

**Einfluss von Vitamin D auf das klinische Outcome von Patienten mit
chronischer
Herzinsuffizienz**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades

Doktor der Ernährungs- und Haushaltswissenschaft

(Dr. oec. troph)

der

Landwirtschaftlichen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

vorgelegt von

MSc. oec. troph. Sylvana Prokop

aus

Varel

Bonn 2017

Angefertigt mit der Genehmigung der Landwirtschaftlichen Fakultät der Universität

Bonn

Referent: Prof. Dr. Armin Zittermann

Korreferent: Prof Dr. Peter Stehle

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2016

Kurzauszug

Hintergrund: Ein Vitamin D-Mangel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist weitverbreitet. Zudem deuten sich die Hinweise, dass Vitamin D einen günstigen Einfluss auf kardiovaskuläre Krankheiten und Mortalität hat. In der vorliegenden Studie wurde daher der Einfluss einer Vitamin D-Supplementierung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf die Gesamtmortalität untersucht. Sekundäre Zielparameter der Studie sind die Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems, die Hospitalisierung und den kombinierten Endpunkt aus allen Parametern, zusammengefasst als klinisches Outcome.

Material und Methoden: In der doppelblinden, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie wurden 296 Patienten über einen Zeitraum von 15 Monaten beobachtet. Die Verumgruppe erhielt täglich eine Vitamin D-Gabe von 100 µg (4000 IE). Klinische Daten wurden zu Beginn, nach 6 und 12 Monaten erfasst. Die Ereignisrate wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Überlebenskurve ermittelt und mittels des Log-Rank-Tests zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Ergebnisse: Der mittlere Anstieg der Vitamin D-Konzentration lag bei 52 nmol/L (SD 60) in der Vitamin D-Gruppe und bei 4 nmol/L (SD 4) in der Placebogruppe ($p < 0,001$). Insgesamt traten 19 Todesfälle auf, davon 10 in der Vitamin D-Gruppe und 9 in der Placebogruppe. Es zeigten sich keine Unterschiede für die Mortalitätsrate zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,83$). Auch für die Ereignisse Hospitalisierung ($p = 0,15$) und den kombinierten Endpunkt ($p = 0,13$) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden. Die Ereignisrate für die Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems war für die Vitamin D-Gruppe signifikant erhöht ($p = 0,01$). Die Ergebnisse einer post hoc Analyse zeigen, dass die Subgruppe mit defizitären Vitamin D-Spiegel im Mittel keine adäquaten Vitamin D-Plasmakonzentrationen erreichten (70 nmol/L [SD 55]).

Fazit: Eine Vitamin D-Supplementierung hat keinen Einfluss auf die Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die Hospitalisierungsrate und den kombinierten Endpunkt. Jedoch erhöht sie die Ereignisrate für die Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung.

Abstract

Background: It has been shown that vitamin D deficiency is prevalent in patients with chronic heart failure. In addition, there is growing evidence that vitamin D has a beneficial effect on cardiovascular disease and all-cause mortality. In the present study, therefore, the influence of vitamin D supplementation on overall mortality was examined. Secondary the implantation of a mechanical circulatory support system, hospitalization and a combined endpoint of all parameters was examined. All the analyzed parameters were summarized as clinical outcome.

Materials and Methods: For the double-blind, randomized, placebo- controlled study, 296 patients were included for a period of 15 months. The treatment group received vitamin D supplementation of 100 micrograms (4000 IU) daily. Clinical data were collected at baseline, 6 and 12 months. The event rate was calculated using the Kaplan-Meier-survival curves and the two groups were compared using the log-rank-test.

Results: The mean increase in vitamin D concentration was 52 nmol/L (SD 60) in the vitamin D group and 4 nmol/L (SD 4) in the placebo group ($p < 0.001$). A total of 19 deaths occurred, 10 in the vitamin D-group and 9 in the placebo group. There were no differences in mortality rate between the two groups ($p = 0.83$). No significant difference for the events hospitalization ($p = 0.15$) and the combined endpoint ($p = 0.13$) could be determined. The event rate for the implantation of a mechanical circulatory support system was for the vitamin D group were significantly increased ($p = 0.01$). The results of a post hoc analysis showed that the subgroup with deficient vitamin D-levels at baseline did not achieve adequate vitamin D-plasma concentrations (70 nmol/L [SD 55]).

Conclusion: A vitamin D supplementation has no effect on mortality, hospitalization and the combined endpoint in patients with chronic heart failure. However, it increases the event rate for the implantation of a mechanical circulatory support.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Ziel der Studie.....	1
2 Wissenschaftliche Grundlagen.....	3
2.1 Chronische Herzinsuffizienz.....	3
2.2 Vitamin D-Metabolismus.....	10
2.3 Vitamin D und Gesamtmortalität – prospektive Kohortenstudien.....	14
2.4 Vitamin D und Gesamtmortalität – randomisierte klinische Studien.....	17
3 Material und Methoden.....	20
3.1 Studiendesign.....	20
3.2 Rechtliche Grundlagen.....	21
3.3 Qualitätssichernde Maßnahmen.....	23
3.4 Patienten.....	24
3.5 Randomisierung und Datenerhebung.....	27
3.6 Prüfpräparat.....	28
3.7 Laboranalytische Methoden.....	29
3.8 Statistik.....	30
4 Ergebnisse.....	32
4.1 Patienten und Basischarakteristika.....	32
4.2 Safety Parameter.....	41
4.3 Primärer Endpunkt.....	37
4.4 Sekundäre Endpunkte.....	38

5 Diskussion	44
6 Zusammenfassung	52
7 Literatur	54
8 Anhang	61
9 Danksagung	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ursachen der Herzinsuffizienz.....	4
Abbildung 2: Formen der Herzinsuffizienz	5
Abbildung 3: Progression der CHI.....	7
Abbildung 4: Therapie der CHI [nach 4, 13-15].....	8
Abbildung 5: Implantiertes LVAD	9
Abbildung 6: Studienflussdiagramm.....	32
Abbildung 7: Klassifizierung der initialen 25-Hydroxyvitamin D-Versorgung in der Vitamin D- und Placebogruppe zu Studienbeginn.....	35
Abbildung 8: Überlebenskurve dargestellt für die Vitamin D- und Placebogruppe	37
Abbildung 9: Überlebenskurve dargestellt für die Vitamin D- und Placebogruppe nach der PP-Analyse.....	38
Abbildung 10: Ereignisfreies Überleben - Kombiniertes Endpunkt	39
Abbildung 11: Ereignisfreies Überleben - VAD-Implantation.....	40
Abbildung 12: Ereignisfreies Überleben - Hospitalisierung.....	41
Abbildung 13: Unterschiede der 25(OH)D-Plasmakonzentration zwischen den Studiengruppen über den Studienverlauf.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA Klassifikation.....	6
Tabelle 2: Stadien der Vitamin D-Versorgung gemäß der 25(OH)D- Plasmakonzentration [36].....	13
Tabelle 3: Metaanalysen prospektiver Kohortenstudien zum Einfluss von Vitamin D auf das Mortalitätsrisiko der allgemeinen Bevölkerung	15

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme.....	26
Tabelle 5: Basischarakteristika der Studienteilnehmer	34
Tabelle 6: Saisonale Unterschiede der 25(OH)D-Konzentration zu Studienbeginn für alle Studienteilnehmer (Median und Interquartile).....	36
Tabelle 8: Serumcalcium-Konzentration zu Studienbeginn und -ende.....	43
Tabelle 9: GFR-Rate zu Studienbeginn und -ende	43

Abkürzungsverzeichnis

µg = Mikrogramm

1,25(OH)₂D = 1,25-Dihydroxyvitamin-D

25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin-D

ADH = Antidiuretisches Hormon

AE = Adverse Event

AMG = Arzneimittelgesetz

ANP = atrialen natriuretischen Peptid

BfArM = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

CBP = Calcitriol binding protein

CHI = Chronische Herzinsuffizienz

cm = Zentimeter

CRF = Clinical Research Form

DCM = dilatative Kardiomyopathie

dl = Deziliter

DMC = Data Monitoring Committee

DNS = Desoxyribonukleinsäure

EF = Ejektionsfraktion

EudraCT = European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials

EVITA = Einfluss von Vitamin D auf die Mortalität von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

EZV = Extrazelluläres Volumen

FGF = Fibroblast Growth Factor

GCP = Good Clinical Practice

Abkürzungsverzeichnis

GFR = glomeruläre Filtrationsrate

HDZ = Herz- und Diabeteszentrum

HR = Hazard Ratio

HTX = Herztransplantation

HU = High Urgent, hohe Dringlichkeit

ICD = implantierbarer Cardioverter/Defibrillator

IE = Internationale Einheit

IL6 = Interleukin 6

IOM = Institute of Medicine

ITT = Intention to Treat

kg = Kilogramm

KHK = Koronare Herzkrankheit

L = Liter

LPLV = Last patient last visit

LURIC = The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study

LVAD = Left Ventricular Assist Device

mg = Milligramm

ml = Milliliter

mmol = Millimol

Na = Natrium

nm = Nanometer

nmol = Nanomol

NYHA = New York Heart Association

PTH = Parathormon

RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

RCT = randomized clinical trial

RECORD = Long-Term Follow-Up for Mortality and Cancer in a Randomized Placebo-Controlled Trial of Vitamin D3 and/or Calcium

RXR = Retinoid-X-Rezeptor

SAE = Serious Adverse Event

SD = Standard Deviation, Standardabweichung

Abkürzungsverzeichnis

SUSAR = Suspected Unexpected Serious Reaction

TNF α = Tumor - Nekrose - Faktor α

UVB = Ultraviolett

VAD = Ventricel Assist Device

VDBP = vitamin D binding protein

VDR = Vitamin D-Rezeptor

VDRE = vitamin D response elements

WHI = Women's Health Initiative

1 Einleitung

Die bedeutende Aufgabe von Vitamin D für den Erhalt der Knochengesundheit ist lange bekannt. In den letzten Jahren richtet sich der Fokus der Wissenschaft verstärkt auf die Funktionen von Vitamin D jenseits der Knochenhomöostase. Diskutiert werden unter anderem die präventive Wirkung von Vitamin D auf chronische Krankheiten wie Diabetes Mellitus, Krebs aber auch Bluthochdruck, kardiovaskuläre Krankheiten und die Gesamtmortalität [1]. Kardiovaskuläre Krankheiten im Allgemeinen und die chronische Herzinsuffizienz im Speziellen zählen hinsichtlich ihrer Prävalenz und Mortalität zu den gravierendsten Krankheiten in den westlichen Industrienationen [9]. Die Prognose der Erkrankung ist trotz stetiger Fortschritte in der Pharmakotherapie gering. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Erstdiagnose liegt lediglich bei 35-50% [2]. Zudem geht der Krankheitsverlauf oftmals mit einer Vielzahl von Komplikationen einher [9].

Eine unzureichende Vitamin D-Versorgung ist in der Bevölkerung und insbesondere auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz weit verbreitet [3]. Erste Analysen deuten daraufhin, dass ein unzureichender Vitamin D-Status zur Pathogenese der chronischen Herzinsuffizienz beiträgt. Gegenwärtig stehen jedoch randomisierte, klinische Studien mit diesem inhaltlichen Schwerpunkt aus.

