



Vitamin D bei kritisch kranken Erwachsenen

Einleitung

Bei gesunden Personen ist ein Vitamin-D-Mangel sehr häufig, bei kritisch Kranken mit lebensbedrohlichen Erkrankungen schwanken die Zahlen zur Prävalenz je nach Definition und Region zwischen 35 % (Mangel definiert als < 50 nmol/L) und 100 % (Mangel < 75 nmol/L; [1, 2]). Mit zunehmenden Erkenntnissen über die pleiotropen Effekte von Vitamin D wuchs auch das Interesse der Intensivmedizin an dem Hormon. In einer wachsenden Anzahl von Beobachtungsstudien wird ein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Defizienz und schweren Krankheitsverläufen, schlechtem Outcome und Mortalität beschrieben [3, 4]. Diese Arbeit soll einen Überblick über die bisher verfügbare Literatur auf diesem Gebiet geben.

Definitionen

Definitionen für normale Vitamin-D-Blutspiegel sind nicht einheitlich geregelt, am weitesten verbreitet ist die Definition von Vitamin-D-Mangel als 25(OH)D (Calcidiol)-Spiegel unter 20 ng/ml (50 nmol/l, Umrechnungsfaktor 2,5), Insuffizienz zwischen 21 und 29 ng/ml und Suffizienz zwischen 30 und 100 ng/ml. Eine Vitamin-D-Intoxikation tritt üblicherweise erst ab 25(OH)D-Konzentrationen von über 150 ng/ml auf [5, 6].

Physiologie

Menschen können Vitamin D über die Nahrung aufnehmen (besonders hohe

Konzentrationen in fettreichem Fisch, Eigelb, Shiitake-Pilzen), ein weitaus bedeutenderer Anteil wird jedoch im Körper synthetisiert. 7-Dehydrocholesterol wird in der Haut unter Exposition von UV-B-Licht zu Cholecalciferol (Vitamin D₃) umgewandelt, welches darauffolgend in der Leber zu 25(OH)D und in der Niere zu 1,25(OH)₂D (Calcitriol) verstoffwechselt wird. Die Abhängigkeit der Synthese von UV-B-Licht erklärt die typischen saisonalen Schwankungen des Vitamin-D-Spiegels mit Höchstwerten zu Sommerende und Tiefpunkt zu Winterende [7, 8].

Die biologische Wirkung der aktiven Form von Vitamin D₃ wird durch den nuklearen Vitamin-D-Rezeptor (VDR) vermittelt, ein ligandenabhängiger Transkriptionsfaktor, der traditionellerweise mit der Regulation des Kalzium- und Phosphathaushalts und des Knochenstoffwechsels in Zusammenhang gebracht wird. Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass Vitamin D auch an der Regulation einer Vielzahl von anderen Prozessen wie etwa Zellproliferation, Differenzierung und Immunmodulation beteiligt ist [9]. In einem Vitamin-D-Knockout-Mausmodell wurde vermutet, dass bis zu 3 % des Genoms direkt oder indirekt durch Vitamin D reguliert werden [10]. Vitamin-D-responsive Gene können durch VDR auf unterschiedlichen Wegen moduliert werden, wodurch die Genexpression positiv oder negativ beeinflusst wird. So wird unter anderem die Expression verschiedener Zytokine gehemmt, die inflammatorische oder hyperproliferative Effekte haben, wie beispielsweise Interleukin 2 (IL-2),

Interleukin 12 (IL-12), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ) und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF; [11]). Die immunmodulatorische Komponente von Vitamin D zeigt außerdem vielversprechende Wirkungen bei Transplantatempfängern. 1,25-(OH)₂D₃ und dessen Analoga wurden entweder als alleiniger Wirkstoff oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, wie Cyclosporin, in experimentellen Modellen getestet. Die Behandlung mit Vitamin D₃ führte zu einer verringerten Transplantatabstoßung [12]. In einem 2017 von Martineau *et al.* veröffentlichten systematischen Review mit Metaanalyse individueller Patientendaten von 10.933 Patienten konnte ein klarer Benefit einer Vitamin-D-Supplementation als wirksame Präventionsmaßnahme gegen akute Atemwegsinfektionen gezeigt werden, besonders bei Patienten, die einen schweren Vitamin-D-Mangel haben und deren Ausgangswerte unter 25 nmol/l liegen. Individuelle Daten aus 25 randomisiert kontrollierten Studien flossen in diese Analyse ein [13].

Ursachen für Mangel

Zu den wichtigsten Ursachen für Vitamin-D-Mangel zählen verminderte Synthese in der Haut, verringerte Absorption und erworbene oder angeborene Erkrankungen des Vitamin-D-Metabolismus [7]. Ausreichende Vitamin-D-Aufnahme über die Nahrung erweist sich als schwierig; die mittlere tägliche Zufuhr liegt bei Männern bei 116 IU (international units, entspricht 2,9 μ g) und

bei Frauen bei 88 IU (2,2 µg), die empfohlene Tageszufuhr für Erwachsene läge bei 600–800 IU/Tag [14]. Therapeutische Interventionen wie Operationen, Flüssigkeitsgabe, extrakorporale Membranoxygenierung, kardiopulmonale Bypassse und Plasmaaustausch führen zusätzlich zur kritischen Krankheit an sich zu einer weiteren Reduktion der Vitamin-D-Spiegel [15]. Zudem haben Intensivpatienten vermutlich einen höheren Bedarf an Vitamin D sowie ein hohes Risiko für Störungen der Vitamin-D-Achse aufgrund von Dysfunktionen der Leber, Nebenschilddrüsen oder Nieren, was die Umwandlung von 25(OH)D zum aktiven Hormon hemmt [8, 16].

Substitutionstherapie

In Europa ist zur Substitutionstherapie aktuell eher die Verwendung von Vitamin D₃ üblich, während in den USA vorwiegend Vitamin D₂ eingesetzt wird. Die Frage, was davon sich besser eignet, ist nach wie vor nicht vollständig geklärt.

Die Richtlinien zu Vitamin-D-Substitution bei Intensivpatienten sehen aktuell keine beziehungsweise nur eine niedrig dosierte (200–800 IU/Tag) Gabe von Vitamin D vor, was nicht mehr als der empfohlenen minimalen Zufuhr für gesunde Individuen entspricht [17]. Es ist jedoch bekannt, dass es bei solch niedriger Dosierung bis zur Normalisierung der Vitamin-D-Werte mehrere Monate dauern kann, bei hospitalisierten Patienten normale Spiegel eventuell auch gar nicht erreicht werden können [18, 19]. Aufgrund dessen scheint eine hochdosierte Supplementierung eine attraktive Maßnahme. Dazu wurden bereits Studien mit Vitamin-D₃-Gaben bis zu 540.000 IU durchgeführt, bei denen ein rascher und gefahrloser Ausgleich des Vitamin-D-Mangels erzielt werden konnte [18, 20, 21].

