 ±0.29	73 ±20	68 ±19

Tabelle 21: Kreatinin und GFR an Tag 0 und Monat 6 in der Gruppe Placebo

Bei beiden Gruppen ist keine signifikante Veränderung von Kreatinin bzw. der GFR nachweisbar. (**Tabelle 22**)

	Gruppe Vitamin D	Gruppe Placebo
Kreatinin	p=0.52	p=0.37
GFR	p=0.53	p=0.13

Tabelle 22: p-Werte bezüglich der Veränderung von Kreatinin und GFR

Zwischen den Gruppen ist nach 6 Monaten kein Unterschied zu erkennen. (Kreatinin p=0.70, GFR p=0.76)

In **Tabelle 23** ist die Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz laut National Kidney Foundation sowie die jeweilige Anzahl der ProbandInnen dargestellt.

Stadium	Beschreibung	GFR	Anzahl der ProbandInnen Zeitpunkt 0 (n=29)	Anzahl der ProbandInnen Monat 6 (n=24)
1	Normale GFR	≥ 90	4 (14%)	3 (13%)
2	Nierenschaden mit leichter Abnahme der GFR	60-89	18 (62%)	13 (54%)
3	Mäßige Abnahme der GFR	30-59	7 (24%)	8 (33%)
4	Starke Abnahme der GFR	15-29	0	0
5	Nierenversagen	<15	0	0

Tabelle 23: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz laut National Kidney Foundation sowie Anzahl der ProbandInnen

4.8 Calcium und Phosphat

Tabelle 24 zeigt die Mittelwerte für Calcium, freies Calcium und Harncalcium im Verlauf für beide Gruppen.

		Gruppe Vitamin D		Gruppe Placebo	
Normal		Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Calcium in mmol/l	2.20-2.65	2.49	2.42	2.42	2.46
Freies Calcium in mmol/l	1.15-1.35	1.18	1.13	1.18	1.14
Harn-Calcium in mmol/l	<0.6	1.43	1.15	1.00	1.22

Tabelle 24: Verlauf von Calcium, freiem Calcium und Harn-Calcium

Bezüglich der Veränderung über die 6 Monate zeigte sich nur bei freiem Calcium in der Gruppe Placebo eine Signifikanz (**Tabelle 25**).

	Gruppe Vitamin D	Gruppe Placebo
Calcium	p=0.08	p=0.21
Freies Calcium	p=0.16	p=0.006
Harn-Calcium	p=0.41	p=0.46
Phosphat	p=0.43	p=0.30

Tabelle 25: p-Werte bezüglich der Veränderung von Calcium, freiem Calcium, Harncalcium und Phosphat

In den **Tabellen 26** und **27** sind die Werte für Calcium sowie für Phosphat im Detail dargestellt.

Gruppe Vitamin D				
	Calcium in mmol/l Normal 2.20-2.65 mmol/l		Phosphat in mmol/l Normal 0.84-1.45 mmol/l	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Median	2.46	2.47	1.06	1.01
Minimum	2.36	2.14	0.83	0.73
Maximum	2.67	2.57	1.25	1.25
Mittelwert ± Standardabweichung	2.49 ±0.10	2.42 ±0.14	1.07 ±0.15	1.01 ±0.17

Tabelle 26: Calcium und Phosphat an Tag 0 und Monat 6 in der Gruppe Vitamin D

Gruppe Placebo				
	Calcium in mmol/l Normal 2.20-2.65 mmol/l		Phosphat in mmol/l Normal 0.84-1.45 mmol/l	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Median	2.42	2.48	1.07	1.11
Minimum	2.27	2.29	0.80	0.72
Maximum	2.54	2.66	1.25	1.52
Mittelwert ± Standardabweichung	2.42 ±0.09	2.46 ±0.09	1.04 ±0.17	1.10 ±0.20

Tabelle 27: Calcium und Phosphat an Tag 0 und Monat 6 in der Gruppe Placebo

Zwischen den beiden Gruppen ließ sich in allen vier analysierten Parametern kein Unterschied erkennen (Calcium $p=0.42$; freies Calcium $p=0.74$; Harn-Calcium $p=0.64$; Phosphat $p=0.27$).

Bei der Analyse des Calciums fanden sich bei der Baseline-Blutabnahme 2 Probanden, die ein leicht erhöhtes Gesamtcalcium mit 2.67 bzw. 2.74 mmol/l aufwiesen, das vorgängig nicht bestanden hatte. Bei der 6-Monatskontrolle war nur ein Mann mit 2.66 mmol/l minimal oberhalb des Normbereichs.

4.9 Infektparameter

In den **Tabellen 28** und **29** sieht man eine Aufstellung der Infektparameter im Verlauf der 6 Monate. Hierzu wurden das C-reaktive Protein (CRP) und das Procalcitonin (PCT) herangezogen.

CRP in mg/l, Normal <5.0mg/l				
	Gruppe Vitamin D		Gruppe Placebo	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Median	1.50	2.30	2.05	1.25
Minimum	<0.6	<0.6	<0.6	<0.6
Maximum	9.7	20.2	10.1	43.8
Mittelwert ±	2.68	4.25	3.03	4.99
Standardabweichung	±2.69	±5.65	±2.64	±12.26

Tabelle 28: Verlauf von CRP in beiden Gruppen

Nach 6 Monaten ließ sich für beide Parameter kein Unterschied zwischen den Gruppen erkennen: CRP p=0.49; PCT p=0.20.

PCT in ng/ml, Normal <0.5ng/ml				
	Gruppe Vitamin D		Gruppe Placebo	
	Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
Median	0.05	0.06	0.06	0.05
Minimum	0.03	0.04	0.03	0.03
Maximum	0.14	0.16	0.13	0.09
Mittelwert ±	0.07	0.08	0.07	0.06
Standardabweichung	±0.04	±0.04	±0.03	±0.02

Tabelle 29: Verlauf von PCT in beiden Gruppen

Beide Parameter veränderten sich nicht signifikant, wie in **Tabelle 30** ersichtlich.

	Gruppe Vitamin D	Gruppe Placebo
CRP	p=0.36	p=0.13
PCT	p=0.25	p=0.50

Tabelle 30: p-Werte bezüglich der Veränderung von CRP und PCT

Auch bei der Korrelationsanalyse zeigte sich kein Zusammenhang zwischen beiden Werten und 25(OH)D (CRP p=0.88 bzw. PCT p=0.89).