1.1 Ziel der Studie

Im Rahmen der doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Interventionsstudie wird primär der Einfluss einer Vitamin D-Supplementierung auf die Mortalitätsrate bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht. An zweiter Stelle wird der Frage nachgegangen, inwieweit die Vitamin D-Supplementierung weitere klinische Outcomeparameter günstig beeinflusst. Diese sind definiert als Hospitalisierung, Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems und dem kombinierten Endpunkt aus allen erfassten Parametern.

1 Einleitung

Ziel dieser Interimsanalyse ist es zu klären, ob die Studie weiter geführt werden kann oder aufgrund signifikant protektiver oder negativer Effekte auf den primären Endpunkt abgebrochen werden muss.

2 Wissenschaftliche Grundlagen

2.1 Chronische Herzinsuffizienz

Als Herzinsuffizienz (CHI) wird das Unvermögen des Herzens, die peripheren Organe und Gewebe des Körpers ausreichend mit Blut und folglich mit Nährstoffen zu versorgen um den Gewebestoffwechsel sowohl in Ruhe als auch bei Belastung aufrechtzuerhalten [4].

Die Herzinsuffizienz wird aufgrund ihres Verlaufes unterschieden. Eine akute Herzinsuffizienz entsteht innerhalb weniger Stunden beziehungsweise binnen weniger Tage. Eine CHI entwickelt sich hingegen über Monate bis hin zu einigen Jahren.

Epidemiologie

Die CHI ist eine der häufigsten internistischen Krankheiten mit etwa 10 Millionen betroffenen in Europa [5]. In den westlichen Ländern gesamt, leiden mehr als ein Prozent der Bevölkerung an der Krankheit. Die jährliche Anzahl der Neuerkrankungen liegt bei 2 bis 12 je 1000 [6]. Mit steigendem Lebensalter nimmt die Inzidenz und Prävalenz stark zu. Im Alter von 45 bis 55 Jahren leiden weniger als ein Prozent der Bevölkerung an CHI. In der Altersgruppe der 65- bis 75-Jährigen sind es bereits zwei bis fünf Prozent und etwa zehn Prozent in der Gruppe der über 80-Jährigen [7]. Das Lebenszeitrisiko eine CHI zu erwerben ist für Männer und Frauen ab 40 etwa gleich und liegt bei 20% [4, 6, 10].

Ätiologie und Pathophysiologie

Grundsätzlich kann jede Beeinträchtigung des Herzens, die mit einer Einschränkung der kardialen Pumpleistung des Herzens einhergeht, zu einer CHI führen. Zu den häufigsten klinischen Ursachen zählt mit einem Anteil von 54-70% die koronare Herzkrankheit (KHK), gefolgt von der arteriellen Hypertonie, spezifischen Kardiomyopathien und weiteren Ursachen wie zum Beispiel genetische Faktoren und Herzklappenfehler (Abb.

1). Zum Teil treten die zugrundeliegenden Krankheiten auch in Kombination auf [4, 8]. Hinzu beeinflussen weitere Risikofaktoren die Pathogenese der Herzinsuffizienz wie Diabetes Mellitus und Adipositas aber auch Lebensstilfaktoren wie Nikotin- und Alkoholkonsum [9].

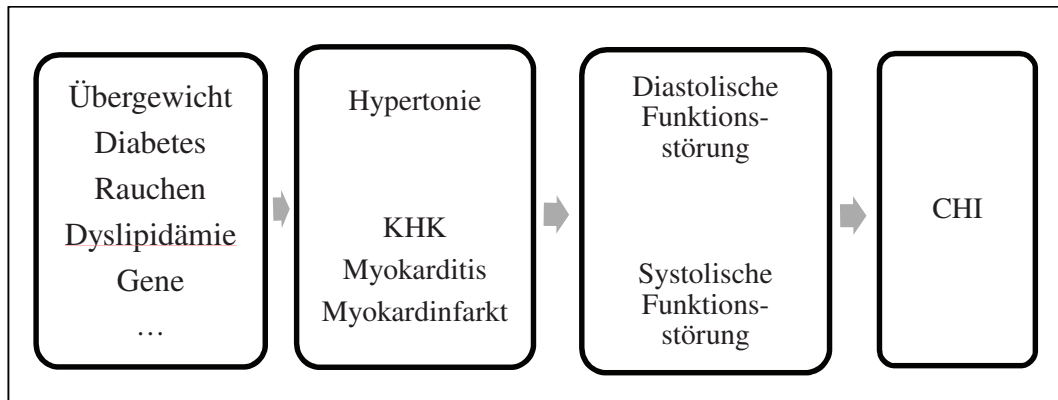


Abbildung 1: Ursachen der Herzinsuffizienz

Pathophysiologisch zeigt sich trotz unterschiedlicher Entstehungsursachen ein einheitliches klinisches Bild des insuffizienten Herzens. Das Herz ist nicht mehr in der Lage, die Gewebe und Organe mit ausreichend Blut zu versorgen. Die CHI kann sowohl die linke als auch die rechte Herzkammer betreffen.

Bei der Mehrzahl der Patienten liegt eine sogenannte Linksherzinsuffizienz vor. Eine Linksherzinsuffizienz äußert sich durch eine eingeschränkte Pumpfunktion der linken Herzkammer. Hier führt sowohl eine verminderte Auswurffraktion (Ejektionsfraktion, EF) des Herzens (systolische Linksherzinsuffizienz) als auch die gestörte Füllung des Herzens (diastolische Linksherzinsuffizienz) bei unbeeinträchtigter Pumpfunktion zur CHI. Bei etwa 60% der Patienten liegt eine systolische Dysfunktion mit einer EF von unter 40 % vor [4, 10]. Wassereinlagerungen in den Lungengefäßen begleitet von Atemnot ist bei dieser Form der CHI kennzeichnend, da das Blut in den Lungengefäßen gestaut wird.

Die Rechtsherzinsuffizienz ist durch eine eingeschränkte Pumpfunktion der rechten Herzkammer charakterisiert. Dabei kommt es zu einem Rückstau des Blutes in den

Körpervenen. Der Rückstau zeigt sich symptomatisch durch Ödembildung in den Geweben. Unter dem Begriff der globalen Herzinsuffizienz wird die Kombination aus Links- und Rechtsherzinsuffizienz zusammengefasst (Abb. 2).

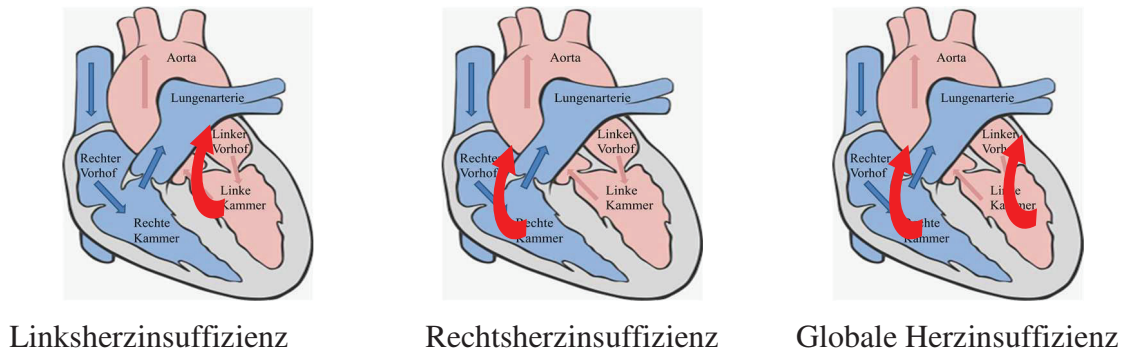


Abbildung 2: Formen der Herzinsuffizienz

Die CHI führt zu einer Leistungsminderung, einer schnellen Ermüdbarkeit und/oder Flüssigkeitsretention bei den Patienten. Unter dem Begriff der CHI versteht man folglich keine eigenständige Krankheit sondern eine komplexe Systemerkrankung auf dem Boden einer kardialen Funktionsstörung. Zu Beginn zeigen sich die Symptome meist nur bei körperlicher Belastung (kompensierte CHI). Im Stadium der dekompensierten CHI treten bereits in Ruhe Dyspnoe und Ödeme auf.

Anhand der klinischen Symptomatik und Leistungsfähigkeit des Betroffenen wird die CHI nach Vorgaben der New York Heart Association (NYHA) in vier Schweregrade eingeteilt (Tab. 1).

Um die Durchblutung der Peripherie beizubehalten wirkt der Organismus der Insuffizienz des Herzens zunächst entgegen. Erste Schritte sind adaptive Prozesse des Myokards. Mittels Umbauprozesse der extrazellulären Matrix und Hypertrophie („Remodelling“) wird die EF zunächst bewahrt. Langfristig führt das Remodelling jedoch zu einer ventrikulären Dilatation und letztendlich zu einer dehnungsinduzierten programmierten Apoptose mit voranschreitender Schädigung des Myokards [11, 12].

2 Wissenschaftliche Grundlagen

Darüber hinaus führt die eingeschränkte kardiale Funktion zur Aktivierung neurohumoraler Systeme wie dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), dem sympathischen Nervensystem, dem Endothelinsystem und dem natriuretischen Peptidsystem. Die Folge sind Vasokonstriktion, Flüssigretention und Arrhythmie [10-12]. Schließlich führen die Kompensationsmechanismen zu einer Verstärkung der Symptome. Der Vorgang der Kompensation mit progredientem Verlauf der Symptomatik endet in einem „Circulus Vitiosus“ mit stetiger Verschlechterung des Krankheitsverlaufs (Abb. 3).

Tabelle 1: NYHA Klassifikation

Stadium	Definition
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, keine Rhythmusstörungen, keine Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

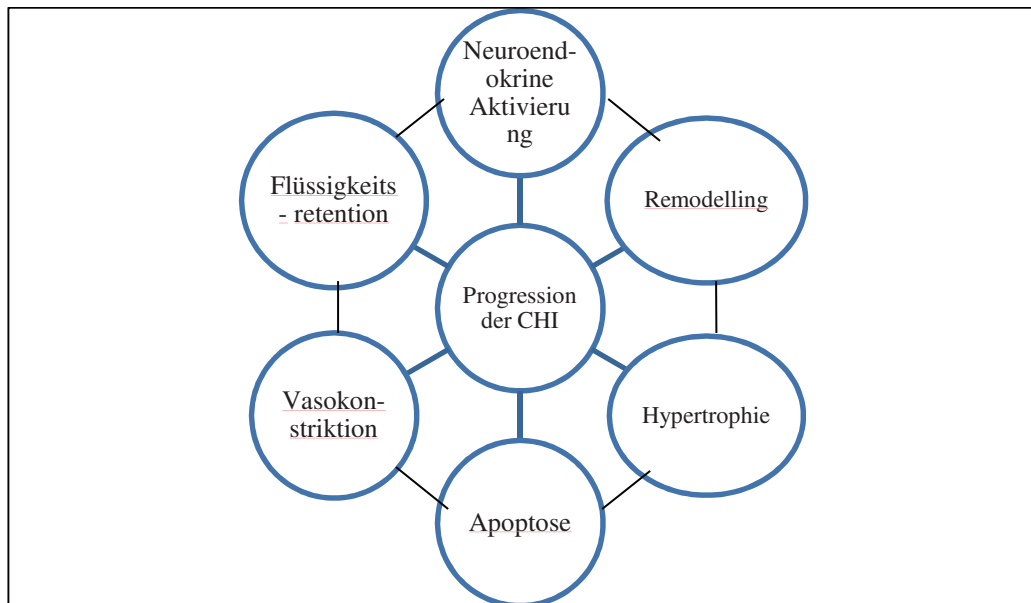


Abbildung 3: Progression der CHI

Therapie

Ziele der Therapie sind eine Besserung der Beschwerden, Aufrechterhaltung beziehungsweise Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität, Progressionshemmung sowie Senkung der Hospitalisierungs- und Mortalitätsratsrate. Zunächst ist es entscheidend, die Ursache der CHI zu behandeln [13]. Dies erfolgt in den ersten Stadien durch Anpassungen des Lebensstils und durch medikamentöse Therapie (Abb. 4).