Material und Methoden

Die benötigten wissenschaftlichen Artikel wurden in erster Linie über die Online-Datenbank PubMed gesucht. Mittels der Fachsystematik MeSH (Medical Subject Headings) wurden mit den Schlagwörtern „Vitamin D“, „Vitamin D Deficiency“ und „ICU“ relevante Artikel

gefunden. Anhand des Abstracts wurde entschieden, welche Artikel zum Thema von Bedeutung waren. Einige Arbeiten wurden auch durch Verweise aus anderen Artikeln gefunden.

Die Arbeiten wurden in ICU-Beobachtungsstudien, ICU-Beobachtungsstudien bei Kindern, relevante Beobachtungsstudien außerhalb der ICU, Interventionsstudien und Metaanalysen eingeteilt.

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

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

Ergebnisse – Vitamin-D-Mangel bei kritisch Kranken

Im Zuge der Literaturrecherche wurden 55 zum Thema relevante Arbeiten gefunden. Ein Überblick über die Studien (ICU-Beobachtungsstudien, ICU-Beobachtungsstudien bei Kindern, relevante Beobachtungsstudien außerhalb der ICU, Interventionsstudien) findet sich in den **Tab. 1, 2, 3 und 4**.

2003 wurde von *van den Berghe et al.* die erste Interventionsstudie zu Vitamin D im ICU-Setting publiziert. 22 ICU-Patienten wurden Kontrollpersonen gegenübergestellt und zu täglich 200 IU (low dose) oder 500 IU (high dose) intravenösem Cholecalciferol randomisiert. Eine tägliche Verabreichung von 500 IU Cholecalciferol normalisierte den Vitamin-D-Status nicht. Darüber hinaus verstärkte sich mit längerem ICU-Aufenthalt die Knochenresorption auf das bis zu 15-Fache der normalen Werte und war assoziiert mit gehemmter Osteoblastenfunktion [60].

Amrein et al. führten 2011 erstmals eine randomisiert kontrollierte Studie

zu wirklich hochdosierter Vitamin-D-Supplementierung bei Intensivpatienten durch mit dem Ziel, die Sicherheit und Effizienz einer einzelnen oralen hochdosierten Vitamin-D₃-Supplementierung im ICU-Setting zu evaluieren. 25 Vitamin-D-defiziente ICU-Patienten erhielten entweder 540.000 IU Cholecalciferol oder ein Placebo. Binnen 7 Tagen normalisierten sich in der Interventionsgruppe bei 8 von 10 Patienten die Vitamin-D-Werte. Der mittlere Anstieg des Serum-25(OH)D lag bei 25 ng/ml, der höchste erreichte 25(OH)D-Wert bei 64 ng/ml, während bei zwei Patienten die Werte nur sehr gering (7 ng/ml) oder nicht (1 ng/ml) anstiegen. Es gab keine Fälle von Hyperkalzämie oder Hyperkalziurie [61].

Im Anschluss an diese Pilotstudie führten *Amrein et al.* die bisher größte Vitamin-D-Interventionsstudie im ICU-Setting durch. 475 Vitamin-D-defiziente ICU-Patienten erhielten entweder hochdosiertes Vitamin D₃ oder ein Placebo. Der Initialdosis von 540.000 IU Cholecalciferol folgten fünf monatliche Erhaltungsdosen von 90.000 IU. Binnen 7 Tagen erreichten 52,2 % der Patienten der Interventionsgruppe Vitamin-D-Suffizienz, mit einem Anstieg des 25(OH)D von $13,0 \pm 4,8$ auf $35,5 \pm 20,6$ ng/ml. Dauer des ICU- und Krankenhausaufenthalts sowie Krankenhaus- und 6-Monats-Mortalität unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. In der Subgruppe der Patienten mit schwerem Vitamin-D-Mangel zu Beginn (≤ 12 ng/ml, $n = 200$) war jedoch in der Interventionsgruppe sowohl die Krankenhaus- als auch die 6-Monats-Mortalität signifikant niedriger (28,6 % vs. 46,1 %, $p = 0,010$, und 34,7 % vs. 50,0 %, $p = 0,021$; [18]).

In der Interventionsstudie von *Leaf et al.* wurde untersucht, ob eine einmalige intravenöse Gabe des kurzwirksamen Metaboliten 1,25(OH)₂D positive Auswirkungen auf Marker des angeborenen Immunsystems, Entzündung und Nierenversagen hat. 67 ICU-Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock wurden auf zwei Gruppen aufgeteilt, eine Gruppe erhielt 2 µg Calcitriol intravenös, die andere ein Placebo. 24 h nach der Intervention hatten die Patienten,

denen Calcitriol verabreicht worden war ($n = 36$), ähnliche Plasmakonzentrationen an Cathelicidin wie Patienten der Placebogruppe ($n = 31$, $p = 0,16$). Bei der Calcitriol-Gruppe wurde eine höhere Cathelicidin- ($p = 0,04$) und IL-10- ($p = 0,03$) mRNA-Expression gemessen als in der Placebogruppe. Konzentrationen an Plasmazytokinen sowie Nierenschädigungsparametern waren vergleichbar hoch ($p > 0,05$). Calcitriol hatte keinen Effekt auf klinische Outcomes, keinerlei Nebenwirkungen wurden beobachtet [63].

Nair *et al.* verglichen in einer randomisierten Interventionsstudie den Effekt von zwei unterschiedlich hohen Dosierungen intramuskulären Cholecalciferols auf Serumspiegel von 25(OH)D, sowie Kalzium, Phosphat, PTH, CRP, IL-6 und Cathelicidin. 50 erwachsene ICU-Patienten mit SIRS wurden randomisiert auf zwei Gruppen aufgeteilt und erhielten entweder 150.000 IU oder 300.000 IU intramuskuläres Cholecalciferol. Vor der Randomisierung wurden 28 der 50 Patienten (56 %) als Vitamin-D-defizient eingestuft (25(OH)D < 50 nmol/L). Einzeldosen sowohl von 150.000 IU, als auch 300.000 IU intramuskulären Cholecalciferols konnten einen Vitamin-D-Mangel erfolgreich ausgleichen (8 von 10 bzw. 10 von 12 hatten an Tag 14 suffiziente Spiegel), wobei ein stärkerer Anstieg des Vitamin-D-Spiegels mit einem stärkeren Cathelicidin-Anstieg einherging. Die Mortalitätsrate im Krankenhaus unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen [64].