Zum Thema Infektionen analysierten wir auch die Hospitalisierungshäufigkeit sowie die Anzahl der Infektionen und die Häufigkeit einer Antibiotikaeinnahme während der 6 Monate.

Von 25 befragten ProbandInnen gaben 8 an, in den vergangenen 6 Monaten stationär in einem Spital gewesen zu sein. Die Verteilung in den Gruppen ist ausgeglichen: je 4 Probanden der Gruppe Vitamin D und 4 Probanden der Gruppe Placebo. (**Abbildung 27**)

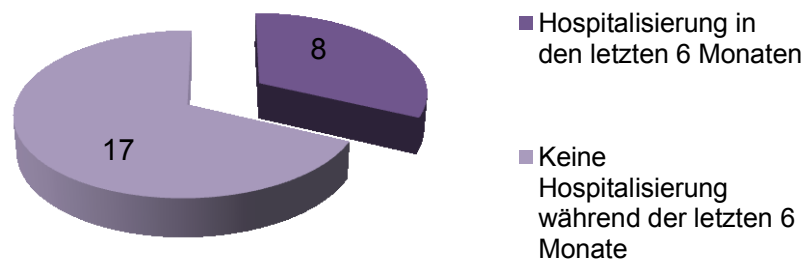


Abbildung 27: Diagramm zur Hospitalisierungshäufigkeit im Verlauf der 6 Monate

Auch bei der Befragung bezüglich respiratorischer Infekte während der letzten 6 Monate gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen: Es gaben jeweils 2 pro Gruppe an, einen Infekt gehabt zu haben. **(Abbildung 28)**

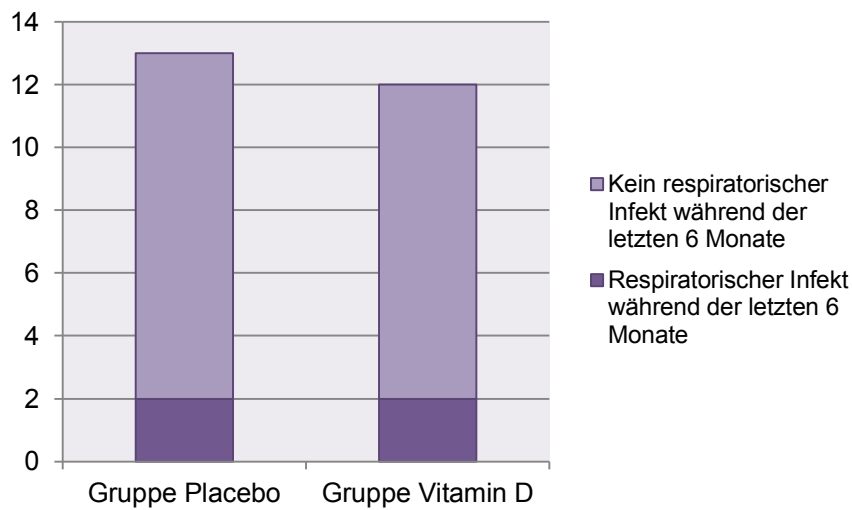


Abbildung 28: Darstellung der respiratorischen Infekte im Verlauf der 6 Monate

Abbildung 29 zeigt die Verteilung des Antibiotikabedarfs. Auch hier ist kein relevanter Unterschied zu erkennen. Insgesamt gaben 3 Probanden an, Antibiotika in den vergangenen 6 Monaten eingenommen zu haben – zwei davon aus der Gruppe Placebo.

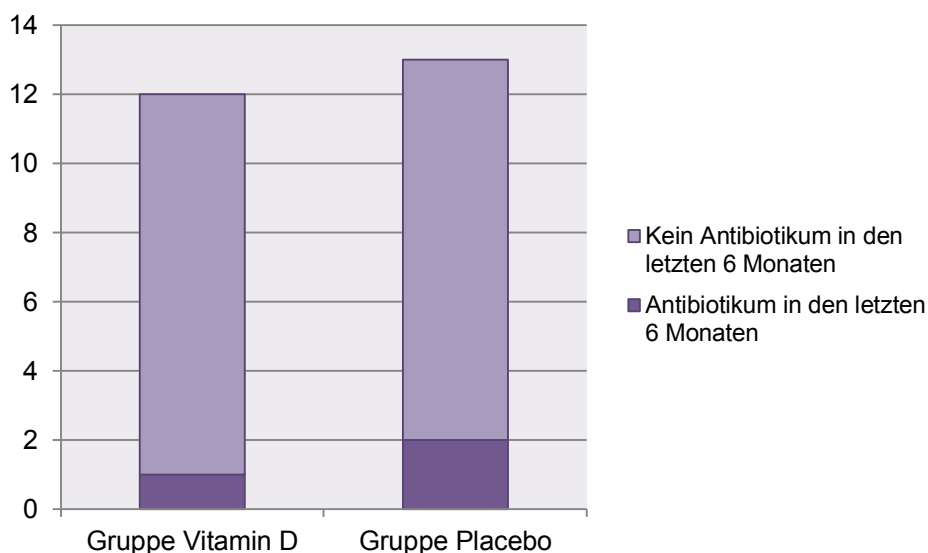


Abbildung 29: Darstellung des Antibiotikaverbrauchs im Verlauf der 6 Monate

4.10 Parameter des Knochenstoffwechsels

Als Indikatoren für die Osteoklastenaktivität wurden β -Crosslaps (bCTX) und die Tartratresistente saure Phosphatase (TRAP) herangezogen. Als Spiegel für die Osteoblastenaktivität wurden bone alkaline Phosphatase (bALP) und Osteocalcin (OC) analysiert. **Tabelle 31** zeigt die Mittelwerte aller vier Parameter für Tag 0 und Monat 6.