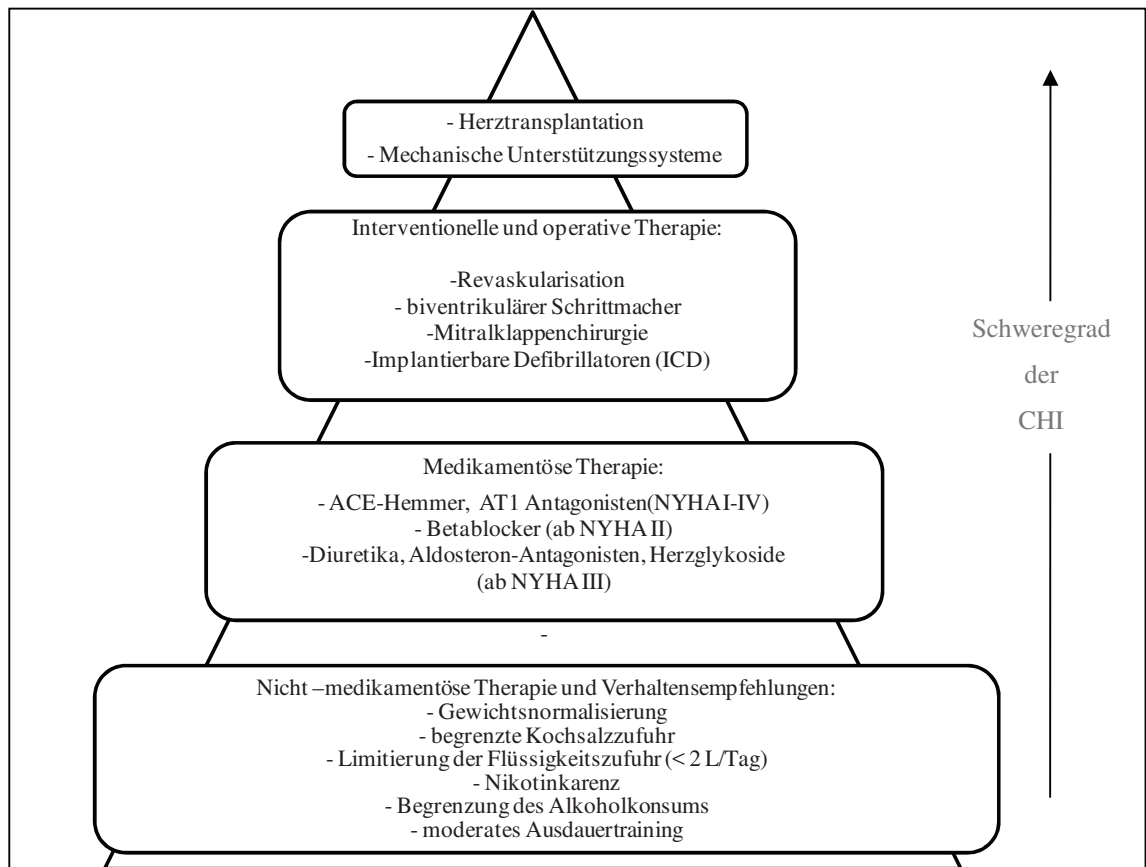


Abbildung 4: Therapie der CHI [nach 4, 13-15]

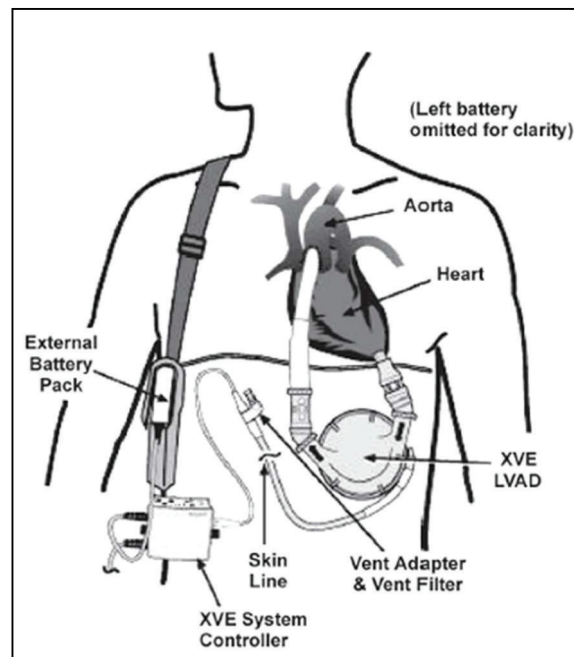
Die Morbidität und Mortalität von Patienten mit CHI konnte durch verbesserte, evidenzbasierte Therapieansätze in den letzten Jahrzehnten reduziert werden. Die Ein-Jahresletalität liegt Daten aus dem Jahre 2013 zufolge bei 7,8% [16].

Kommt es trotz optimaler Pharmakotherapie zu einer refraktären CHI einhergehend mit einem Pumpversagen bleibt als therapeutische Maßnahme im Wesentlichen nur die Herztransplantation (HTX).

Aufgrund der geringen Anzahl an Spenderorganen wird die Wartezeit bis zu einer HTX oftmals mit einem mechanischen Kreislaufunterstützungssystem (*Ventricular Assist Device*, VAD) überbrückt („*bridge to transplantation*“). Es gibt verschiedene Formen der mechanischen Kreislaufunterstützung. Häufig wird ein Linksherzunterstützungssystem (*Left Ventricular Assist Device*, LVAD) verwendet (Abb. 5). Bei einigen Patienten kann

2 Wissenschaftliche Grundlagen

das mechanische Unterstützungssystem nach kardialer Stabilisierung explantiert werden. In den überwiegenden Fällen kann eine mechanische Kreislaufunterstützung auch dauerhaft die Pumpleistung des Herzen übernehmen, zum Beispiel wenn eine HTX kontraindiziert ist oder wenn aufgrund der kardiologischen Verbesserung des Patienten die elektive Listung für die Herztransplantation aufgehoben wird [4, 17, 18].



(Quelle: <http://bit.ly/1zf4wbI> Stand 06.02.2015)

Abbildung 5: Implantiertes LVAD

2.2 Vitamin D-Metabolismus

Unter dem Begriff Vitamin D werden verschiedene Vitamin D-Metabolite zusammengefasst, denen die Stereoidstruktur gemein ist. Die wichtigsten Verbindungen sind das in Pflanzen synthetisierte Ergocalciferol (Vitamin D₂) und das von Mensch und Tier gebildete Cholecalciferol (Vitamin D₃). Durch seinen stereoiden Charakter wirkt das Vitamin D als Stereoidhormon. Diese physiologische Funktionsweise ist einzigartig unter den Vitaminen. Die Besonderheit des Vitamins für den Menschen wird durch den Prozess der kutanen Eigensynthese unterstrichen [19].

Die Eigensynthese des humanen Vitamin D₃ erfolgt durch einen fotolytischen Prozess in der Haut, der durch die Exposition mit UV-B Licht der Wellenlänge 290-315 nm initiiert wird [19]. Dabei wird das in den oberen Hautschichten gespeicherte 7-Hydroxycholesterol zum Prä-Vitamin D gespalten, das spontan zu Vitamin D₃ isomerisiert [19]. Das entstandene Vitamin D₃ ist biologisch noch inert und wird für die weiteren Aktivierungsschritte mittels des *vitamin D binding protein* (VDBP) zur Leber transportiert [20]. Dort erfolgt mittels der Cytochrome p450 abhängigen 25-Hydroxylase (CYP2R1) die Hydroxylierung des Vitamin D¹ zum 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D, Calcidiol]. Diese hepatische Hydroxylierung wird durch die Verfügbarkeit von Vitamin D, also substratabhängig, reguliert und unterliegt dessen ungeachtet keiner weiteren Kontrolle. Daher spiegelt die 25(OH)D-Konzentration im Serum die Versorgung mit Vitamin D sowohl aus der alimentären Zufuhr als auch aus der Eigensynthese wider und stellt einen geeigneten Indikator zur Beurteilung des Vitamin D-Status dar. Zudem hat es eine Halbwertszeit von einigen Wochen und agiert als Speicherform von Vitamin D [21].

In der Niere erfolgt schließlich die Umwandlung in die biologisch wirksame Form. Mit Hilfe der renalen 1 α -Hydroxylase (CYP27B1) wird das 1,25-Dihydroxyvitamin-D [1,25(OH)₂D₂; Calcitriol] gebildet [20]. Die 1 α -Hydroxylase unterliegt einer strengen Kontrolle verschiedener Einflussfaktoren wie Calcium, Parathormon (PTH), Fibroblast

¹ Vitamin D steht im Folgenden sowohl für das mit der Nahrung zugeführte Vitamin D₃ bzw. Vitamin D₂ als auch für das eigens synthetisierte Vitamin D₃.

Growth Factor-23 (FGF 23) und einem negativen Rückkopplungsmechanismus durch das gebildete Calcitriol [19, 20]. Aufgrund seiner lipophilen Struktur gelangt das Calcitriol an ein Protein (CBP) gebunden zu den Zielzellen. Dort bindet es an den nuklearen Vitamin D-Rezeptor (VDR) und dringt so zum Zellkern vor. Im Verbund mit einem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) bindet das Calcitriol an bestimmte Desoxyribonukleinsäure-(DNS)Abschnitte, den sogenannten *vitamin D response elements* (VDRE), und beeinflusst auf diese Weise die Transkription und Translation spezifischer Gene. Als Folge wird die Synthese spezifischer Proteine aktiviert [22]. VDR konnte in nahezu allen nuklearen Zellen nachgewiesen werden und ist an der Regulierung von bis zu drei Prozent des humanen Genoms verantwortlich [23].

Vitamin D wirkt jedoch nicht nur als Regulator der Genexpression sondern durch die Bindung an transmembranäre VDR sondern auch als Aktivator für schnell ablaufende Signaltransduktionswege [22].

Die „klassische“ Funktion des aktiven Vitamin D besteht in der Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphathomöostase und im Zusammenhang damit in der Regulation des Knochenstoffwechsels [24]. Diese Regulation findet über mehrere Wege statt. Zum Einen stimuliert der aktive Vitamin D-Metabolit die aktive Calciumaufnahme im Duodenum und damit die intestinale Calciumabsorption sowie die renale Rückresorption aus dem Primärharn. Am Skelettsystem vermittelt $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sowohl anabole auch als katabole Prozesse. Bei physiologischen Serumcalcium-Konzentrationen stimuliert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Knochenmineralisierung. Bei einem Absinken der Calciumspiegel begünstigt $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Demineralisierung zur Auslagerung von Calcium aus dem Knochen [25].

Mit der Entdeckung des VDR und der 1α -Hydroxylase in Geweben und Organen über die Niere hinaus, folgte die Erforschung weiterer physiologischer Funktionen, die sogenannten „nicht klassischen“ Funktionen von Vitamin D.