In der Arbeit von Quraishi *et al.* wurden Veränderungen von Vitamin-D-Status und Cathelicidin bei septischen ICU-Patienten, die entweder Cholecalciferol oder ein Placebo erhielten, verglichen. 30 Patienten wurden drei verschiedenen Gruppen zugeordnet, 10 Patienten erhielten 200.000 IU Cholecalciferol enteral, 10 Patienten 400.000 IU und weitere 10 ein Placebo. Die Gruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Tests verglichen. Im Vergleich zum Ausgangswert lag die mittlere Änderung des Gesamt-25(OH)D in der Placebogruppe an Tag 5 bei 3 (-3 bis 8)%, der 200.000-IU-Cholecalciferol-Gruppe bei 49 (30–82)% und der 400.000-IU-Grup-

J Klin Endokrinol Stoffw 2017 · 10:92–101 <https://doi.org/10.1007/s41969-017-0009-0>
© Springer-Verlag GmbH Austria 2017

E. Altendorfer · S. Amrein · K. Amrein

Vitamin D bei kritisch kranken Erwachsenen

Zusammenfassung

Einleitung und Ziele. Studien der letzten Jahrzehnte brachten neue Erkenntnisse über die Rolle von Vitamin D in einer Vielzahl von Erkrankungen. Momentan wird der Vitamin-D-Mangel als modifizierbarer Risikofaktor für Morbidität und Mortalität bei Intensivpatienten diskutiert. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die zu dem Thema bisher veröffentlichten Studien und deren Ergebnisse zu geben.

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

Ergebnisse. Es wurden 30 Beobachtungsstudien im ICU-Setting (Intensive Care Unit), vier ICU-Beobachtungsstudien bei Kindern und neun relevante Beobachtungsstudien außerhalb des ICU-Settings gefunden. Seit 2003 wurden in Österreich, Belgien, Australien und den USA neun randomisiert kontrollierte Studien zu Vitamin-D-Supplementation bei kritisch kranken Erwachsenen mit

Teilnehmerzahlen zwischen 25 und 475 durchgeführt (gesamt $n = 716$). In den Interventionsstudien zeigte sich ein relatives Mortalitätsrisiko von 0,69 bis 1,17 (gesamt 0,70).

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

Schlüsselwörter

Vitamin-D-Mangel · Cholecalciferol · Intensivpatienten · Kritisch Kranke · Mortalität

Vitamin D deficiency in critically ill adults

Abstract

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

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

Results. The literature research retrieved 30 observational studies in an intensive care unit (ICU) setting, four observational studies in paediatric ICUs and nine observational studies in a non-ICU-setting. Since 2003, nine randomized controlled trials (RCTs) on vitamin D supplementation in critically ill adults have been carried out in Austria, Belgium, Australia and the USA. The number

of participants varied from 25 to 475 (716 in total). The odds ratio (OR) in these RCTs for mortality was calculated between 0.69 and 1.17 (0.70 in total).

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

Keywords

Vitamin D deficiency · Cholecalciferol · Intensive care patients · Critically ill · Mortality

Tab. 1 ICU-Beobachtungsstudien, chronologisch geordnet					
Studie	Ort	Design	Patienten	Mortalität	Sonstiges
Lee 2009 [4]	St. Vincent's Hospital, Sydney, Australien	P	24 ICU-Patienten	3 Todesfälle	DM unabhängig von Hypokalziämie & Hypoalbuminämie assoziiert mit schlechtem Outcome
Jeng 2009 [2]	Atlanta, USA	P	24 septische ICU-Pat.; 25 nicht septische ICU-Pat.; 21 gesunde	Nicht untersucht	Positive Korrelation zwischen D und systemischen LL-37-Werten
Braun 2011 [22]	Brigham and Women's Hospital & Massachusetts General Hospital Boston, USA	R	2399 ICU-Patienten	OR für 30-Tage-Mortalität bei DM 1,69	Erhöhtes OR für positive Blutkulturen
Cecchi 2011 [23]	Careggi Teaching Hospital, Florenz, Italien	P	98 septische, 72 Trauma-ICU-Patienten	D nicht assoziiert mit Outcome bei Sepsis/septischem Schock	Septische Pat. hatten signifikant niedrigere D-Spiegel
McKinney 2011 [24]	Veterans Affairs Facility, USA	R	136 ICU-Patienten	OR Mortalität bei DM 1,81	D-Suffizienz könnte Kosten & Aufenthaltsdauer senken
Venkatram 2011 [25]	Bronx Lebanon Hospital Center, NY, USA	R	437 ICU-Patienten	OR Mortalität bei DM 8,7	–
Arnsion 2012 [26]	Meir Medical Center, Israel	P	130 ICU-Patienten	Kürzere Überlebensdauer bei DM	–
Braun 2012 [27]	BWH & MGH Boston, USA	R	1325 ICU-Patienten	OR 30-Tage-Mortalität bei DM 1,85	–
Higgins 2012 [19]	Kingston General Hospital, Ontario, Kanada	P	196 internistische und chirurgische ICU-Patienten	Keine signifikanten Unterschiede in 28-Tage-Mortalität	Längerer ICU-Aufenthalt, höhere Tendenz zu Organversagen bei DM
Matthews 2012 [28]	Grady Memorial Hospital, Atlanta, USA	P	258 chirurgische ICU-Patienten	Höhere Mortalität bei DM	Längerer ICU-Aufenthalt, höhere Kosten
Flynn 2012 [29]	Detroit, USA	P	66 chirurgische ICU-Patienten	Mortalität unbeeinflusst	Längerer Krankenhausaufenthalt bei DM
Su 2013 [30]	Chinese People's Liberation Army General Hospital, Peking, China	Unklar	156 ICU-Patienten, 50 gesunde Kontrollen	D kein Prognosefaktor für Mortalität	–
Aygenel 2013 [31]	Gazi University Hospital, Ankara, Türkei	P	201 ICU-Patienten	Mortalität höher, DM aber kein unabhängiger Risikofaktor	Unterschiede bei Sepsis, mech. Beatmung, Organdysfunktion
Hu 2013 [32]	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, China	P	216 internistische ICU-Patienten	OR 90-Tage-Mortalität bei DM 3,018	Höherer APACHE-II-Score, mehr positive Blutkulturen, Multiorganversagen
Nair 2013 [33]	St Vincent's Hospital, Sydney, Australien	P	100 ICU-Patienten	Keine Zusammenhänge feststellbar	Schwerere Erkrankung bei ICU-Aufnahme, weniger krankenhaushfreie Tage
Amrein 2014 [18]	Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz, Österreich	R	655 ICU-Patienten	HR Krankenhausmortalität bei DM 2,05	Längerer ICU-Aufenthalt
Moromizato 2014 [34]	BWH & MGH Boston, USA	R	3386 ICU-Patienten	OR 90-Tage-Mortalität bei DM 1,63	DM vor Aufnahme ist signifikanter Prädiktor für Sepsis
Padhi 2014 [35]	Orissa, Indien	R	152 internistische ICU-Patienten	Erhöhte Mortalität bei DM	Längere Ventilation & ICU-Aufenthalt
Quraishi 2014 [36]	MGH Boston, USA	P	100 chirurgische ICU-Patienten	Höhere 90-Tage-Mortalität	Höhere 90-Tage-Wiederaufnahmeraten
Barnett 2014 [37]	Vanderbilt University Medical Center, Nashville, USA	FKS	478 ICU-Patienten mit Sepsis oder Trauma	Höhere 1-Jahres-Mortalität bei DM bei Trauma-Pat	Keine signifikanten Ergebnisse
Ala-Kokko 2016 [38]	17 Finnische ICUs	P	610 ICU-Patienten mit schwerer Sepsis	DM bei Aufnahme nicht assoziiert mit 90-Tage-Mortalität	Ausgeprägtere Entzündungsreaktionen, Prädisposition für nosokomiale Infektionen