		Gruppe Vitamin D		Gruppe Placebo	
Normal		Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
bCTX in ng/ml	0.06-0.35	0.28	0.26	0.25	0.25
TRAP in U/l	2.59-4.03	2.39	1.67	2.64	1.92
bALP in μ g/l	7.5-20.6	20.13	16.87	21.32	19.35
OC in ng/ml	1.0-35.0	27.25	25.37	16.30	18.25

Tabelle 31: Parameter des Knochenstoffwechsels für beide Gruppen im Verlauf

Die p-Werte zum Verlauf aller 4 Parameter werden in **Tabelle 32** dargestellt. Bei TRAP zeigt sich in der Gruppe Placebo eine signifikante Veränderung nach 6 Monaten.

	Gruppe Vitamin D	Gruppe Placebo
bCTX	p=0.72	p=0.96
TRAP	p=0.07	p=0.04
bALP	p=0.16	p=0.37
OC	p=0.32	p=0.33

Tabelle 32: p-Werte für die Parameter des Knochenstoffwechsels

Zur genaueren Analyse wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Dieser zeigte, dass es für die Parameter bCTX (p=0.21), TRAP (p=0.84) und bALP (p=0.47) keine signifikanten Unterschiede gibt. Für OC ergibt sich jedoch eine Signifikanz zwischen beiden Gruppen nach 6 Monaten (p=0.01).

4.11 Schilddrüsenparameter

Bei den Laborparametern der Schilddrüse wurden freies Triiodthyronin (fT3), Thyroxin (fT4) sowie Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) zur Analyse herangezogen. **Tabelle 33** zeigt die einzelnen Mittelwerte für beide Gruppen im Vergleich.

		Gruppe Vitamin D		Gruppe Placebo	
Normal		Tag 0	Monat 6	Tag 0	Monat 6
fT3 in pmol/l	3.0-6.3	4.62	3.73	4.21	3.44
fT4 in pmol/l	9.5-24.0	15.02	11.93	15.54	12.44
TSH in μ U/ml	0.1-4.0	1.60	1.51	1.46	1.65

Tabelle 33: fT3, fT4 und TSH für beide Gruppen im Verlauf

Tabelle 34 zeigt die p-Werte bezüglich der Veränderung über die 6 Monate. Keiner der 3 Parameter weist eine Signifikanz auf.

	Gruppe Vitamin D	Gruppe Placebo
fT3	p=0.12	p=0.14
fT4	p=0.12	p=0.14
TSH	p=0.58	p=0.31

Tabelle 34: p-Werte bezüglich der Veränderung von fT3, fT4 und TSH

In **Tabelle 35** ist die Verteilung der TSH-Werte in der Studienpopulation zu sehen. Bei der Erhebung der Baseline-Daten gab es keine/n Probanden/in mit einem erhöhten oder erniedrigten TSH-Wert. Nach 6 Monaten hatte ein Patient einen leicht erhöhten TSH-Wert von 4.18 μ U/l (Gruppe Placebo).

TSH nach 6 Monaten	Gruppe Vitamin D Anzahl der ProbandInnen	Gruppe Placebo Anzahl der ProbandInnen
TSH normal (0.1-4.0 µU/ml)	11	10
TSH erhöht (>4.0 µU/ml)	0	1

Tabelle 35: TSH-Verteilung nach 6 Monaten

In **Abbildung 30** wird die Korrelation zwischen 25(OH)D und fT3 bzw. TSH mittels Streudiagrammen dargestellt. Es zeigt sich kein Zusammenhang zwischen 25(OH)D und fT3 bzw. fT4, aber für 25(OH)D und TSH ergibt sich ein negativer Trend mit $p=0.14$.

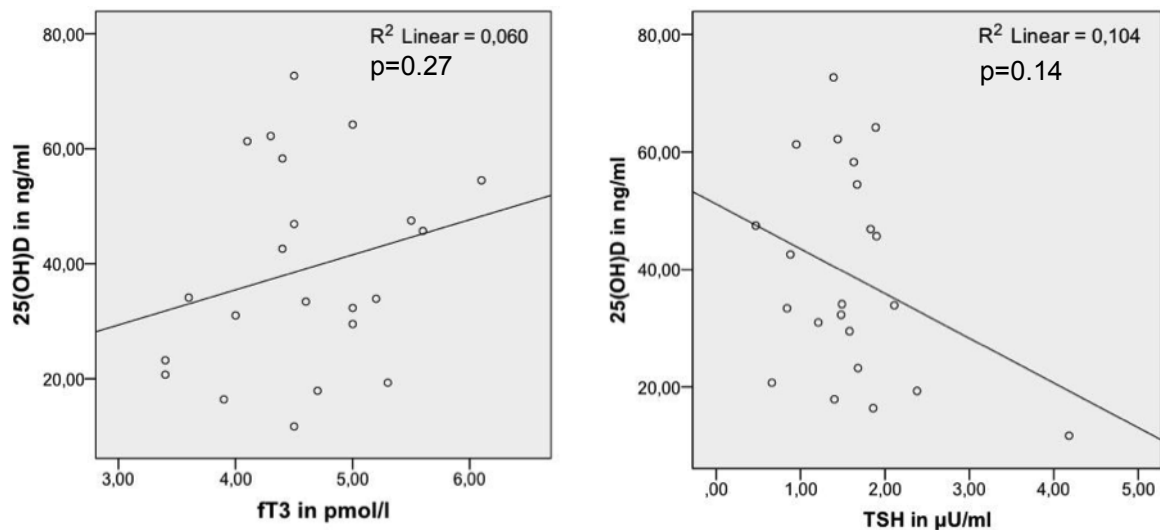


Abbildung 30: Streudiagramme zur Darstellung der Korrelation zwischen 25(OH)D und fT3 bzw. TSH

5 Diskussion

Die primäre Fragestellung dieser doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie war, ob sich eine Vitamin D-Supplementierung zusätzlich zur optimalen Therapie bei ambulanten herzinsuffizienten PatientInnen positiv auf das NT-proBNP als Surrogatmarker für den Schweregrad der Herzinsuffizienz auswirkt. Dazu wurden 29 ProbandInnen mit einem niedrigen Vitamin D-Status eingeschlossen, die im Verlauf von 6 Monaten hochdosiert orales Vitamin D3 oder Placebo verabreicht bekamen.

Das NT-proBNP sank im Mittel in beiden Gruppen ab (Gruppe Vitamin D: 1,479 pg/ml auf 1,204 pg/ml; Gruppe Placebo: 1,952 pg/ml auf 1,253 pg/ml), allerdings war eine Signifikanz nur für die Gruppe Placebo nachweisbar.