Eine Vielzahl extrarenaler Zellen weist eine 1α -Hydroxylase-Aktivität auf und sind folglich in der Lage das $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ zu generieren. Diskutiert werden unter anderem die Wirkungen von Vitamin D auf die β -Zellen des Pankreas [26, 27], seine immunmodu-

lierende Funktionen [28], Einfluss auf Zellwachstum und -differenzierung [29] sowie auf das Herz-Kreislaufsystem [30, 31, 23].

Vitamin D-Versorgung

Gegenwärtig gibt es noch keine allgemein gültigen Grenzwerte einer adäquaten Vitamin D-Versorgung. Im Jahr 2011 hat das Institute of Medicine (IOM) Werte unter 30 nmol/L als defizitär und Werte zwischen 30 und 50 nmol/L als inadäquat eingestuft. Laut IOM ist für den Erhalt der Knochengesundheit eine Vitamin-D-Serumkonzentration von 50 nmol/l für 97,5% der Bevölkerung ausreichend. Bei der Beurteilung des IOM wurde der Vitamin-Status ausschließlich in Hinblick auf den Erhalt der Knochengesundheit beurteilt [32]. Das Positionspapier der DGE zu Vitamin D und Prävention bei ausgewählten chronischen Krankheiten empfiehlt nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft eine durchschnittliche Serum-25(OH)D-Konzentration von ≥ 50 nmol/L in der Bevölkerung [1].

Zwei in 2009 durchgeführte Meta-Analysen von randomisierten klinischen Studien, zeigten hingegen, dass ein Wert von 50 nmol/L nicht ausreicht, um das Knochenbruch- und Sturzrisiko in den Behandlungsgruppen zu reduzieren [33]. Zudem berücksichtigt die Einschätzung durch das IOM mögliche weitere gesundheitsfördernde Effekte von Vitamin D nicht [34].

Das IOM hat Werte oberhalb von 125 nmol/L als potenziell schädigend eingestuft. Diese Erklärung basiert auf Beobachtungsstudien, welche gezeigt haben, dass Werte oberhalb dieser Grenze mit einem erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität sowie die Mortalität bestimmter Krebsarten einhergeht.

Die Forschergruppe um Heaney (2003) zeigen, dass unter Berücksichtigung der Calciumhomöostase 220 nmol/L keine negativen Auswirkungen auf die Serum-Calciumhaushalt haben [35]. Das Symptom für eine Vitamin D Intoxikation ist Hypercalcämie aufgrund von gesteigerter intestinaler Calciumabsorption und erhöhter Calciumresorption aus dem Knochen.

In Tabelle 2 sind die Stadien der Vitamin D-Versorgung unter Berücksichtigung der aktuellen Fachliteratur im Hinblick auf die biochemischen und klinischen Veränderungen dargestellt.

Tabelle 2: Stadien der Vitamin D-Versorgung gemäß der 25(OH)D-Plasmakonzentration [36]

Status	25(OH) D (nmol/L)	Biochemische und klinische Veränderungen
defizitär	< 25	Rachitis, Osteomalazie, Myopathie, Calcium-Malabsorption, schwerer Hyperparathyreodismus, niedrige 1,25(OH) ₂ D Spiegel, beeinträchtigte Immun- und kardiovaskuläre-Funktion, Tod
insuffizient	> 25 bis 50	Reduzierte Knochendichte, eingeschränkte Muskelfunktion, erhöhte PTH-Spiegel, leicht verminderter 1,25(OH) ₂ D-Status
suboptimal	> 50 bis 75	Kaum vorhandene Vitamin D-Speicher, leicht erhöhte PTH-Spiegel
adäquat	> 75 bis 372	Keine Beeinträchtigung Vitamin D-abhängiger Körperfunktionen
toxisch	> 372	Intestinale Hypercalcium-Absorption, Hypercalcämie, Kalzifizierung von Gewebe, Tod

Das Sonnenlicht kann bei gesunden Hellhäutigen bis zu 80% der menschlichen Vitamin D-Versorgung ausmachen. Die bei Sonnenexposition der Haut gebildete Menge Vitamin D₃ ist stark abhängig von der Wellenlänge des UVB-Lichts, der Dauer der Sonnenexposition und dem Ausmaß der exponierten Hautfläche sowie dessen Pigmentierung. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren, ist in den sonnenreichen Monaten eine zehn bis 15-minütige Ganzkörperexposition von 25% der Körperoberfläche notwendig, um bei hellhäutigen Menschen eine adäquate Versorgung zu gewährleisten [37]. Bei ausreichender UVB-Exposition kann täglich eine Menge Vitamin D₃ gebildet werden, die einer oralen Aufnahme von 250 bis 625 µg entspricht [25]. In den Wintermonaten wird in Deutschland die erforderliche Intensität des UVB-Lichtes nicht erreicht. Saisonale Schwankungen in der Vitamin D-Versorgung sind die Folge [38]. Aber auch in den Sommermonaten gibt es eine Vielzahl an Einflussfaktoren die eine täglich angemessene

UVB-Exposition unterbinden zum Beispiel ein arbeitsplatzbedingter Aufenthalt innerhalb von Gebäuden. Weitere Einflussfaktoren wie hohes Lebensalter, weibliches Geschlecht, die Höhe des Breitengrades und die Meidung Vitamin D-reicher Lebensmittel sind ebenfalls mit einem schlechten Vitamin D-Status verbunden [39].

Das Risiko für eine insuffiziente bis defizitären Vitamin D-Versorgung ist folglich hoch und bestätigt sich in den Bevölkerungsdaten über die Versorgungslage mit Vitamin D.

Der durchschnittlich geschätzte globale Vitamin D-Wert liegt bei 54 nmol/L [40]. Bei gesunden Erwachsenen in Zentraleuropa liegt der Anteil der defizitär Versorgten bei durchschnittlich 16% [41].

Daten zur Versorgungssituation in Deutschland stammen aus dem Bundes-Gesundheitssurvey von 1998. Innerhalb der repräsentativen Stichprobe von 1763 Männern und 2267 Frauen im Alter von 18-79 Jahren wiesen 57% der Männer und 58% der Frauen eine Serumkonzentration von unter 50 nmol/L auf. Etwa 17% der Männer und Frauen erreichten im Mittel Konzentrationen von unter 25 nmol/L und lagen folglich im defizitären Bereich [42]. Die Daten verdeutlichten die saisonalen Schwankungen in der Vitamin D-Versorgung. Ein Wert von unter 25 nmol/L trat im Winter häufiger auf als im Sommer. Mit zunehmendem Alter (65-79-Jährige) steigt der Anteil der Frauen mit inadäquater Vitamin D-Versorgung auf 75% an [42].

Patienten mit CHI sind ebenfalls häufig von einem Vitamin D-Mangel betroffen. In einer Studie mit 383 CHI Patienten wiesen mehr als 70% eine insuffiziente Versorgung auf. Eine Querschnittsuntersuchung zeigte zudem, dass der Anteil mit defizitären Calcitriol-Spiegeln mit fortschreitendem Krankheitsstatus stieg [43].

2.3 Vitamin D und Gesamtmortalität – prospektive Kohortenstudien

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der seit 2012 veröffentlichten Metaanalysen und ihrer Ergebnisse. Die Evidenz aus prospektiven Kohortenstudien deutet auf einen inversen Zusammenhang zwischen niedrigen 25(OH)D-Spiegeln und steigender Gesamtmortalität hin.

Tabelle 3: Metaanalysen prospektiver Kohortenstudien zum Einfluss von Vitamin D auf das Mortalitätsrisiko der allgemeinen Bevölkerung

Publikation	Geschlecht	Anzahl der Studien	n	Anzahl der Todesfälle	RR (95% CI)	25(OH)D nmol/L
Zittermann et al. (2012) ⁴⁴	m, w	14	62548	5562	0,71 (0,50;0,91)	High vs low
Brøndum - Jacobsen et al. (2012) ⁴⁹	m, w	18	77155	15447	0,54 (0,36;0,69)	High vs low
Tomson et al. (2013) ⁵⁰	m	17	-	12000	0,72 (0,68;0,76)	High vs low
Chowdhury et al. (2014) ⁴⁷	m, w	73	849 412	66 511	0,75 (0,51; ,78)	High vs low
Schöttker et al. (2014) ⁴⁶	m, w	8	26018	6695	0,43(0,19;0,64,)	High vs.low

In einer Metaanalyse aus dem Jahre 2012 wurden elf Studien mit insgesamt 59 231 Probanden untersucht. In einem Follow-up-Zeitraum von 1,3 bis längstens 27 Jahren traten mehr als 5000 Todesfälle ein. Die Ergebnisse legen dar, dass mit steigendem 25(OH)D - Konzentrationen, das Risiko für die Gesamtmortalität bis zu einer 25(OH)D- Serumkonzentration von 87,5 nmol/L signifikant sinkt. Ab diesem Grenzwert, war der Zusammenhang nicht mehr signifikant [44].

Das Resultat der Metaanalyse aus dem gleichen Jahr von Schöttker et al. (2012) in welcher Daten von insgesamt 32142 Probanden eingeschlossen wurden, zeigte ebenfalls einen inversen Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Serumkonzentration und der Gesamtmortalität: ein Anstieg der 25(OH)D-Konzentration um 20 nmol/L im Blut führte bei einer Studienpopulation höheren Alters, zu einer achtprozentigen Reduzierung der Mortalitätsrate [45].

Der Autor veröffentlichte kürzlich eine weitere Metaanalyse. Die erste, bei der individuelle Daten der Studienteilnehmer prospektiver Kohortenstudien in Hinblick auf die Vitamin D-Konzentration und dem Mortalitätsrisiko ausgewertet wurden. Die Studien stammten aus den USA und Europa und lieferten Daten von 26018 Männer und Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren.

Die Auswertung erfolgte anhand des Vergleiches der niedrigsten mit der höchsten Quintile der 25(OH)D-Konzentration. Es ergab sich ein relatives Risiko (RR) von 1,57 (95% CI 1,36,1.81) für die niedrigste Quintile in Bezug auf die Gesamtmortalität [46]. Das Ergebnis stimmt mit der Metaanalyse von Chowdhury und Kollegen (2014) überein, die 73 Kohortenstudien mit 849 412 Probanden auswerteten und ein gepooltes RR von 1,35 (1.13,1.61) für die untere Tertile der 25(OH)D-Spiegel ermittelten [47].

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit dem Resultat einer deutschen Kohortenstudie aus 2012. Die Patienten wiesen bereits kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Über einen Zeitraum von 7,7 Jahre wurden in dieser Studie Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil beobachtet. Die Gesamtmortalität war bei Patienten mit metabolischem Syndrom und adäquaten Vitamin D-Status um ein Hazard Ratio (HR) von 0,25 (95% CI 0,23;0.46) niedriger als bei Patienten mit einem Vitamin D-Status unter 25 nmol/L [48].

Aus Beobachtungsstudien wird nicht nur ein niedriger Vitamin D-Spiegel mit einer erhöhten Mortalitätsrate in Verbindung gebracht. Auch nehmen Hinweise zu, dass auch sehr hohe Vitamin D-Konzentrationen das Risiko frühzeitig zu versterben erhöhen.