Tab. 1 ICU-Beobachtungsstudien, chronologisch geordnet (Fortsetzung)

Studie	Ort	Design	Patienten	Mortalität	Sonstiges
Alizadeh 2015 [39]	Imam Khomeini Hospital, Teheran, Iran	P	70 chirurgische ICU-Patienten	Kein signifikanter Zusammenhang mit Mortalität	Längerer ICU-Aufenthalt
Leaf 2015 [40]	BWH Boston, USA	P	121 ICU-Patienten	Niedriges D → niedriges hCAP18 → größere 90-Tage-Mortalität	–
Moraes 2015 [41]	Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasilien	P	135 ICU-Patienten	Niedriges D bei Aufnahme unabhängiger Risikofaktor für Mortalität	–
Brook 2015 [42]	MGH, Boston, USA	R	300 chirurgische ICU-Patienten	Nicht untersucht	Unterschiede in Entlassungsziel (nach Hause vs. nicht nach Hause)
Kempker 2015 [43]	Grady Memorial Hospital, Atlanta, USA	P	314 internistische ICU-Patienten	Mortalität unbeeinflusst	Kein erhöhtes Risiko für nosokomiale Infekte
De Pascale 2015 [44]	Agostino Gemelli Hospital, Rom, Italien	R	107 ICU-Patienten mit schwerer Sepsis	Extremer DM unabhängiger Prädiktor für Sepsis-Mortalität	Längere mechanische Beatmung, mehr Vasopressoren nötig
Guan 2016 [45]	University of Utah Hospital, USA	P	415 neurologische ICU-Patienten	DM in Neuro-ICU signifikant mit „In-hospital“-Mortalität assoziiert	Signifikant mehr Harnwegsinfekte, höhere Tendenz zu Pneumonien und Sepsis
Vosoughi 2016 [46]	Al-Zahra Hospital, Isfahan, Iran	P	185 ICU-Patienten	Keine signifikante Assoziation D und Outcome	–
Anwar 2017 [47]	Fayoum, Cairo, Alazhar und Ain Shams University Hospitals, Ägypten	P	250 ICU-Patienten	Kein unabhängiger Prädiktor für Mortalität	Höherer APACHE II-Score

P Prospektive Studie, R Retrospektive Studie, FKS Fallkontrollstudie, D 25(OH)D, DM Vitamin-D-Mangel

pe bei 69 (55–106%) ($p < 0,001$). Das bioverfügbare 25(OH)D steigerte sich um 4 (–8 bis 7)%, 45 (40–70)% und 96 (58–136%) ($p < 0,01$), die Konzentration von LL-37 um –17 (–9 bis –23)%, 4 (–10 bis 14)% und 30 (23–48%) ($p = 0,04$). Zwischen bioverfügbarem 25(OH)D und LL-37 wurde eine positive Korrelation beobachtet (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient = 0,44, $p = 0,03$), jedoch nicht zwischen Gesamt-25(OH)D und LL-37. In keiner der Gruppen wurden Zwischenfälle aufgrund der Cholecalciferol-Therapie beobachtet [65].

In der Pilotstudie von Han *et al.* wurde ebenfalls hochdosiertes, enteral verabreichtes Cholecalciferol mit Placebo verglichen. 9 mechanisch beatmete ICU-Patienten erhielten 250.000 IU Cholecalciferol (auf fünf Tage aufgeteilt), 11 Patienten 500.000 IU und 10 Patienten ein Placebo. Zu Beginn der Studie hatten 13 Patienten (43 %) einen Vitamin-D-Mangel. Die 250.000-IU- und 500.000-IU-Behandlungsschemata führten jeweils zu einem signifikanten Anstieg der durchschnittlichen 25(OH)D-Plasmakonzentration. An Tag 7 lagen die Werte bei $45,7 \pm 19,6$ ng/ml beziehungsweise $55,2 \pm 14,4$ ng/ml, im Vergleich zu unveränderten Werten in der Placebogruppe ($21 \pm$

$11,2$ ng/ml), $p < 0,001$. In beiden Interventionsgruppen kam es zu einer signifikanten Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer, verglichen mit Placebo (25 ± 14 und 18 ± 11 , im Vergleich zu 36 ± 19 Tage; $p = 0,03$). Bei anderen klinischen Outcomes wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt [66].

In der darauffolgenden Arbeit untersuchten Han *et al.* anhand derselben Patienten den Zusammenhang zwischen der vorangegangenen hochdosierten Vitamin-D-Substitution und freiem 25(OH)D, die Beziehung zwischen freiem 25(OH)D und zirkulierendem Cathelicidin (LL-37) und humanem Beta-Defensin 2 (hBD-2) und die Assoziation der genannten antimikrobiellen Peptide und freiem 25(OH)D mit der Phagozytosefunktion alveolärer Makrophagen. Die Plasmakonzentration von freiem 25(OH)D korrelierte mit der Gesamt-25(OH)D-Konzentration ($r = 0,82$, $p < 0,001$). Die 500.000-IU-Dosierung von Vitamin D führte zu einem stärkeren Anstieg an freiem 25(OH)D als die niedrigere Dosis. Die prozentuale Änderung der hCAP18-mRNA war positiv assoziiert mit der prozentualen Änderung an freiem 25(OH)D an Tag 7 und Tag 14 ($r = 0,48$, $p = 0,04$; $r = 0,59$, $p = 0,03$). Die Plas-

makonzentration von LL-37 korrelierte zudem mit dem Prozentsatz an Alveolar-makrophagen mit Phagozytoseaktivität ($r = 0,51$, $p = 0,04$; [67]).