Im Gegensatz dazu stehen einige Studien, die einen signifikanten Abfall von NT-proBNP nach Supplementierung von Vitamin D zeigten (56, 57). In der bereits erwähnten Arbeit von Witham et al. wurden 105 ProbandInnen ≥ 70 Jahre mit systolischer Herzinsuffizienz eingeschlossen. Als Design wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie gewählt. Es wurden 100,000 IU Vitamin D2 zum Zeitpunkt Null verabreicht, nach 10 Wochen wiederholte man die Gabe. Da in dieser Studie allerdings weder die Ejektionsfraktion noch die Kammergröße berücksichtigt wurde, ist nicht eindeutig klar, ob der Abfall des BNP zu einem kardialen Remodelling führte oder eine Reduktion der Nachlast bewirkt hat (56).

Bei einer anderen prospektiven, jedoch unkontrollierten Studie nahmen 100 ProbandInnen mit einem Durchschnittsalter von 45.3 ± 15.5 Jahren und einer NYHA-Klasse I-III teil. Die PatientInnen erhielten orales Vitamin D3 für 4 Monate. Die ersten 2 Monate wurden wöchentlich 50,000 IU verabreicht, gefolgt von 50,000 IU monatlich für die nächsten beiden Monate. Nach Supplementierung zeigte sich nicht nur eine signifikante Reduktion des NT-proBNP, sondern auch von PTH sowie CRP. Nach Normalisierung der 25(OH)D-Werte war eine Besserung der NYHA-Klassifikation und des 6-Minuten-Gehtests nachweisbar (57). Eine Erklärung der fehlenden signifikanten Reduktion von NT-proBNP in der Gruppe Vitamin D unserer Studie ist die Größe der Studienpopulation, da wir monozentrisch aufgrund der eingeschränkten Anzahl potentiell rekrutierbarer PatientInnen und kom-

petitiv laufender Studien in der selben Population in einem vernünftigen Zeitraum nicht mehr ProbandInnen einschließen konnten. Daher ist im Vergleich zu den oben genannten Studien unsere Population mit 25 Personen, die alle Untersuchungen abschlossen, relativ klein.

Eine weitere Erklärung könnte das gleichzeitige, in erster Linie saisonbedingte Ansteigen der 25(OH)D-Werte in der Kontrollgruppe sein. Unsere Ergebnisse zeigen in beiden Gruppen einen signifikanten Vitamin D-Anstieg nach 6 Monaten (Gruppe Vitamin D: 16.0 ng/ml auf 48.4 ng/ml; Gruppe Placebo: 18.1 ng/ml auf 29.8 ng/ml). Trotz der gleichzeitigen 25(OH)D-Erhöhung in der Gruppe Placebo, zeigte sich auch zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied. 82% der Gruppe Vitamin D und 55% der Kontrollgruppe hatten einen 25(OH)D-Spiegel über 30 ng/ml.

Der Vitamin D-Status ist stark saisonal abhängig. So ist ein hoher Spiegel vorwiegend in den Sommermonaten zu verzeichnen, wohingegen in den Wintermonaten bzw. unmittelbar danach meist ein Mangel besteht. Ein suffizienter 25(OH)D-Spiegel ist somit deutlich mit der stärkeren UV-B-Wirkung der Sommersonne assoziiert (58-60). Dieser natürliche Verlauf des Vitamin D könnte in unserer Studie auch den Anstieg in der Kontrollgruppe erklären. Ein Großteil der ProbandInnen wurde zum Winterende bzw. zum Frühlingsbeginn in die Studie eingeschlossen, was gleichzeitig bedeutet, dass die 6-Monatskontrollen vorwiegend in den Sommermonaten stattfanden. Umgekehrt konnten wir nur vereinzelt PatientInnen zwischen Juni und September in die Studie einschließen. Dies lässt sich auch in der detaillierten Analyse der beiden Gruppen, aufgeteilt nach Einschlusssaison, erkennen. Bei den ProbandInnen, die in den Wintermonaten November bis April eingeschlossen wurden, ergab sich sowohl für die Gruppe Vitamin D als auch für die Kontrollgruppe eine signifikante Änderung nach 6 Monaten. Für die Gruppen der Sommermonate war keine Signifikanz nachweisbar. Eine weitere Erklärung wäre zwar eine zusätzliche Einnahme von Vitamin D, allerdings wurden die ProbandInnen darauf hingewiesen, während unserer Studie davon Abstand zu nehmen.

Fraglich ist auch, ob sich ein zu hoher Anstieg nicht auch negativ auswirken könnte. Nach einer aktuellen Studie von Zittermann et al. ist das Risiko für kardiale sowie zerebrovaskuläre Ereignisse bei kardio-chirurgischen Patienten nicht nur bei Vitamin D-Defizienz deutlich erhöht, sondern auch bei 25(OH)D-Werten >40

ng/ml. Das geringste Risiko stellte sich in der Gruppe mit 25(OH)D-Spiegeln von 30-40 ng/ml dar. Diese Studie zeigte erstmals einen Anstieg der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Vitamin D-Spiegeln >40 ng/ml (61).

Bei der Analyse des Baseline-PTH ergab sich eine signifikant positive Korrelation mit NT-proBNP. Nach 6 Monaten war ein positiver Trend zwischen beiden Parametern zu erkennen. Ähnliches zeigte sich auch in einer aktuellen Studie von Ballegooijen et al. Dort war ein Serum-PTH ≥ 65 pg/ml mit einem erhöhten NT-proBNP assoziiert. Höhere PTH-Werte sind mit einer größeren linksventrikulären Muskelmasse vor allem bei niereninsuffizienten (GFR <60ml/min = Stadium \geq III) Personen assoziiert, was wiederum ein Maß für die kardiale Funktion darstellt (50). Ein Großteil unserer ProbandInnen wies eine leichte bis moderate Niereninsuffizienz auf, ein Viertel unserer Studienpopulation sogar ein Stadium III nach der Definition der National Kidney Foundation. Ein erhöhtes PTH verstärkt die Sekretion von Aldosteron aus den Nebennieren sowohl direkt als auch indirekt über die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (62). Diese Tatsache spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wieder. PTH korrelierte mit Renin und Aldosteron signifikant. Die Erhöhung dieser drei Laborparameter ist mit einem erhöhten Risiko für Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie, Arrhythmien, Diabetes, aber vor allem auch für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität assoziiert (62).