Einer Studie von Melamed und Kollegen (2008) nach, steigt die Sterberate ab 25(OH)D-Konzentrationen von 125 nmol/L [51]. Die Arbeitsgruppe um Michaëlsson ordnete ein erhöhtes Risiko schon ab 98 nmol/L 25(OH)D [52] ein. In einer dänischen Studie mit über 240 000 Probanden wurde ein gegenläufiger J-förmiger Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Konzentration und dem Mortalitätsrisiko festgestellt mit einer optimalen Vitamin D-Konzentration im Bereich von 50 bis 60 nmol/L und einem gesteigerten Risiko ab Vitamin D-Konzentrationen von 140 nmol/L [53].

2.4 Vitamin D und Gesamtmortalität – randomisierte klinische Studien

Neben der Evidenz aus prospektiven Kohortenstudien liegen mittlerweile zunehmend auch Daten aus randomisierten klinischen Studien (RCT) vor. Allerdings stammen diese Daten überwiegend aus der Post-hoc-Analysen von Studien zum Einfluss von Vitamin D auf die Skelettmuskulatur. Eine der größten randomisierten Vitamin D-Studie ist die Women's Health Initiative (WHI) in welcher 36282 postmenopausale Frauen über durchschnittlich 7 Jahre beobachtet wurden. Die Intervention bestand aus der täglichen Zufuhr von 10 µg Vitamin D₃ kombiniert mit 1000 mg Calcium und wurde durch die Kontrolle mit einer Placebogruppe vervollständigt. Die Vitamin D-Supplementation zeigte nur einen geringen Einfluss auf die 25(OH)D-Konzentration im Blut und es zeigten sich keine Effekte auf das Mortalitätsrisiko [54]. Auch nach einem Beobachtungszeitraum über weitere 4.9 Jahre nach Ende der Intervention konnte kein positiver Einfluss der Vitamin D-Supplementation gezeigt werden [55].

Autier und Gandini werteten in einer der ersten Metaanalyse zu Vitamin D und der Gesamtmortalität Ergebnisse aus 18 RCTs mit einer Anzahl von insgesamt 57 113 Probanden aus. Die tägliche Vitamin D-Gabe lag zwischen 7,5 bis 50 µg. Innerhalb eines durchschnittlichen Beobachtungszeitraums von 5,7 Jahren lag die Anzahl der Todesfälle aller 18 RCTs bei 4777. Die initial erfasste 25(OH)D-Konzentration lag im Mittel bei 40 nmol/L und stieg durch die Intervention auf über 70 nmol/L an. Der Anstieg in dieser Höhe führte zu einem verringertem Mortalitätsrisiko von 7% (95% CI, 1%;13%) [56].

Eine isolierte Vitamin D-Supplementierung hatte in der Metaanalyse von Rejnmark et al. (2012) hingegen keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität. Nur in Kombination mit einem Calciumsupplement konnte die Mortalitätsrate gesenkt werden [57]. Im Gegensatz dazu hatte die Kombination aus einer Vitamin D- und einer Calciumsupplementierung in einer weiteren Metaanalyse negative Auswirkung da sie zu einer Zunahme von Nierensteinen und einem Anstieg der Calciumkonzentration im Blut führte. Wohin hingegen die alleinige Vitamin D-Gabe die Mortalitätsrate um 6% senkte. Diese Daten stammen aus dem ersten Cochrane Review aus dem Jahr 2012 [58]. Das zweite Cochra-

ne Review mit 159 RCTs aus 2014, bekräftigten die Ergebnisse der ersten Arbeit. Der durchschnittliche Interventionszeitraum der analysierten Studien lag bei 4,4 Jahren. In 26 der 159 RCTs wiesen die Studienteilnehmer zu Studienbeginn im Mittel 25(OH)D-Konzentrationen unter 50 nmol/L auf. Eine kombinierte Gabe von Vitamin D₃ mit Calcium hatte in 4 Studien des Reviews ungünstige Effekte, sie erhöhte das Risiko für eine Nephrolithiasis [RR 1.17 (95% CI 1.02, 1.34)]. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede auf die Mortalitätsrate bei Studien welche Vitamin D und Calcium gleichzeitig verabreichten und Studien die isoliert Vitamin D einsetzten. Eine Vitamin D-Gabe senkte das Mortalitätsrisiko der überwiegend weiblichen, älteren Bevölkerung, in allen 56 analysierten RCTs. Die gepoolte Analyse der insgesamt 95286 Probanden ergab ein RR von 0.97 (95 % CI 0.94, 0.99). Nur die Gabe von Vitamin D₃ senkte die Mortalitätsrate signifikant [RR 0.94 (95 % CI 0.91, 0.98), $p = 0.002$]. Afacalcidol, Calcitriol und Vitamin D₂ hatten keinen Einfluss auf die Mortalitätsrate [59].

Die Ergebnisse stimmen weitestgehend mit denen von der Arbeitsgruppe um Chowdhury et al. (2014) überein.

Die Vitamin D₃-Supplementierung allein variierte innerhalb der untersuchten Studien zwischen 25 und 150 µg pro Tag über einen Zeitraum von 0.4 bis 6.8 Jahren. Insgesamt traten 2527 Todesfälle in den Interventionsgruppen verglichen mit 2587 in der Kontrollgruppe auf. Die Auswertung der 22 RCTs mit zusammen 30 716 Probanden ergab für die Vitamin D₃-Gruppe ein relatives Risiko von 0.89 (95% CI, 0,80;0,99) [47].

Betrachtet man eine RCT mit einem Studienkollektiv mit Herzinsuffizienz, also ähnlich dem in der vorliegenden Arbeit, zeigte sich, dass die Überlebensrate in der Vitamin D-Gruppe gegenüber der Placebogruppe nicht verbesserte. Über neun Monate wurde 123 Patienten täglich 50 µg Vitamin D oder ein Placebo kombiniert mit einer täglichen Dosis von 500 mg Calcium für beide Gruppen verabreicht [60]. Ein Großteil der Patienten wies nach den 9 Monaten noch 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel < 75 nmol/l auf. Die Dosierung war möglicherweise mit 50 µg Vitamin D täglich zu niedrig. Neuere Studien haben ergeben, dass bei insuffizienter Versorgungslage (25-Hydroxyvitamin D < 50 nmol/l) täglich 100 µg Vitamin D aufgenommen werden müssen, damit alle Personen

letztlich Blutspiegel an 25-Hydroxyvitamin D > 75 nmol/l erreichen [61-63]. Vermutlich war die Dauer der Dosierung mit 9 Monaten zudem zu kurz gewählt. Durch eine höhere und länger andauernde Dosierung steigen möglicherweise auch die Calcitriolspiegel im Blut signifikant an. Außerdem war die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit 123 mutmaßlich zu gering um signifikante Unterschiede beim Endpunkt Mortalität innerhalb des Beobachtungszeitraums erwarten zu können und die zusätzliche Calcium-Supplementation ungünstig [61-63].

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Studie wurde als eine Investigator-initiierte, randomisierte, doppelblinde placebo-kontrollierte Untersuchung durchgeführt. Ziel der Studie ist es, den Einfluss einer täglichen Vitamin D-Supplementierung von 100 µg auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit CHI zu untersuchen. Darüber hinaus wurden als sekundäre Zielparameter die Vitamin-D-Supplementierung auf den Krankheitsverlauf, dargestellt als „ereignisfreies Überleben“ des Patienten, untersucht. Folgende Ereignisse wurden als sekundäre Zielparameter definiert:

- Hospitalisierung
- Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems
- Lost to Follow-up.

Die Studie wurde als Monocenter-Studie in der Ambulanz der Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie des Herz- und Diabeteszentrum Bad Oeynhausen durchgeführt. Unter der Annahme, dass jährlich etwa 1800 Patienten die Transplantationsambulanz besuchen, war geplant im ersten Studienjahr 1000 Patienten in die Studie einzuschließen und diese im Anschluss über einen Zeitraum von drei Jahren zu beobachten. Tatsächlich besuchten im Rekrutierungszeitraum etwa 900 Patienten die Transplantationsambulanz. Die Rekrutierungsphase wurde daher zunächst auf unbestimmte Zeit verlängert bis annäherungsweise eine Probandenanzahl entsprechend der zu Beginn geplanten 1000 Patienten erreicht ist. Die Studie gilt als beendet, nachdem die zuletzt eingeschlossenen Patienten die abschließenden Untersuchungen nach einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren abgeschlossen haben („last patient-last visit“, LPLV).

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine Interimsanalyse der EVITA-Studie. Die Beobachtungsdauer stimmt daher nicht mit dem in dem Prüfplan festgelegten Nachbeobachtungszeitraum von drei Jahren überein.

Die Rekrutierung der Patienten begann November 2010 und endete November 2012. Alle bis dahin eingeschlossenen Patienten wurden für die vorliegende Auswertung über einen Zeitraum von 15 Monaten beobachtet. Der im Prüfplan definierte Endpunkt von 36 Monaten für jeden Studienteilnehmer könnte im Falle eines bereits in der Zwischenanalyse auftretenden signifikanten Unterschieds des primären Zielparameters, verkürzt werden. Bei nicht signifikanten Unterschieden in der hier vorliegenden Zwischenanalyse hält die Beobachtungszeit weiterhin an bis zum finalen 36 Monats Follow-up des zuletzt eingeschlossenen Patienten.

3.2 Rechtliche Grundlagen

Der Einsatz eines verschreibungspflichtigen Vitamin D-Präparates als Studienmedikation bedingte eine Einstufung der Studie als klinische Studie nach dem Arzneimittelgesetz. Unter dem Begriff der klinischen Studie werden im Allgemeinen Studien zusammengefasst, welche die Sicherheit bzw. Wirksamkeit eines bestimmten Medikamentes oder einer medizinischen Intervention untersuchen. Klinische Studien unterliegen folgenden Richtlinien und Gesetzen:

- Deklaration von Helsinki
- Arzneimittelgesetz (AMG) Neufassung 12. AMG-Novelle (2004)
- Verordnung über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung)

Voraussetzung für die Antragstellung einer klinischen Studie ist zunächst eine Registrierung in dem EudraCT Register (**E**uropean **U**nion **D**rug **R**egulating **A**uthorities **C**linical **T**rials). In diesem Register müssen alle in Europa durchgeführten Studien mit Humanarzneimitteln gemeldet werden. Nach Erhalt der EudraCT-Registrierungsnummer kann der eigentliche Genehmigungsantrag bearbeitet und schließlich eingereicht werden. In Anlehnung an die gesetzlichen Vorgaben musste vor Studienbeginn ein ausführlicher Prüfplan, auch Studienprotokoll genannt, erstellt werden.

Der Prüfplan beinhaltet Informationen über den wissenschaftlichen Hintergrund und die Rationale der Studie und umfasst detaillierte Darstellungen der Zielsetzung, Planung, Methodik, statistische Überlegungen und die Organisation der klinischen Studie. Vor Beginn der klinischen Studie musste der Prüfplan von der Ethikkommission und der zuständigen Bundesbehörde für Arzneimittel, dem BfArM, geprüft und zustimmend bewertet werden.