Grossmann *et al.* führten 2012 eine randomisierte, placebokontrollierte Studie über den Effekt von Vitamin D bei Patienten mit Cystischer Fibrose durch [62]. 30 Erwachsenen, die aufgrund einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert worden waren, wurden entweder 250.000 IU Cholecalciferol oder ein Placebo verabreicht.

Der mittlere 25(OH)D-Serumspiegel stieg in der Vitamin-D-Gruppe von $30,6 \pm 3,2$ ng/ml auf $58,1 \pm 3,5$ ng/ml ($p < 0,001$) nach einer Woche, und $36,7 \pm 2,6$ ng/ml nach 12 Wochen ($P = 0,06$), die Werte in der Placebogruppe blieben unverändert. Patienten der Vitamin-D-Gruppe hatten eine höhere 1-Jahres-Überlebensrate (14 von 15 vs. 10 von 15, $P = 0,029$) und mehr krankenhaushfreie Tage (169 vs. 133, $P = 0,036$) sowie mehr Tage ohne IV-Antibiose (154 vs. 121, $P = 0,073$; [62]).

Metaanalysen

Eine erste Metaanalyse randomisiert kontrollierter Studien zu Vitamin D und

Tab. 2 ICU-Beobachtungsstudien bei Kindern

Studie	Ort	Design	Patienten	Ergebnisse
Madden 2011 [48]	Children's Hospital Boston, USA	P	511 PICU-Patienten	Niedrige D-Werte bei Aufnahme assoziiert mit schwererer Erkrankung
McNally 2012 [49]	7 kanadische PICUs	P	326 PICU-Patienten	Assoziiert mit Hypokalziämie, Katecholaminbedarf, Aufenthaltsdauer, schwerere Verläufe
Ebenezer 2016 [50]	Christian Medical College, Vellore, Indien	P	52 PICU-Patienten	Assoziiert mit schwererer Erkrankung, mechanischer Beatmung, Bedarf an Vasopressoren
Sankar 2016 [51]	Ram Manoha Lohia Hospital, Neu Delhi, Indien	P	101 PICU-Patienten	Längerer ICU-Aufenthalt bei D-defizienten Kindern

P Prospektive Studie, D 25(OH)D, PICU Paediatric Intensive Care Unit

Tab. 3 Beobachtungsstudien, nicht ICU

Studie	Ort	Design	Patienten	Mortalität	Sonstiges
Ginde 2011 [52]	Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA	P	81 septische Patienten aus Notaufnahme	Nicht untersucht	Schwerere Sepsis, höhere APACHE-II- & SOFA-Scores bei Pat. mit DM
Remmelts 2012 [53]	Niederlande	P	272 hospitalisierte Patienten	D ist unabhängiger Prädiktor für 30-Tage-Mortalität	Assoziiert mit schlechtem Outcome bei ambulant erworbener Pneumonie
Börgermann 2012 [54]	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Deutschland	P	59 Herzchirurgiepatienten	Nur 2 Tote	Niedriges Calcitriol assoziiert mit Entzündungsprozessen und altersabhängigen Unterschieden im klinischen Outcome
Quraishi 2013 [55]	BWH & MGH Boston, USA	R	2135 hospitalisierte Patienten	Nicht untersucht	Präklinischer DM führt zu erhöhtem OR für nosokomiale Infektionen
Lange 2013 [56]	BWH & MGH Boston, USA	R	23.603 hospitalisierte Patienten	D < 30 ng/ml vor Aufnahme erhöhtes OR für Gesamt mortalität	Höheres Risiko für Infekte der Blutbahn bei D < 15 ng/ml
Nguyen 2013 [57]	Loma Linda University, Kalifornien, USA	P	91 septische hospitalisierte Patienten	Niedriges 1,25(OH) ₂ D assoziiert mit erhöhter Mortalität	–
Amrein 2014 [18]	BWH & MGH Boston, USA	R	24.094 hospitalisierte Patienten	U-Förmige Beziehung D und Mortalität	–
Sriram 2015 [58]	Stroger Hospital of Cook County, Chicago, USA	P	61 elektive Herz-OP-Patienten	Fallzahl zu klein für statistische Aussage	Signifikante Assoziation zwischen präoperativem D und ICU-Aufenthaltsdauer
Zittermann 2016 [59]	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Deutschland	P	3340 Herzchirurgiepatienten	Nicht untersucht	Niedriges 1,25(OH) ₂ D assoziiert mit postoperativen Infekten, 25(OH)D nicht

P Prospektive Studie, R Retrospektive Studie, D 25(OH)D, DM Vitamin-D-Mangel

Outcome bei Intensivpatienten wurde 2016 von Weng *et al.* veröffentlicht [68]. Vier RCTs [16, 18, 63, 65] mit insgesamt 602 Patienten wurden berücksichtigt. Die Datenanalyse ergab, dass durch Vitamin-D-Supplementierung das Mortalitätsrisiko nicht signifikant gesenkt werden konnte. Die Krankenhausaufenthaltsdauer wurde signifikant verkürzt (im Mittel –6,7 Tage, 95 %-CI –13,05 bis –0,35), die ICU-Aufenthaltsdauer nicht signifikant beeinflusst, wobei die durchgeführte TSA („trial sequential analysis“) zeigte, dass die Stichprobe zu klein war, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhal-

ten [68]. Es muss also erwähnt werden, dass diese Metaanalyse schwerwiegende methodische Probleme aufweist und die Studienselektion unvollständig war [69].

Putzu *et al.* veröffentlichten 2017 [70] eine Metaanalyse, in die sieben Studien mit insgesamt 716 Patienten einfließen [18, 61–63, 65, 66, 71]. Eine Vitamin-D-Substitution war mit signifikant niedrigerer Mortalität assoziiert als Gabe von Placebo (101/320 (32 %) vs. 123/307 (40 %); OR 0,70 (95 % CI 0,50–0,98); $p = 0,04$). Bei unerwünschten Zwischenfällen und anderen sekundären Endpunkten wurden keine Unterschiede gefun-

den [70]. Zu dieser Metaanalyse muss einschränkend gesagt werden, dass die Grossmann-Studie Patienten mit Exazerbation bei Cystischer Fibrose einschloss und ohne diese Studie die Resultate nicht mehr signifikant wären.