In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei der Analyse des Aldosterons nach der 6-monatigen Vitamin D-Intervention. In der Placebogruppe waren die Mittelwerte um fast 90% höher. Bei Renin war der Median in der Gruppe Vitamin D um 60% niedriger als in der Kontrollgruppe, jedoch ergab dies keine Signifikanz. Diesbezüglich ist wichtig zu erwähnen, dass einige Medikamente den Serumspiegel sowohl von Renin als auch von Aldosteron deutlich verändern können. ACE-Hemmer senken die Angiotensin II mediierte Aldosteronausschüttung. Das sinkende Aldosteron resultiert in Wasser- und Salzausscheidung, was die renale Renin-Sekretion stimuliert. Aufgrund des fehlenden negativen Feedback-Mechanismus von Angiotensin II steigt Renin also an. Eine ähnliche Dynamik wurde bei ATII-Rezeptor-Blockern beobachtet. Auch hier kommt es zu einem Anstieg des Plasma-Renins (63). In unserer Studienpopulation nahmen 55% der Gruppe Vitamin D und 77% der Gruppe Placebo einen ACE-

Hemmer ein. Bei den ATII-Rezeptor-Blockern war das Verhältnis 36% in der Gruppe Vitamin D und 23% in der Kontrollgruppe. Die Einnahme dieser Medikamentengruppen könnte also der Grund dafür sein, dass sich für das Renin keine Signifikanz ergab. Dennoch könnte die Differenz zwischen den Medianwerten der beiden Gruppen auf einen positiven Effekt von Vitamin D hinweisen.

Auch wenn viele epidemiologische Studien auf eine Assoziation zwischen einem Vitamin D-Mangel und kardiovaskulären Risikofaktoren sowie Mortalität hindeuten, gibt es derzeit noch keinen Konsens zu dem Effekt einer Vitamin D-Gabe bei chronischer Herzinsuffizienz, da die Datenlage noch kontrovers ist und einige klinische Studien positive, andere jedoch auch negative Ergebnisse zeigten. Um genauere Aussagen darüber treffen zu können, ob Vitamin D tatsächlich eine protektive Rolle bei kardiovaskulären Erkrankungen spielt, sind weitere und vor allem größere Studien in einer geeigneten Population (Vitamin D-Mangel) notwendig. Um die Limitation unserer Studie bezüglich der saisonalen Schwankungen von Vitamin D auszuschalten, würde sich zudem eine Studiendauer von mindestens einem Jahr empfehlen.

6 Literaturverzeichnis

1. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Jul;289(1):F8-28.
2. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Markers of bone metabolism in congestive heart failure. *Clin Chim Acta.* 2006 Apr;366(1-2):27-36.
3. Jakob F. 1,25(OH)₂-Vitamin D₃. *Der Internist.* 1999;40:414-30.
4. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev.* 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S116-24.
5. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008 Oct;29(6):726-76.
6. Barnett AG, de Looer M, Fraser JF. The seasonality in heart failure deaths and total cardiovascular deaths. *Aust N Z J Public Health.* 2008 Oct;32(5):408-13.
7. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* 2010 Oct 1;106(7):963-8.
8. Fiscella K, Franks P. Vitamin D, race, and cardiovascular mortality: findings from a national US sample. *Ann Fam Med.* 2010 Jan-Feb;8(1):11-8.
9. Herold G. *Innere Medizin.* 2012 ed. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2012.
10. Roskamm H, Neumann F-J, Kalusche D, Bestehorn H-P. *Herzkrankheiten.* Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2004.
11. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(14):1787-847.
12. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007 Sep;93(9):1137-46.

13. Harrison TR, Fauci AS, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin*. 17th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft; 2009.
14. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. *Pathologie*. 4th ed. München: Elsevir GmbH; 2008.
15. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart*. 2000 May;83(5):505-10.
16. Gordon HS, Nowlin PR, Maynard D, Berbaum ML, Deswal A. Mortality after hospitalization for heart failure in blacks compared to whites. *Am J Cardiol*. 2010 Mar 1;105(5):694-700.
17. Mentz RJ, Felker GM. Natriuretic Peptide-guided therapy for heart failure. *Circ J*. 2011;75(9):2031-7.
18. Kim HN, Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011 May 10;123(18):2015-9.
19. Furger P. *Labor quick*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009.
20. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May 11;55(19):2062-76.
21. Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. *Biochemie des Menschen*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
22. Pilz S. Vitamin D-Mangel: Ein globales Gesundheitsproblem. *J Lab Med*. 2008;32:200-8
23. Heaney RP. Assessing vitamin D status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Sep;14(5):440-4.
24. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jun;95(6):1357-64.
25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30.

26. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1087S-91S.
27. Holick MF. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Feb;7(2):73-5.
28. Silbernagl S, Despopoulos A. *Taschenatlas Physiologie.* 7th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
29. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):471-8.
30. Klinke R, Pape HC, Silbernagl S. *Physiologie.* 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
31. Markworth P. *Sportmedizin.* Reinbek bei Hamburg: Rowohlt Taschenbuch Verlag; 2010.
32. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81.
33. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul;84(1):18-28.
34. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):26-34.
35. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013 Jan;5(1):111-48.
36. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Vitamin D deficiency in postmenopausal, healthy women predicts increased cardiovascular events: a 16-year follow-up study. *Eur J Endocrinol.* 2012 Oct;167(4):553-60.
37. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol.* 2012 Feb 1;109(3):359-63.
38. Fischer TC, Lauenstein HD, Serowka F, Pilzner C, Groneberg DA, Welker P. Pan-neurotrophin receptor p75NTR expression is strongly induced in lesional atopic mast cells. *Clin Exp Allergy.* 2008 Jul;38(7):1168-73.
39. Witham MD. Vitamin D in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2011 Jun;8(2):123-30.
40. Gunta SS, Thadhani RI, Mak RH. The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Apr 23.

41. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, Pilz S, Stehouwer CD, Snijder MB, et al. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;93(4):1489-96.
42. Pourdjabbar A, Dwivedi G, Haddad H. The role of vitamin D in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2013 Jan;28(2):216-22.
43. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta.* 2010 Sep 6;411(17-18):1354-60.
44. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010 May;55(5):1283-8.
45. Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of Vitamin D deficit could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin angiotensin system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013 Jan 30.
46. Robey RB, Crane-Godreau MA. 'Does Sunscreen Promote Hypertension?' and Other Questions: Novel Interactions Between Vitamin D and the Renin-Angiotensin Axis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013 Apr 10.
47. Gandhi S, Myers RB. Can parathyroid hormone be used as a biomarker for heart failure? *Heart Fail Rev.* 2012 Aug 9.
48. Bozic B, Loncar G, Prodanovic N, Lepic T, Radojicic Z, Cvorovic V, et al. Parathyroid hormone response to vitamin D insufficiency in elderly males with chronic heart failure. *Physiol Res.* 2011;60 Suppl 1:S155-63.
49. Loncar G, Bozic B, Dimkovic S, Prodanovic N, Radojicic Z, Cvorovic V, et al. Association of increased parathyroid hormone with neuroendocrine activation and endothelial dysfunction in elderly men with heart failure. *J Endocrinol Invest.* 2011 Mar;34(3):e78-85.
50. van Ballegooijen AJ, Visser M, Kestenbaum B, Siscovick DS, de Boer IH, Gottdiener JS, et al. Relation of vitamin D and parathyroid hormone to cardiac biomarkers and to left ventricular mass (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 2013 Feb 1;111(3):418-24.

51. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):521-4.
52. Green JJ, Robinson DA, Wilson GE, Simpson RU, Westfall MV. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol.* 2006 Aug;41(2):350-9.
53. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006 Apr;83(4):754-9.
54. Shedeed SA. Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure. *Pediatr Cardiol.* 2012 Jun;33(5):713-9.
55. Zia AA, Komolafe BO, Moten M, Ahokas RA, McGee JE, William Rosenberg E, et al. Supplemental vitamin D and calcium in the management of African Americans with heart failure having hypovitaminosis D. *Am J Med Sci.* 2011 Feb;341(2):113-8.
56. Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2010 Mar;3(2):195-201.
57. Amin A, Minaee S, Chitsazan M, Naderi N, Taghavi S, Ardeshiri M. Can Vitamin D Supplementation Improve the Severity of Congestive Heart Failure? *Congest Heart Fail.* 2013 Mar 21.
58. Maxwell JD. Seasonal variation in vitamin D. *Proc Nutr Soc.* 1994 Nov;53(3):533-43.
59. Pittaway JK, Ahuja KD, Beckett JM, Bird ML, Robertson IK, Ball MJ. Make vitamin D while the sun shines, take supplements when it doesn't: a longitudinal, observational study of older adults in Tasmania, Australia. *PLoS One.* 2013;8(3):e59063.
60. Andersen R, Brot C, Jakobsen J, Mejborn H, Molgaard 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. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Mar;67(3):270-4.

61. Zittermann A, Kuhn J, Dreier J, Knabbe C, Gummert JF, Borgermann J. Vitamin D status and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2013 May;34(18):1358-64.
62. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Fahrleitner-Pammer A, Kienreich K, Horina JH, et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2012 Apr 1;94(1):10-9.
63. Tomaschitz A, Pilz S. Aldosterone to renin ratio--a reliable screening tool for primary aldosteronism? *Horm Metab Res*. 2010 Jun;42(6):382-91.

7 Anhang

7.1 Ehtikvotum



Medizinische Universität Graz

Ethikkommission

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz

ethikkommission@medunigraz.at

Tel.: +43 / 316 / 385-13928

Fax: +43 / 316 / 385-14348

VOTUM

gültig bis 15.11.2011

EK-Nummer: 23-016 ex 10/11 **EudraCT Nr.:** 2010-022763-35
Studientitel: Vitamin D supplementation in chronic stable heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial
Prüfer: *) OA Dr. Karin Amrein
Univ.Klinik für Innere Medizin
Sponsor: (Prüfer)
CRO: -

*) Antragsteller

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals in der Sitzung 01-10/11 am 11.10.2010 behandelt.

Weitere Behandlung: Sitzung 02-10/11 am 15.11.2010

Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Stimmberechtigte bzw. anwesende Mitglieder bei der letzten Behandlung waren: Siehe beiliegende Liste vom 15.11.2010.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt bei der letzten Behandlung als befähigt anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 20.09.2010, begutachtet in der Sitzung 01-10/11 am 11.10.2010

Antragsformular	20.09.2010
Originalprotokoll 1.0	20.09.2010
Informed Consent Form 1.0	20.09.2010
✓ Case Report Form 1.0	20.09.2010
✓ EudraCT Formular (CT1)	20.09.2010

Dokumente eingegangen am 27.09.2010, begutachtet in der Sitzung 01-10/11 am 11.10.2010

Originalprotokoll 1.0	20.09.2010
-----------------------	------------

Dokumente eingegangen am 29.10.2010, begutachtet in der Sitzung 02-10/11 am 15.11.2010

✓ Antragsformular	29.10.2010
✓ Originalprotokoll 2.0	29.10.2010
✓ Informed Consent Form 2.0	29.10.2010
✓ Stellungnahme Prüfer 6-Minuten-Gehtest, Fallzahlberechnung und Neuheitswert zur Witham-Studie	29.10.2010

Dokumente eingegangen am 11.11.2010, begutachtet im 'expedited Review' am 15.11.2010

✓ Versicherungsbestätigung Wiener Städtische 08-N811.957	11.11.2010
--	------------

Die Ethikkommission geht – rechtlich unverbindlich – davon aus, dass es sich um eine klinische Prüfung nach AMG handelt und macht darauf aufmerksam, dass vor Beginn der Prüfung ein ordnungsgemäßer

EK-Nummer: 23-016 ex 10/11

Votum

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Universitätsplatz 3, A-8010 Graz. www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

Antrag auf Genehmigung an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen zu stellen ist.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

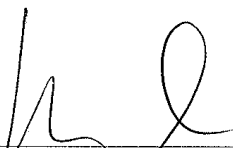
Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Begründung: Es handelt sich um eine relevante Fragestellung, die mit geeigneter Methodik beantwortet werden soll. Die vom Antragsteller vorgenommene Bewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses ist plausibel.