Das Ethik-Votum wurde bei der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster beantragt und durch ein positives Votum genehmigt. Das BfArM erteilte ebenfalls eine positive Bewertung. Der Beginn der Studie musste darüber hinaus bei der lokalen Überwachungsbehörde in Düsseldorf und nochmals beim BfArM angezeigt werden. Zur Überprüfung der Sicherheit des Prüfpräparates mussten alle sogenannten unerwünschten Ereignisse (Adverse Event, AE) erfasst und dokumentiert werden. AEs sind alle im Rahmen der klinischen Studie beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektive und objektive Krankheitssymptome und Unfälle. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, bei denen nach Beurteilung der Verdacht eines Zusammenhangs zur Studienmedikation besteht, dokumentiert und dem BfArM auf Anforderung übermittelt.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE) in klinischen Studien ist ein Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohlich ist und eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen oder eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge haben. Die Prüfarzte einer klinischen Studie sind aufgefordert jedes unerwünschte Ereignis auf deren Beziehung zum Studienmedikament, beurteilt als „Kausalität gegeben oder Kausalität nicht gegeben“ zu überprüfen und im Verdachtsfall eine Entblindung des Studiendesigns zu veranlassen. In dieser klinischen Studie wurde der Einfluss des Prüfpräparats bei CHI, also einer Erkrankung mit hoher Morbidität bzw. Mortalität untersucht. Folglich waren krankheitsbedingte schwerwiegende Ereignisse der Studienteilnehmer zu erwarten und identisch mit dem primären bzw. sekundären Endpunkten der Studie. Somit konnte eine mögliche unverzügliche Entblindung bei schwerwiegenden Ereignissen eine angemessene Auswertung

der Daten unter Wahrung des doppelblinden Studiendesign beeinflussen und dadurch die Validität der Ergebnisse verzerren. Es wurde daher eine Vorgehensweise gewählt, bei der im Falle des Auftretens schwerwiegender Ereignisse, welche ebenfalls als primäre oder sekundäre Zielparameter der Studie festgelegt wurden, diese als krankheitsbedingt zu behandeln waren. Die Anzeigepflicht bestand in diesen Fällen erst am Ende der Studie bzw. nach einer Entblindung. Nur für solche schwerwiegenden Ereignisse, die nicht identisch mit den Zielparametern der Studie waren, war eine unverzügliche Mitteilung erforderlich.

Ein Sonderfall stellte das Auftreten nicht zu erwartender Nebenwirkungen (also Ereignisse, die nicht in der Fachinformation des Vigantol® Oels aufgeführt sind) der Studienmedikation dar. Bei Eintritt solch eines Ereignisses und bei Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation handelt es sich um einen sogenannten Verdachtsfall einer Unerwarteten Schwerwiegenden Nebenwirkung (Suspected Unexpected Serious Reaction, SUSAR) und es besteht zwingend die Pflicht, diese Fälle zu entblenden und der Ethik-Kommission und dem BfArM zu melden.

Die Durchführung einer klinischen Studie auf Grundlage der guten klinischen Praxis verpflichtet darüber hinaus während der gesamten Dauer der Studie einmal jährlich sowie bei Beendigung der Studie dem BfArM und der Ethik-Kommission einen Sicherheitsbericht vorzulegen, der alle schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Verdachtsfälle aufführt sowie einen Bericht zur allgemeinen Sicherheit der Studienteilnehmer enthält.

3.3 Qualitätssichernde Maßnahmen

In regelmäßigen Abständen wurde ein Monitoring zur Verifizierung der erhobenen Daten durchgeführt. Das Monitoring diente unter anderem der Überprüfung, dass die Studie die Anforderungen der guten klinischen Praxis erfüllt.

Daher wurde folgenden Punkten besondere Beachtung geschenkt:

- Vorliegen einer Einverständniserklärung des Studienteilnehmers

- Überprüfen der Erfassungsbögen (CRFs) auf Vollständigkeit, Richtigkeit und Plausibilität
- Einhaltung der Datenschutzbestimmungen

Zusätzlich zum Monitoring wurde ein externes, unabhängiges Datenüberwachungskomitee (DMC) einberufen mit der Funktion, die Sicherheit der Studienteilnehmer zu bewerten und eventuell Empfehlungen hinsichtlich einer Änderung oder gar Beendigung der Studie zu geben. Das Komitee bestand aus zwei Ärzten für Innere Medizin und einem Biometriker. Es hatte die Aufgabe, den Verlauf, die Datensicherheit und die kritischen Endpunkte der Studie zu beurteilen und falls erforderlich, Empfehlungen hinsichtlich der Fortsetzung, Änderung oder Beendigung der Studie zu geben. Die Aufgabe des DMC lag insbesondere in der Kontrolle und Beurteilung der folgenden Ereignisse:

- Auftreten einer Hypercalcämie bei Studienteilnehmern (Calcium-Serumspiegel $\geq 2,75$ mmol/L)
- Auftreten 25(OH)D-Serumspiegel ≥ 372 nmol/L
- Vorkommen von SAEs und/oder SUSARs

3.4 Patienten

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Rahmen ihrer regulären Untersuchungen in der Ambulanz der Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie des Herz- und Diabeteszentrum Bad Oeynhausen (HDZ). Die Patienten wurden am Vortag auf ihre Eignung für die Studienteilnahme hin geprüft indem alle Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4) anhand der (in der Krankenakte vorliegenden) Krankengeschichte überprüft wurden. Es wurde, entsprechend den Vorgaben für eine Arzneimittelstudie, Patientinnen im gebärfähigen Alter sowie Patienten mit einer Niereninsuffizienz größer Stadium vier nicht in die Studie eingeschlossen. Allerdings wurden diese Ausschlusskriterien im Verlauf der Studie überarbeitet. Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zur Sicherheit einer Vitamin D-Supplementierung bei Niereninsuffizienz bzw. in der Schwangerschaft bestanden keine Bedenken über eine Teilnahme der o.g. Patientengruppen.

3 Material und Methoden

Anfang 2012 wurde beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der Ethik-Kommission ein entsprechender Antrag („Amendment“) gestellt und akzeptiert, so dass zu späterem Zeitpunkt sowohl niereninsuffiziente Patienten als auch prämenopausale Frauen an der Studie teilnehmen konnten.

Identifizierte sich ein Patient im Rahmen des Screenings als geeignet, wurde dieser bei seinem Besuch in der Ambulanz über die Studie sowohl mündlich als auch schriftlich informiert, nach dem unterschreiben der Einverständniserklärung offiziell in Studie aufgenommen und durch einen Vermerk in der Patientenakte als Studienteilnehmer gekennzeichnet. Den Patienten wurde die Studienmedikation für zunächst sechs Monate ausgeteilt und begleitend wurde ein Merkblatt zur Studienmedikation, welches Hinweise über die Dosierung und Art der Anwendung beinhaltet, ausgehändigt.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Chronische Herzinsuffizienz (NYHA Stadium \geq II)• Männer im Alter von \geq18 Jahre und $<$80 Jahren• postmenopausale Frauen (ab April 2012 auch prämenopausale Frauen)• Einverständniserklärung	<ul style="list-style-type: none">• Sarkoidose• Nephrolithiasis• Medikamentenabusus, psychische Erkrankungen oder Zustände, welche die Compliance beeinträchtigen• Vitamin D-Einnahme von $>$20 μg pro Tag• initiale 25(OH)D-Spiegel \geq 75 nmol/L• Hochdinglichkeitslistung (HU) für eine Herztransplantation• Hypercalcämie (Serum-Ca \geq2,75 mmol/L)• Hypercalciurie• Pseudohyperparathyreoidismus• Schwangerschaft, Stillzeit• Überempfindlichkeit gegenüber Colecalciferol oder einem der sonstigen Bestandteile von Vigantol[®] Oel• Teilnahme an weiteren klinischen Studien• Bis April 2012:<ul style="list-style-type: none">○ Gebärfähigkeit○ Niereninsuffizienz \geq Stadium 4 (GFR $<$ 29)

3.5 Randomisierung und Datenerhebung

Die Zuordnung des Probanden in die Verum- oder Placebogruppe erfolgte entsprechend einer computergestützten Randomisierungsliste. Es handelte sich um eine Blockrandomisierung in sechser Blöcken, um eine Gleichheit der Verteilung sicherzustellen. Die Zuteilung des Patienten in die Vitamin D- oder Placebogruppe war sowohl für den Prüfarzt als auch für den Patienten „verblindet“.

Die rekrutierten Patienten wurden im Studienverlauf spätestens alle sechs Monate im Rahmen der Routinevisiten in der HTX-Ambulanz für die Studie betreut

Es erfolgte jedes Mal ein Gespräch mit den Probanden um mögliche Beschwerden zu erfassen oder studienrelevante Ereignisse zum Beispiel einen Krankenhausaufenthalt zu erfassen. Weiterhin erhielten die Teilnehmer neue Studienmedikation und es wurde eine Blutentnahme zur Bestimmung der Sicherheits- sowie Zielparameter vorgenommen. Kam aus verschiedenen Gründen ein Besuch nach sechs Monaten nicht zustande oder erschien der Patient nicht zu einem der vorgegebenen Termine wurde dieser telefonisch kontaktiert und zeitnah mit Rücksprache des Koordinationsbüros ein neuer Termin vereinbart. War das nicht möglich wurde eine Blutentnahme über den in der Heimat betreuenden Arzt des Patienten veranlasst um die studienspezifischen Parameter zu bestimmen.

In manchen Fällen ersetzte eine geplante, meist einwöchige stationäre Aufnahme auf der HTX-Station einen ambulanten Wiedervorstellungstermin. In diesem Fall wurde das Gespräch mit dem Patienten auf Station gesucht.

Aufgrund der Schwere der Erkrankung kamen auch ungeplante stationäre Aufenthalte in den verschiedenen Abteilungen des Herzzentrums (Kardiologie, Chirurgie oder Diabetesambulanz) vor, welche die routinemäßige ambulante Wiedervorstellung ersetzten bzw. zeitlich verschoben haben. Fand ein ungeplanter stationärer Aufenthalt eines Probanden statt, wurde der Patient je nach Gesundheitszustand so bald wie möglich aufgesucht. Zum Einem um studienrelevante Parameter zu erfassen aber insbesondere auch um ein motivierendes Gespräch für die weitere Studienteilnahme zu suchen und bei langfristigen Aufenthalten mit Studienmedikation zu versorgen.

Zu Beginn der Studie sowie bei jedem weiteren Follow-up-Besuch wurden die entsprechenden Untersuchungsbefunde sowie die Laborergebnisse aus den Programmen der Krankenausinformatik sowie der schriftlichen Krankenakte des Patienten, erhoben und in einem studienspezifischen Erfassungsbogen (Case Report Form, CRF) sowie in einer für die Studie angelegten Datenbank aufgezeichnet. Neben der Abfrage der Begleitmedikation erfasste der CRF folgende biochemischen Komponenten: Das kleine Blutbild, die 25(OH)D-Konzentration, Creatinin bzw. die daraus berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und die Serumcalciumkonzentration.

Um mögliche studienassoziierte, also auch durch die Placebo-Einnahme hervorgerufenen Effekte auf den Krankheitsverlauf darstellen zu können, wurde die Mortalität auch bei allen Patienten erhoben, die für die Studie gescreent wurden aber die letztendlich nicht an der Studie teilnahmen.