Die zuletzt erschienene Metaanalyse von Langlois *et al.* berücksichtigte sechs RCTs [18, 61, 63–66] mit insgesamt 695 Patienten. Keine der untersuchten Parameter (Mortalität, ICU-/Krankenhausaufenthaltsdauer, Infekte, Beatmungsdauer) wurden signifikant durch Vitamin-D-Gabe beeinflusst. Die Autoren kommen aufgrund dieser Er-

Tab. 4 ICU-Interventionsstudien

Studie	Ort	n	Intervention	Ergebnisse
Van den Berghe 2003 [60]	University of Leuven, Belgien	22	500 IU D ₃ täglich, i. v.	Aktuell empfohlene Vitamin-D-Dosis normalisiert Werte nicht, erhöhter Knochenumsatz bei ICU-Pat
Amrein 2011 [61]	LKH Graz, Österreich	25	1 × 540.000 IU D ₃ , enteral	Einzelne ultrahohe Dosis Cholecalciferol normalisiert Vit.-D-Werte ohne bedeutende Nebenwirkungen
Grossmann 2012 ^a [62]	Atlanta, USA	30	1 × 250.000 IU D ₃	Höhere 1-Jahres-Überlebensrate, mehr krankenhausfreie Tage
Amrein 2014 [18]	LKH Graz, Österreich	475	1 × 540.000 IU D ₃ , enteral, dann 5 × 90.000 IU D ₃ monatl.	Bei 25(OH)D < 12 ng/ml signifikant niedrigere Mortalität durch hochdos. Vit. D
Leaf 2014 [63]	BWH & Beth Israel, Boston, USA	67	1 × 2,0 µg Calcitriol, i. v.	Keine signifikanten Unterschiede
Nair 2015 [64]	St Vincent's Hospital, Sydney, Australien	50	1 × 150.000 IU D ₃ , i. m. oder 1 × 300.000 IU D ₃ , i. m.	Einzeldosis Cholecalciferol i. m. normalisierte Vit.-D-Spiegel, stärkerer D-Anstieg führte zu stärkerem Cathelicidin-Anstieg
Quraishi 2015 [65]	MGH Boston, USA	30	1 × 200.000 IU D ₃ , enteral oder 1 × 400.000 IU D ₃ , enteral	Hochdosiertes Cholecalciferol als Bolus korrigierte schnell und sicher Vit.-D-Spiegel, beeinflusst Zytokinexpression
Han 2016 [66] und 2017 [67]	Emory University Hospital, Emory University Midtown; Atlanta, USA	30	5 × 50.000 IU D ₃ , enteral oder 5 × 100.000 IU D ₃ , enteral	2016: kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer durch hochdosiertes Cholecalciferol 2017: Dosisabhängiger Anstieg von freiem 25(OH)D im Plasma, assoziiert mit steigender mRNA-Expression von hCAP18

^aPatienten mit Cystischer Fibrose, nicht unbedingt auf ICU

gebnisse zu der Schlussfolgerung, dass Vitamin-D-Gabe nicht zu einer Verbesserung des klinischen Outcomes führt, die statistische Ungenauigkeit jedoch durch die kleine Anzahl an verfügbaren Studien erklärt werden könnte [72]. Auch in dieser letzten Metaanalyse liegen leider schwerwiegende methodische Probleme vor, zum Beispiel wurde die Studie von Nair *et al.* inkludiert und offensichtlich der 150.000-IU-Vitamin-D₃-Arm in die Placebogruppenanalyse integriert.

Diskussion

Im Zuge der Literaturrecherche wurden 30 Beobachtungsstudien im ICU-Setting, vier ICU-Beobachtungsstudien bei Kindern, neun relevante Beobachtungsstudien außerhalb des ICU-Settings, neun Interventionsstudien und drei Metaanalysen gefunden und strukturiert aufgearbeitet. Die Anzahl der Patienten variierte bei den Beobachtungsstudien zwischen

52 und 24.094, bei den Interventionsstudien zwischen 22 und 475.

Die Ergebnisse der Studien erweisen sich als ähnlich heterogen wie die Studien und ihre Endpunkte selbst. In 16 der ICU-Beobachtungsstudien zeigte sich eine Tendenz zu erhöhter Mortalität bei Vitamin-D-Mangel, bei 10 wurde kein Zusammenhang der beiden Parameter gefunden. Ebenso uneinheitlich waren die Resultate hinsichtlich Morbidität. Einige Arbeiten liefern Hinweise auf verlängerte Aufenthaltsdauer (ICU [19, 28, 35, 39, 73] und Krankenhaus [29, 36]) und somit auch höhere Behandlungskosten [24, 28] bei Vitamin-D-defizienten Patienten, andere beschreiben Unterschiede bei Cathelicidin-Spiegel [2, 40], Infekten [19, 29, 31, 38, 45], Organdysfunktion [29, 31, 32] und Sepsis [23, 31, 34]. Bei drei Studien [30, 43, 46] wurden keinerlei signifikante Zusammenhänge zwischen Vitamin-D-Spiegel und Outcome gefunden.

Klar ist, dass ein Vitamin-D-Mangel bei kritisch Kranken ein besonders häu-

figes Problem darstellt, bedingt durch eine Vielfalt an ungünstigen Faktoren, die bei diesen Patienten vorhanden sind. Die Interventionsstudie von van den Berghe *et al.* demonstrierte, dass die für kritisch Kranke empfohlene Dosierung von 500 IU Vitamin D täglich einen Vitamin-D-Mangel bei diesen Patienten nicht ausgleichen konnte. Die Jahre später darauf folgenden Studien von Amrein, Nair und Quraishi zeigten, dass sehr hochdosiertes Vitamin D₃ auch als Einzeldosis zu rascher und sicherer Normalisierung der Vitamin-D-Spiegel führte [60, 61, 64, 65]. Das zentrale Ergebnis der größten bisher durchgeführten Interventionsstudie von Amrein *et al.* war, dass in der Subgruppe der Patienten mit 25(OH)D-Spiegel von <12 ng/ml die Mortalität durch hochdosierte Vitamin-D-Substitution signifikant gesenkt werden konnte.

Die Aussagekraft bezüglich Outcome der bisherigen Interventionsstudien und Metaanalysen ist durch die größtenteils sehr geringe Teilnehmerzahl beschränkt. In der Studie von Grossmann *et al.* lag zu-

dem auch vor der Intervention kein Vitamin-D-Mangel vor (mittlerer Spiegel von $30,6 \pm 3,2$ ng/ml). In der Arbeit von *Nair et al.* gab es keine wirkliche Placebogruppe, da nur die Unterschiede zwischen 150.000 IU und 300.000 IU untersucht wurden.

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

Sehr für eine hochdosierte Vitamin-D-Substitution bei kritisch Kranken sprechen die günstigen Kosten und das geringe Nebenwirkungsprofil der Intervention. Selbst bei verabreichten Dosen von 540.000 IU Cholecalciferol traten keine vermehrten unerwünschten Wirkungen auf [18]. Der Vitamin-D-Spiegel der Patienten sollte jedoch trotz allem im Auge behalten werden, da Konzentrationen von über 60 ng/ml ebenso mit erhöhter Mortalität assoziiert sind wie Werte unter 20 ng/ml [74].