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 15. November 2010



Univ. Prof. DI Dr. Peter H. Rehak
Vorsitzender



Univ. Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!



Medizinische Universität Graz

Ethikkommission
Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928
Fax: +43 / 316 / 385-14348

Liste der stimmberechtigten bzw. anwesenden Mitglieder

am 11. Oktober 2010

Univ.Prof.DI Dr.Andrea Berghold
Univ.Prof.Dr.Josef Donnerer
Univ.Prof.DI Dr.Josef Haas
Univ.Prof.DDr.Hans-Peter Kapfhammer
Univ.Prof.Dr.Wolfgang Kröll
Univ.Prof.Dr. Leopold Neuhold
Univ.Prof.Dr.Barbara Plecko-Startinig
Univ.Prof.DI Dr.Peter H. Rehak
Univ.Prof.Dr. Michael Speicher
Univ.Prof.Dr.Rudolf Stauber
Judith Strepfl, MPH
Univ.Prof.Dr.Hermann Toplak
Ass.Prof.Dr.Silvia Ulrich
Ursula Vennemann
OSr.DGKS Marianne Wilfling
Univ.Prof.Dr.Ursula Viktoria Wisiak
Univ.Prof.Dr.Andreas Zimmer

Beigezogene Fachärzte

Univ.Prof.Dr.Doris Lang-Loidolt
Univ.Prof.Dr.Helmut Schöllnast

EK-Nummer: 23-016 ex 10/11

Mitgliederliste

Medizinische Universität Graz, Universitätsplatz 3, A-8010 Graz. www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494.
UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

7.2 Case Report Form (CRF)

Vitamin D in Chronic Heart Failure

Subject Nr./Initials: ___/___/___
Max Huber z.B: 201/MH

Date: ___/___/2011
dd/mm/yyyy

Investigator: ___
Max Huber z.B: MH

INCLUSION CRITERIA				
<input type="checkbox"/> erfüllt	• ≥45 years			
<input type="checkbox"/> erfüllt	• Chronic stable heart failure (NYHA II-IV, ejection fraction ≤ 40%)			
<input type="checkbox"/> erfüllt	• 25(OH)D ≤ 30 ng/ml			
<input type="checkbox"/> erfüllt	• INFORMED CONSENT			
EXCLUSION CRITERIA				
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• hypercalcemia (total serum calcium > 2.65 mmol/l OR ionized calcium > 1.35 mmol/l)			
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• known granulomatous diseases (active tuberculosis, sarcoidosis)			
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• pregnancy			
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• nephrocalcinosis, nephro-/urolithiasis (≤1 year)			
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• allergy to cholecalciferol or placebo (oleum arachidis)			
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• intake of magnesium, thiazide diuretics or cardiac glycosides			
<input type="checkbox"/> nicht erfüllt	• osteoporosis requiring standard therapy			
RANDOMISIERUNG	<input type="checkbox"/> _____			
STUDIENMEDIKATION	erhalten am ___/___/___ (Einschlussdatum)			
DXA 0	am ___/___/___ <input type="checkbox"/> ok			
EKG 0	am ___/___/___ <input type="checkbox"/> QTc _____ <input type="checkbox"/> Rhythmus, Frequenz _____			
TIMELINE	TAG 0	MONAT 3	MONAT 6	MONAT 12
DATUM	___..___..201	___..___..2011	___..___..2011	___..___..201

PATIENT/IN	
NAME	
TELEFONNR.	
EMAIL	
Geburtsdatum	___/___/___ (dd / mm / yyyy) Etikette: _____
Geschlecht	männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>
Gewicht	___ kg
Grösse	___ cm
Nikotin	<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> St.n. <input type="checkbox"/> aktiv <input type="checkbox"/> __ PY
BLUTDRUCK	___/___ mHg
SPITALAUFENTHALT (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ Wie lange _____ Wegen Akuter Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, _____ <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ Wie lange _____ Wegen Akuter Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, _____

Vitamin D in Chronic Heart Failure

Subject Nr./Initials: ___/___/___
Max Huber z.B: 201/MH

Date: ___/___/2011
dd/mm/yyyy

Investigator: ___
Max Huber z.B: MH

INFEKTIONEN MIT ANTIBIOTIKAGABE (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, wann _____ was _____ Wie lange _____ Antibiotikum _____ <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, wann _____ was _____ Wie lange _____ Antibiotikum _____
STÜRZE (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, wann _____ wie _____ <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, wann _____ wie _____ <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, wann _____ wie _____
FRAKTUREN (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, wann _____ was _____ <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, wann _____ was _____

HAUPTDIAGNOSE	_____ <input type="checkbox"/> Kategorie: _____
VORERKRANKUNGEN	_____ <input type="checkbox"/> Kategorie: _____ _____ <input type="checkbox"/> Kategorie: _____ _____ <input type="checkbox"/> Kategorie: _____ _____ <input type="checkbox"/> Kategorie: _____ _____ <input type="checkbox"/> Kategorie: _____ _____ <input type="checkbox"/> Kategorie: _____
VITAMIN D BISHER	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: : _____ Dosis: _____
RELEVANTE MEDIKAMENTE	<input type="checkbox"/> ACE-HEMMER <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> ALDOSTERONANT. <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> AMIODAR., DROMED <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> AT II-BLOCKER <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> BETABLOCKER <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> CALCIUMANTAGON. <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> CUMARINE <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> DIGITALIS <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> RENININHIBITOR <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> SCHLEIFENDIURET. <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> THIAZIDDIURETIKA <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> STATINE <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____ <input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Produkt: _____ Dosis: _____
NOTES	