3.6 Prüfpräparat

Als Prüfpräparat (Verum) wurde das Vigantol[®] Oel mit dem Wirkstoff Cholecalciferol der Firma Merck KGaA, Darmstadt eingesetzt. Dabei handelt es sich um ölige Tropfen auf Basis des Miglyol Öls, mit einer Konzentration von 5000 µg (20000 IE) Cholecalciferol in einem Milliliter Öl. Als Placebo diente das wirkstofffreie Miglyol Öl, welches ebenfalls von der Firma Merck zur Verfügung gestellt wurde. Dadurch war eine identische Konsistenz von Verum und Placebo gegeben. Das Miglyol Öl wurde in größeren Gebinden angeliefert und wurde in die identischen 10 ml Fläschchen des Vigantol[®] Oels abgefüllt werden. Die Originaletiketten wurden entfernt und die Fläschchen mit einem studienspezifischen Etikett versehen. Die Etikettierung orientierte sich an den regulatorischen Voraussetzungen für klinische Studien. Neben allgemeingültigen Hinweisen zum Prüfpräparat, enthielt das Etikett die Studien-Identifikationsnummer entsprechend der Randomisierungsliste. Das heißt, beim Etikettieren der Studienmedikation musste auf die entsprechende Zuordnung der Identifikationsnummer zu Placebo oder Verum geachtet werden. Aussehen von Verum und Placebo waren nach der einheitlichen Etikettierung identisch. Anhand der Identifikationsnummer, die später auch als

kennzeichnende Studien-Nummer für die Probanden diente, konnte eine Zuordnung zum entsprechenden Studienarm erfolgen.

Die Studienteilnehmer wurden bei Einschluss über die Art und Weise der Einnahme aufgeklärt und ihnen wurde ein Begleitdokument (s. Anhang) ausgehändigt, das alle wesentlichen Informationen zum eingesetzten Prüfpräparat sowie Hinweise zur Einnahme der Tropfen beinhaltet. Die Patienten wurden angewiesen einmal täglich sechs Tropfen zu einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

3.7 Laboranalytische Methoden

Die quantitative Bestimmung der studienrelevanten biochemischen Parameter, 25(OH)D und Calcium, sowie die routinemäßige Bestimmung des kleinen Blutbildes erfolgte bei jeder Follow-up Untersuchung im Labor des HDZ. Zudem wurden die Proben für die Blutbank aufbereitet d.h. Plasma wurde aliquotiert und die Proben bei -80 °C für eventuell später anfallenden Analysen eingefroren. Die detaillierten Analyseverfahren der studienrelevanten Parameter werden im Folgenden beschrieben.

25-Hydroxyvitamin D

Die Bestimmung erfolgte mittels des LIAISON Assay. Der LIAISON 25 (OH) D-Assay beruht auf einem Kompetitiver Chemilumineszenz Immunoassay (CLIA) zur quantitativen Bestimmung des gesamten 25(OH)D im Serum.

Während der ersten Inkubation, wird 25(OH)D von dem bindenden Protein entfernt und an den gegen Vitamin D gekoppelten Antikörper der Festphase gebunden. Danach wird das Vitamin D-Isoluminolderivat für die Kompetitionsreaktion hinzugefügt. Im Anschluss an eine weitere Inkubationsphase wird das ungebundene Material in einem Spülprozess entfernt und Starterreagenzien hinzugefügt. Das durch Belichtung über die Chemilumineszenz abgegebene Licht wird quantifiziert und ist umgekehrt proportional zur Konzentration der 25(OH)D-Konzentration der Probe.

Calcium

Die quantitative Bestimmung des Calciumgehalt im Serum erfolgte mit Hilfe Analyseautomaten Architect® Ci8200 (Abbott Wiesbaden). Dem Nachweis liegt ein fotometrisches Testprinzip zugrunde: In saurer Lösung bildet das Calcium unter Hinzugabe des Farbstoff Arenazo III einen blauvioletten Farbkomplex. Die die Extinktion des Calciumfarbkomplex wird bei 600 nm gemessen, wobei die gemessene Farbintensität proportional zur Calciumkonzentration der Serumprobe ist.

3.8 Statistik

Die statische Auswertung erfolgte anhand der Intention-to-treat (ITT)-Analyse. Dieses Auswertungsverfahren hat den Vorteil, dass die statistische Teststärke der Studie erhalten bleibt und die ITT-Analyse am ehesten den Bedingungen des klinischen Alltags entspricht. Daher ist diese Vorgehensweise als Standard für die Auswertung klinischer Studien etabliert und wurde demzufolge auch für die vorliegende Studie angewendet. Die ITT-Analyse umfasst alle Patienten, die randomisiert und auf Ereignisse hin beobachtet wurden. Das bedeutet, dass mit Ausnahme der „Lost to Follow-up“- Patienten die ausgeschiedenen Patienten weiter in Bezug auf die Zielparameter in der Studie beobachtet wurden, obwohl sie die Studienmedikation nicht mehr weiter einnahmen. Die „Lost to Follow-up“- Patienten konnten nicht weiter berücksichtigt werden, da sie entweder die Klinik oder in eine heimatnahe Betreuung gewechselt haben, so dass eine hinreichende Beobachtung des Krankheitsverlaufes nicht mehr sichergestellt werden konnten. Sie wurden ab dem Zeitpunkt der letzten vorliegenden Untersuchung zensiert. Zusätzlich wurde eine per Protocol (PP)-Analyse durchgeführt. Die PP-Analyse berücksichtigt lediglich die Probanden, welche die Studie Prüfplankonform beendet haben. Bei dieser Analyse wurden die zu Studienbeginn signifikanten biochemischen Parameter als Kovariate in die Analyse mit einbezogen.

Das ereignisfreie Überleben wurde anhand der Kaplan-Meier Überlebenskurve ermittelt. Der Log-Rank Test diente dabei zur Bestimmung signifikanter Unterschiede der Überlebenskurven zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Zudem wurde die Hazard Ratio (HR) mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse bestimmt. Die HR sagt aus, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein Ereignis innerhalb der Beobachtungszeit der Studie bei der Studienpopulation bzw. innerhalb im Vergleich beiden Studiengruppen auftritt.

Die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) wurde zum Vergleich gruppenspezifischer Unterschiede herangezogen. In einer post hoc Analyse wurde die Wirksamkeit der Vitamin D-Supplementation für die defizitäre bzw. insuffiziente Untergruppe überprüft. Der Vergleich biochemischer Parameter und der Basischarakteristika zwischen der Vitamin D- und Placebogruppe erfolgte anhand des t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche und den Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen.

$p < 0,05$ galt als statistisch signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten und Basischarakteristika

In dem Zeitraum von November 2020 bis November 2011 wurden insgesamt 658 für die Studie gescreent (Abb. 6). Zweihundertdreizehn Patienten lehnten eine Teilnahme ab. Weitere 153 erfüllten entweder die Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht. Insgesamt wurden schließlich 292 Patienten in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Daraus ergab sich folgende Gruppeneinteilung: 144 Probanden wurde der Vitamin D Gruppe und 148 Probanden der Placebogruppe zugeordnet.

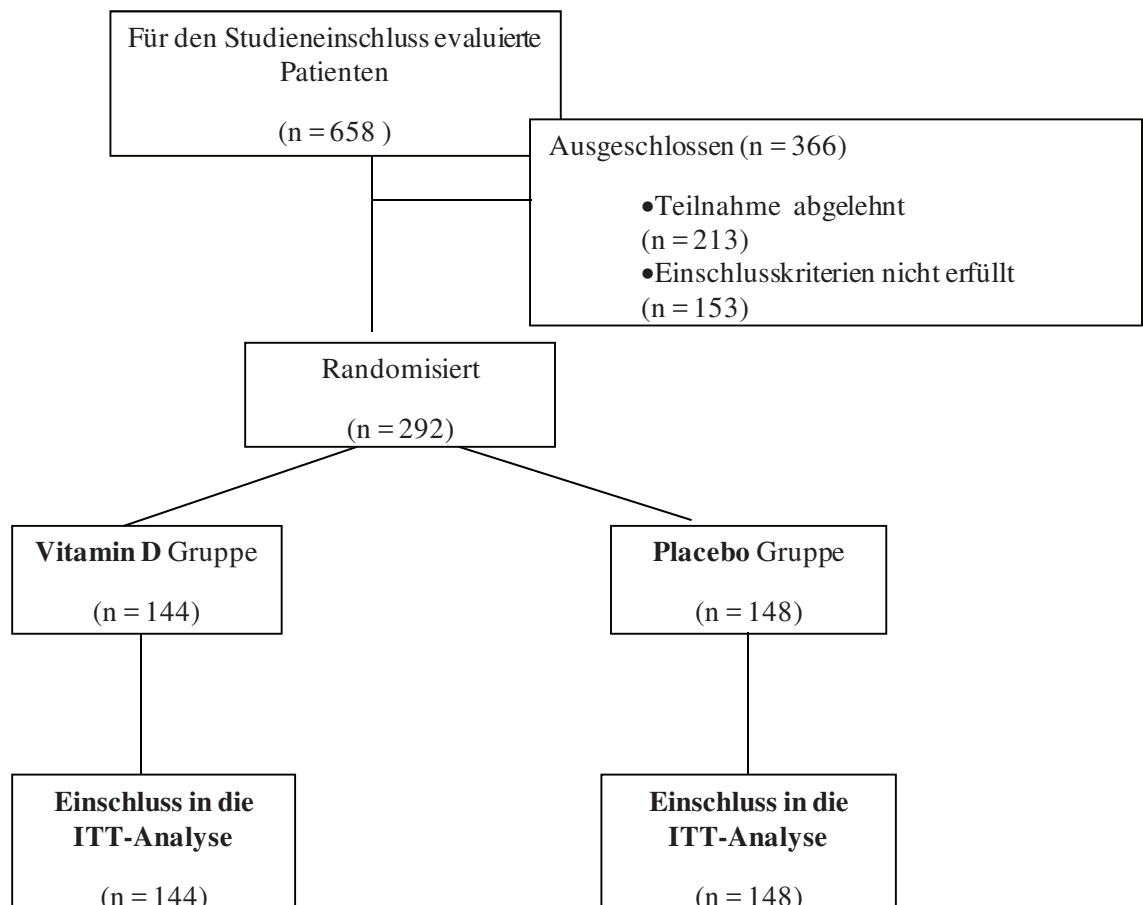


Abbildung 6: Studienflussdiagramm

Insgesamt haben 77 Patienten (26%) die Studie nicht protokollkonform vorzeitig abgebrochen, wobei der Anteil in der Vitamin D- und Placebogruppe mit 40 versus 37 nahezu identisch ist.

Die Basischarakteristika der Studienteilnehmer sind in Tabelle 5 dargestellt. Wie zu erwarten war, sind die beiden Gruppen in ihre Zusammensetzung verhältnismäßig homogen. Beide Gruppen stimmen hinsichtlich der biometrischen Daten Größe, Gewicht und BMI überein. In beiden Gruppen liegt durchschnittlich ein erhöhter BMI vor. Die Alters- und Geschlechtsstruktur ist ebenfalls vergleichbar. Die Medikamenteneinnahme setzt sich in beiden Gruppen hauptsächlich aus Diuretika, ACE-Hemmern, Beta-Blockern und Antikoagulantien zusammen. Der Anteil der aktiven Raucher war in beiden Gruppen gering.

Allerdings liegt ein Unterschied in der Vitamin D-Versorgung zu Beginn vor. Trotz der doppelblinden Randomisierung ist der durchschnittliche Vitamin D-Wert in der Verumgruppe (13,6 SD [6,7]) signifikant ($p = 0,013$) niedriger als der in der Placebogruppe (15,6 [SD 6,9]). Hingegen ist der Creatinin-Wert in der Placebogruppe wesentlich niedriger als in der Vitamin D-Gruppe ($p = 0,040$). Ein weiterer Unterschied findet sich auch in der Einnahme von Digitalisglykosiden vor. Dieses Präparat wurde häufiger in der Placebogruppe eingenommen ($p = 0,042$).