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

Korrespondenzadresse



E. Altendorfer
Medizinische Universität Graz
Graz, Österreich
elisabeth.altendorfer@
stud.medunigraz.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Amrein erhielt Vortragshonorare von Fresenius Kabi, Sinapharm und Siemens. E. Altendorfer und S. Amrein geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS (2012) Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med* 38(12):2055–2062
- Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR et al (2009) Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 7(1):28
- Zajic P, Amrein K (2014) Vitamin D deficiency in the ICU: a systematic review. *Minerva Endocrinol* 39(4):275–287
- Lee P (2011) Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(5):769–781
- Holick MF, Chen TC (2008) Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 87(4):1080–1086
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96(7):1911–1930
- Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357(3):266–281
- Amrein K, Venkatesh B (2012) Vitamin D and the critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15(2):188–193
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R (2005) Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 26(5):662–687
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF et al (2008) Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 29(6):726–776
- DeLuca HF (2004) Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80(6 Suppl):1689s–1696s
- Hullett DA, Cantorna MT, Redaelli C, Humpal-Winter J, Hayes CE, Sollinger HW et al (1998) Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation* 66(7):824–828
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P et al (2017) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 356:i6583
- Brown J, Amling M, Barvencik F (2011) Möglichkeiten zur Verbesserung des Vitamin-D-Status der Bevölkerung. *J Mineralstoffwech Muskuloskelet Erkrank* 18(3):104–109
- McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY et al (2013) Impact of anesthesia and surgery for congenital heart disease on the vitamin D status of infants and children: a prospective longitudinal study. *Anesthesiology* 119(1):71–80
- Amrein K, Christopher KB, McNally JD (2015) Understanding vitamin D deficiency in intensive care patients. *Intensive Care Med* 41(11):1961–1964
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK et al (2011) The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 96(1):53–58
- Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C et al (2014) Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITDAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 312(15):1520–1530
- Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK (2012) Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 36(6):713–720
- Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scott MA, Reid IR (2009) High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int* 20(8):1407–1415
- von Restorff C, Bischoff-Ferrari HA, Theiler R (2009) High-dose oral vitamin D3 supplementation in rheumatology patients with severe vitamin D3 deficiency. *Bone* 45(4):747–749
- Braun A, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Liu Y, Giovannucci E et al (2011) Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 39:671–677
- Cecchi A, Bonizzoli M, Douar S, Mangini M, Paladini S, Gazzini B et al (2011) Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. *Minerva Anestesiol* 77(12):1184–1189
- McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, Peiris AN (2011) Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc* 12(3):208–211
- Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G (2011) Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Critical Care* 15(6):R292
- Arnsion Y, Gringauz I, Itzhaky D, Amital H (2012) Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. *QJM* 105(7):633–639
- Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, Giovannucci E, Christopher KB (2012) Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 40:63–72
- Matthews LR, Ahmed Y, Wilson KL, Griggs DD, Danner OK (2012) Worsening severity of vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. *Am J Surg* 204(1):37–43
- Flynn L, Zimmerman LH, McNorton K, Dolman M, Tyburski J, Baylor A et al (2012) Effects of vitamin D deficiency in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 203(3):379–382
- Su LX, Jiang ZX, Cao LC, Xiao K, Song JP, Li H et al (2013) Significance of low serum vitamin D for infection risk, disease severity and mortality in critically ill patients. *Chin Med J* 126(14):2725–2730