Vitamin D in Chronic Heart Failure

Subject Nr./Initials: ___/___/___
Max Huber z.B: 201/MH

Date: ___/___/2011
dd/mm/yyyy

Investigator: ___
Max Huber z.B: MH

VISIT MONTH 6	Datum ___/___/2011	Investigator ___
RELEVANTE MEDIKAMENTE	<input type="checkbox"/> ACE-HEMMER <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
	<input type="checkbox"/> ALDOSTERONANT. <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
	<input type="checkbox"/> AMIODAR., DROMED <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
	<input type="checkbox"/> AT II-BLOCKER <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
	<input type="checkbox"/> BETABLOCKER <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
	<input type="checkbox"/> CALCIUMANTAGON. <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
	<input type="checkbox"/> CUMARINE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
	<input type="checkbox"/> DIGITALIS <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
	<input type="checkbox"/> RENININHIBITOR <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
	<input type="checkbox"/> SCHLEIFENDIURET. <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
	<input type="checkbox"/> THIAZIDDIURETIKA <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
	<input type="checkbox"/> STATINE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
	<input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
	<input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____	
<input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____		
<input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____		
<input type="checkbox"/> ANDERE <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , Produkt: _____ Dosis: _____		
EKG MONTH 6	am ___/___/___ <input type="checkbox"/> QTc _____ <input type="checkbox"/> Rhythmus, Frequenz _____	
BLUTDRUCK	___/___ mmHg	
SPITALAUFENTHALT (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ Wie lange _____ Wegen Akuter Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ Wie lange _____ Wegen Akuter Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein, _____	
INFEKTIONEN MIT ANTIBIOTIKAGABE (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____ Wie lange _____ Antibiotikum _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____ Wie lange _____ Antibiotikum _____	
STÜRZE (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ wie _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ wie _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ wie _____	
FRAKTUREN (letzte 6 Monate)	<input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____ <input type="checkbox"/> Nein Ja <input type="checkbox"/> , wann _____ was _____	
STUDIENMEDIKATION	<input type="checkbox"/> fast immer eingenommen <input type="checkbox"/> ca. 50% <input type="checkbox"/> weniger, _____ <input type="checkbox"/> nie	

Curriculum vitae

Christina Mikschofsky

geboren am 18. Jänner 1987 in Graz

Österreichische Staatsbürgerin

evangelisch A.B.

AUSBILDUNG

seit 2007	Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
2006 – 2007	Biomedical Engineering an der TU Graz
2001 – 2006	BHAK Feldbach – Informationsmanagement & - Informationstechnologie
1997 – 2001	Hauptschule Neuhaus am Klausenbach
1993 – 1997	Volksschule Minihof-Liebau

BERUFSPRAXIS

Oktober 2012	Mitarbeit bei den 23. <i>Grazer Fortbildungstagen</i> der Ärztekammer für Steiermark
seit Juli 2011	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der <i>Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel</i> , Universitätsklinikum Graz
Oktober 2011	Mitarbeit bei den 22. <i>Grazer Fortbildungstagen</i> der Ärztekammer für Steiermark
Oktober 2010 – September 2011	Freie Mitarbeiterin, <i>Campus02</i> , Studiengang Rechnungswesen & Controlling
August 2010	Ordinationsgehilfin <i>Ordination Dr. med. Theresia Knauer</i> , Fachärztin für Innere Medizin
Juli-August 2008	Ferialjob als Rettungssanitäterin beim <i>Roten Kreuz Feldbach</i>
August 2007	Betreuerin in der <i>Kinderkrippe Flohhupferl</i> , Feldbach
Mai-Juli 2007	Freie Mitarbeiterin, <i>Campus02</i> , Studiengang Rechnungswesen & Controlling
August 2005	Ferialpraxis Firma <i>Lumitech</i> Produktion & Entwicklung GmbH, Jennersdorf
November 2003	Praxiswoche Wirtschaftsprüfungskanzlei Mag. Srna, Graz
August 2003	Ferialpraxis <i>Druckerei Brückler</i> , Jennersdorf

FAMULATUREN

August 2012 (4 Wochen)	Auslandsfamulatur Yogyakarta, Indonesien, Public Health Department & Abteilung für Pädiatrie
Februar 2012 (2 Wochen)	Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eggenberg, Abteilung Neurologie
August 2011 (2 Wochen)	LKH Feldbach, Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin
August 2011 (2 Wochen)	LKH Feldbach, Abteilung Neurologie
September 2010 (4 Wochen)	DKH Schladming, Abteilung Innere Medizin
August-September 2009 (4 Wochen)	LKH Feldbach, Abteilung Innere Medizin
Februar 2009 (2 Wochen)	Auslandsfamulatur in Moshi, Tanzania
September 2008 (2 Wochen)	LKH Feldbach, Abteilung Allgemeinchirurgie

SPEZIELLE STUDIENMODULE & WAHLFÄCHER

Spezielle Studienmodule:	Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten Klinische Humangenetik Gesundheits- und Medizinökonomie Case-based Learning in Klinik und Praxis Water for Life - Lebensmittel, Heilmittel, Umwelt
Wahlfächer:	Einführung in die Akupunktur I + II EKG-Seminar Common invasive procedures – CIP-Kurs I + II English in Clinical Practice I Grundlagen der Röntgenanatomie und Computertomografie Sonografische Diagnostik in der Akutaufnahme Pharmakotherapie in der Kardiologie Epidemiologische, ätiologische und therapeutische Aspekte der HIV-Infektion Epidemiologische, ätiologische und therapeutische Aspekte der infektiösen Hepatitiden Physikalische Therapie, Sportmedizin und Genetik

PRAKTISCHES JAHR

Pflichtfamulatur Allgemeinmedizin	Praxis Dr. Norbert Wind, Gratwein
1. Fächergruppe	Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, LKH Graz
2. Fächergruppe	Abteilung für Innere Medizin, LKH Feldbach
3. Fächergruppe	Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, St. Joseph Krankenhaus Berlin Tempelhof

KENNTNISSE

Sprachen	Gute Englischkenntnisse (Business English Certificate of Cambridge) Grundkenntnisse in Französisch und Schwedisch Ergänzungsprüfung Latein
EDV	Fundierte Kenntnisse der Programme Word, Excel, Access, PowerPoint, Photoshop Grundkenntnisse SPSS Statistics
Kaufmännisch	Rechnungswesen inkl. Computerunterstützung, Betriebswirtschaftslehre, Präsentationstechniken
Sonstiges	Rettungssanitäterin beim Steirischen Roten Kreuz seit 2007 Ausbildungs-Praxisbegleiter Berufsmodul Erste Hilfe Fachausbildung Mitglied der AMSA Graz (Austrian Medical Students' Association) 2008-2011 National Officer on Reproductive Health incl. HIV/AIDS 2009-2010 GCP-Schulung (Good Clinical Practice) Juli 2011