31. Aygencel G, Turkoglu M, Tuncel AF, Candir BA, Bildaci YD, Pasaoglu H (2013) Is vitamin D insufficiency associated with mortality of critically ill patients? *Crit Care Res Pract* 2013:856747
32. Hu J, Luo Z, Zhao X, Chen Q, Chen Z, Qin H et al (2013) Changes in the calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and prognosis for critically ill patients: a prospective observational study. *PLOS ONE* 8(9):e75441
33. Nair P, Lee P, Reynolds C, Nguyen ND, Myburgh J, Eisman JA et al (2013) Significant perturbation of vitamin D-parathyroid-calcium axis and adverse clinical outcomes in critically ill patients. *Intensive Care Med* 39:267–274
34. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB (2014) Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. *Crit Care Med* 42(1):97–107
35. Padhi R, Panda B, Jagati S, Patra SC (2014) Vitamin D status in adult critically ill patients in eastern India: an observational retrospective study. *Lung India* 31(3):212–216
36. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, McCarthy CM, Bhan I, Camargo CA Jr. (2014) Prospective study of vitamin D status at initiation of care in critically ill surgical patients and risk of 90-day mortality. *Crit Care Med* 42(6):1365–1371
37. Barnett N, Zhao Z, Koyama T, Janz DR, Wang CY, May AK, Bernard GR, Ware LB (2014) Vitamin D deficiency and risk of acute lung injury in severe sepsis and severe trauma: a case-control study. *Annals of Intensive Care* 4(1):5
38. Ala-Kokko TI, Mutt SJ, Nisula S, Koskenkari J, Liisanantti J, Ohtonen P et al (2016) Vitamin D deficiency at admission is not associated with 90-day mortality in patients with severe sepsis or septic shock: Observational FINNAKI cohort study. *Ann Med* 48(1–2):67–75
39. Alizadeh N, Khalili H, Mohammadi M, Abdollahi A (2015) Serum Vitamin D levels at admission predict the length of intensive care unit stay but not in-hospital mortality of critically ill surgical patients. *J Res Pharm Pract* 4(4):193–198
40. Leaf DE, Croy HE, Abrahams SJ, Raed A, Waikar SS (2015) Cathelicidin antimicrobial protein, vitamin D, and risk of death in critically ill patients. *Crit Care* 19:80
41. Moraes RB, Friedman G, Wawrzyniak IC, Marques LS, Nagel FM, Lisboa TC, Czepielewski MA (2015) Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. *Clinics* 70(5):326–332
42. Brook K, Camargo CA, Christopher KB, Quraishi SA (2015) Admission vitamin D status is associated with discharge destination in critically ill surgical patients. *Annals of Intensive Care* 5(1)
43. Kempker JA, West KG, Kempker RR, Siwamogatham O, Alvarez JA, Tangpricha V et al (2015) Vitamin D status and the risk for hospital-acquired infections in critically ill adults: a prospective cohort study. *PLOS ONE* 10(4):e122136
44. De Pascale G, Vallecocchia MS, Schiattarella A, Di Gravio V, Cutuli SL, Bello G, Montini L, Pennisi MA, Spanu T, Zuppi C, Quraishi SA, Antonelli M (2016) Clinical and microbiological outcome in septic patients with extremely low 25-hydroxyvitamin D levels at initiation of critical care. *Clinical Microbiology and Infection* 22(5):456.e7–456.e13
45. Guan J, Karsy M, Brock AA, Eli I, Ledyard H, Hawryluk GW et al (2016) A prospective analysis of hypovitaminosis D and mortality in 400 patients in the neurocritical care setting. *Neurosurgery* 63(Suppl 1):195
46. Vosoughi N, Kashefi P, Abbasi B, Feizi A, Askari G, Azadabakht L (2016) The relationship between Vitamin D, clinical outcomes and mortality rate in ICU patients: a prospective observational study. *J Res Med Sci* 21:75
47. Anwar E, Hamdy G, Taher E, Fawzy E, Abdullatif S, Attia MH (2017) Burden and Outcome of Vitamin D Deficiency Among Critically Ill Patients: A Prospective Study. *Nutr Clin Pract* 32(3):378–384
48. Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, Sullivan RM, Hollis BW, Agan AA, Randolph AG (2012) Vitamin D Deficiency in Critically Ill Children. *PEDIATRICS* 130(3):421–428
49. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, Doherty DR (2012) The Association of Vitamin D Status With Pediatric Critical Illness. *PEDIATRICS* 130(3):429–436
50. Ebenezer K, Job V, Antonisamy B, Dawodu A, Manivachagan MN, Steinhoff M (2016) Serum Vitamin D Status and Outcome among Critically Ill Children Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit in South India. *The Indian Journal of Pediatrics* 83(2):120–125
51. Sankar J, Lotha W, Ismail J, Anubhuti C, Meena RS, Sankar MJ (2016) Vitamin D deficiency and length of pediatric intensive care unit stay: a prospective observational study. *Annals of Intensive Care* 6(1)
52. Ginde AA, Camargo CA, Shapiro NI (2011) Vitamin D Insufficiency and Sepsis Severity in Emergency Department Patients With Suspected Infection. *Academic Emergency Medicine* 18(5):551–554
53. Remmelts HHF, van de Garde EMW, Meijvis SCA, Peelen ELGCA, Damoiseaux JGMC, Grutters JC, Biesma DH, Bos WJW, Rijkers GT (2012) Addition of Vitamin D Status to Prognostic Scores Improves the Prediction of Outcome in Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 55(11):1488–1494
54. Bergermann J, Lazouski K, Kuhn J, Dreier J, Schmidt M, Gilis-Januszewski T et al (2012) 1,25-Dihydroxyvitamin D fluctuations in cardiac surgery are related to age and clinical outcome. *Crit Care Med* 40:2073–2081
55. Quraishi SA, Litonjua AA, Moromizato T, Gibbons FK, Camargo CA, Giovannucci E, Christopher KB (2013) Association between prehospital vitamin D status and hospital-acquired bloodstream infections. *American Journal of Clinical Nutrition* 98(4):952–959
56. Lange N, Litonjua AA, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB (2013) Pre-hospital Vitamin D Concentration, Mortality, and Bloodstream Infection in a Hospitalized Patient Population. *The American Journal of Medicine* 126(7):640.e19–640.e27
57. Nguyen HB, Eshete B, Lau KHW, Sai A, Villarin M, Baylink D, Caldwell CC (2013) Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D: An Outcome Prognosticator in Human Sepsis. *PLoS ONE* 8(5):e64348
58. Sriram K, Perumal K, Alemzadeh G, Osei A, Voronov G (2015) The relationship between immediate preoperative serum 25-hydroxy-vitamin D3 levels and cardiac function, dysglycemia, length of stay, and 30-d readmissions in cardiac surgery patients. *Nutrition* 31(6):820–826
59. Zittermann A, Kuhn J, Ernst JB, Becker T, Larisch J, Dreier J, Knabbe C, B rgermann J, Gummert JF, Słominski AT (2016) Circulating 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D Concentrations and Postoperative Infections in Cardiac Surgical Patients: The CALCITOP-Study. *PLOS ONE* 11(6):e0158532
60. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, Wouters PJ, De Pourcq L, Bouillon R (2003) Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 88(10):4623–4632
61. Amrein K, Sourij H, Wagner G, Holl A, Pieber TR, Smolle KH et al (2011) Short-term effects of high-dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care* 15(2):R104
62. Grossmann RE, Zughair SM, Kumari M, Seydafkan S, Lyles RH, Liu S et al (2012) Pilot study of vitamin D supplementation in adults with cystic fibrosis pulmonary exacerbation: a randomized, controlled trial. *Dermatology* 4(2):191–197
63. Leaf DE, Raed A, Donnino MW, Ginde AA, Waikar SS (2014) Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 190(5):533–541
64. Nair P, Venkatesh B, Lee P, Kerr S, Hoechter DJ, Dimeski G et al (2015) A randomized study of a single dose of intramuscular cholecalciferol in critically ill adults. *Crit Care Med* 43(11):2313–2320
65. Quraishi SA, De Pascale G, Needleman JS, Nakazawa H, Kaneki M, Bajwa EK et al (2015) Effect of cholecalciferol supplementation on vitamin D status and cathelicidin levels in sepsis: a randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 43(9):1928–1937
66. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LA, Hao L et al (2016) High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized controlled trial. *J Clin Transl Endocrinol* 4:59–65
67. Han JE, Alvarez JA, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Hao L et al (2017) Impact of high-dose vitamin D3 on plasma free 25-hydroxyvitamin D concentrations and antimicrobial peptides in critically ill mechanically ventilated adults. *Nutrition* 38:102–108
68. Weng H, Li JG, Mao Z, Zeng XT (2016) Randomised trials of vitamin D3 for critically ill patients in adults: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 43(2):277–278
69. McNally JD, Ginde AA, Amrein K (2017) Clarification needed for the systematic review of vitamin D trials in the ICU. *Intensive Care Med* 43(4):595–596
70. Putzu A, Belletti A, Cassina T, Clivio S, Monti G, Zangrillo A et al (2017) Vitamin D and outcomes in adult critically ill patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 38:109–114
71. Alizadeh N, Khalili H, Mohammadi M, Abdollahi A (2015) Serum Vitamin D levels at admission predict the length of intensive care unit stay but not in-hospital mortality of critically ill surgical patients. *Journal of Research in Pharmacy Practice* 4(4):193
72. Langlois PL, Szwec C, D'Aragon F, Heyland DK, Manzanares W (2017) Vitamin D supplementation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.006>
73. Amrein K, Zajic P, Schnedl C, Waltensdorfer A, Fruhwald S, Holl A et al (2014) Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit Care* 18(2):R47
74. Amrein K, Quraishi SA, Litonjua AA, Gibbons FK, Pieber TR, Camargo CA Jr. et al (2014) Evidence for a U-shaped relationship between prehospital vitamin D status and mortality: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 99(4):1461–1469

Hier steht eine Anzeige.