Tabelle 5: Basischarakteristika der Studienteilnehmer

Charakteristika	Vitamin D-Gruppe (n= 144)	Placebo-Gruppe (n= 148)	p-Wert
Männer (%)	85,4	86,5	
Durchschnittsalter (in Jahren)	55 ± 10	54 ± 10	0,693
Größe (cm)	176 ± 9	177 ± 10	0,576
Gewicht (kg)	87± 17	89± 17	0,702
BMI (kg/m²)	28,2	28,4	0,201
Aktive Raucher (%)	8%	6%	0,555
Diagnose (%)			
DCM	49	53	0,677
KHK	47	45	0,677
Andere	4	2	0,677
Diabetes (%)	24	22	0,6654
Hypertonie (%)	40	46	0,328
Medikamenteneinnahme (%)			
Diuretika			
Aldosteronantagonist	76	82	0,201
Thiazid-Diuretika	31	30	0,978
Schleifendiuretika	85	79	0,155
Digitalisglykoside	38	51	0,042
ACE-Hemmer/ Angiotensin-1- Antagonisten	54	75	0,380
Beta-Blocker	92	93	0,771
Lipidsenker	57	55	0,791
Antikoagulantien	84	77	0,131
Magnesiumsupplemente	15	19	0,331
Kaliumsupplemente	20	21	0,865
Endothelinrezeptor-Antagonist	20	17	0,555
Biochemische Parameter			
25(OH)D (nmol/L)	34 ± 17	39 ± 18	0,013
Calcium (mmol/L)	2,39 ± 0,12	2,4 ± 0,10	0,158

4 Ergebnisse

Creatinin (mg/dl)	1,23 ± 0,38	1,18 ± 0,35	0,040
-------------------	-------------	-------------	--------------

In Abbildung 7 ist die Verteilung der Studienteilnehmer aufgrund ihrer Vitamin D-Versorgung zu Studienbeginn dargestellt. In beiden Gruppen liegt hauptsächlich eine insuffiziente Versorgung und bei einem geringeren Anteil eine defizitäre Versorgung vor.

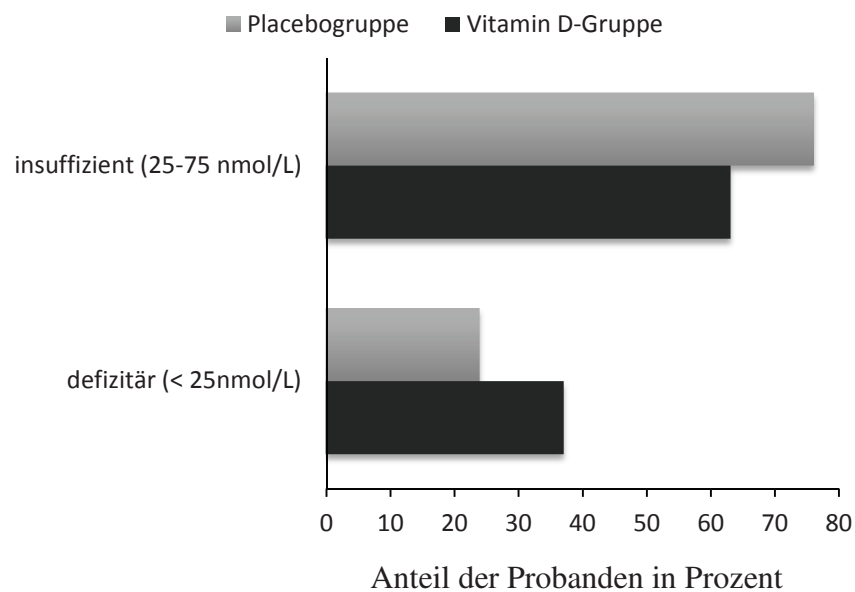


Abbildung 7: Klassifizierung der initialen 25-Hydroxyvitamin D-Versorgung in der Vitamin D- und Placebogruppe zu Studienbeginn

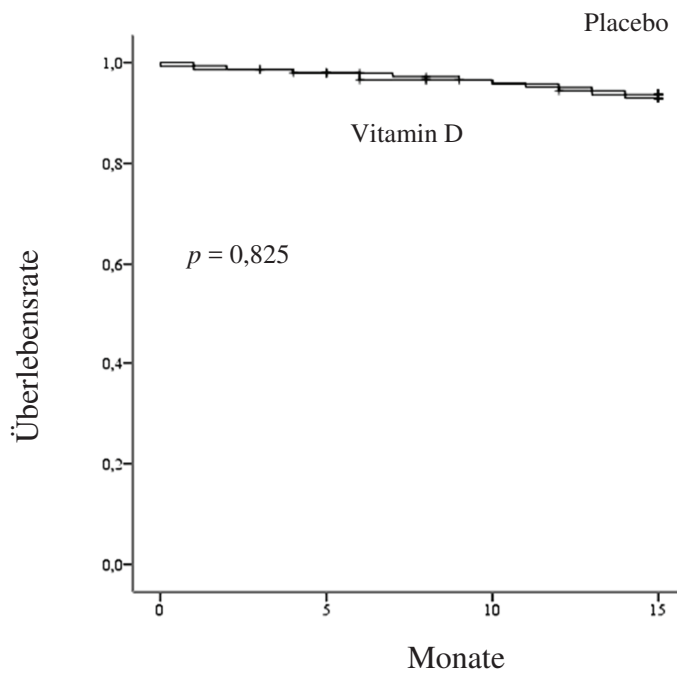
Unter Berücksichtigung der Jahreszeit, zu der die Patienten rekrutiert wurden, zeigte sich, dass die 25(OH)D-Plasmakonzentration der Probanden, die in den Monaten mit geringer Sonneneinstrahlung rekrutiert wurden, mit durchschnittlich 30,5 nmol/L signifikant niedriger war, als die der Probanden, die in den sonnenreichen Monaten eingeschlossen wurden. Sie wiesen im Mittel eine 25(OH)D-Plasmakonzentration von 39,3 nmol/L auf (Tab. 6).

Tabelle 6: Saisonale Unterschiede der 25(OH)D-Konzentration zu Studienbeginn für alle Studienteilnehmer (Median und Interquartile)

	November - April (n = 161)	Mai - Oktober (n = 131)	<i>p</i>
25(OH)D nmol/L	30,5 (9,8 - 75)	39,3 (7,5 - 72,5)	< 0,001

4.3 Primärer Endpunkt

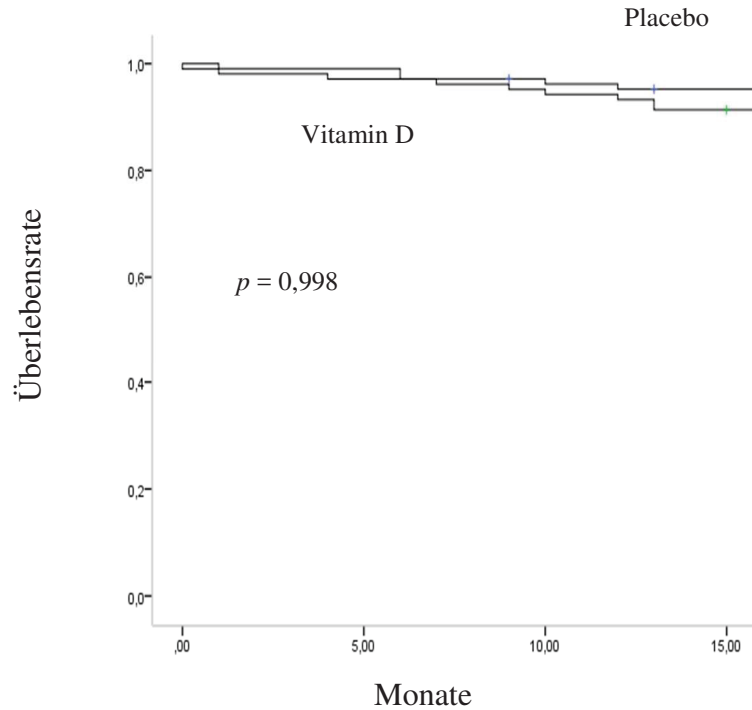
Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 15 Monaten verstarben insgesamt 19 Patienten. Zehn Studienteilnehmer verstarben in der Vitamin D-Gruppe und neun in der Placebogruppe. Die Überlebensraten unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,825$) und lagen bei 93,2 % in der Vitamin D-Gruppe und 93,8% in der Placebogruppe (Abb. 9). Es zeigte sich ferner kein signifikant verringertes Mortalitätsrisiko durch die Einnahme von Vitamin D sowohl in der ITT-Analyse (HR 0,9 [CI, 0,37; 2,22]) als auch in der PP-Analyse (HR= 1,0[0,30;3,35] $p = 0,9$). Die Überlebensrate in der Gruppe der Patienten, welche nicht an der Studie teilnahmen lag bei 90,2%.



Patients at risk, *n*

Vitamin D	144	139	134	131
Placebo	148	143	134	127

Abbildung 8: Überlebenskurve dargestellt für die Vitamin D- und Placebogruppe



„Patients at risk“

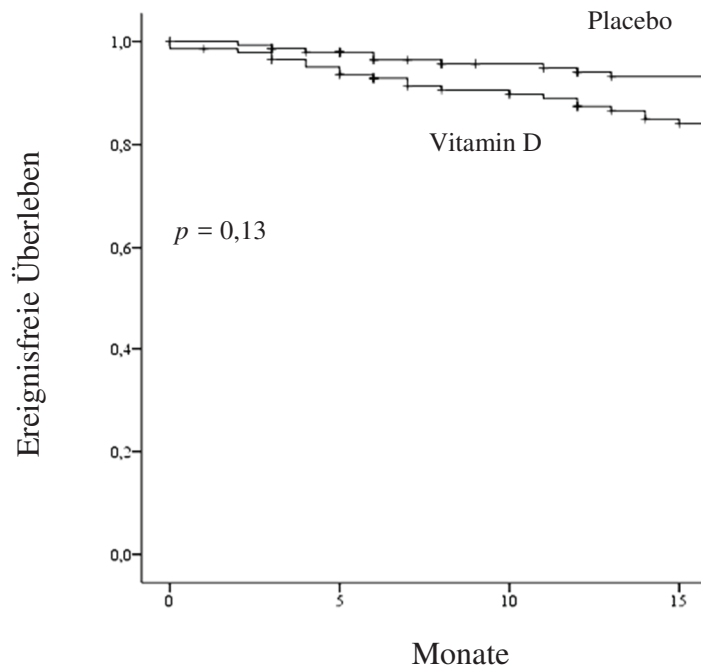
Vitamin D	104	101	98	95
Placebo	105	104	101	100

Abbildung 9: Überlebenskurve dargestellt für die Vitamin D- und Placebogruppe nach der PP-Analyse

4.4 Sekundäre Endpunkte

Kombinierter Endpunkt

Die Kaplan-Meier-Analyse (Abb.10) zeigte keinen Unterschied zwischen der Wahrscheinlichkeit eines Auftreten zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,15$). Die kovariat adjustierte PP-Analyse zeigte ebenfalls keinen Unterschied [HR 0,76 (0,12;4,5) $p = 0,80$]

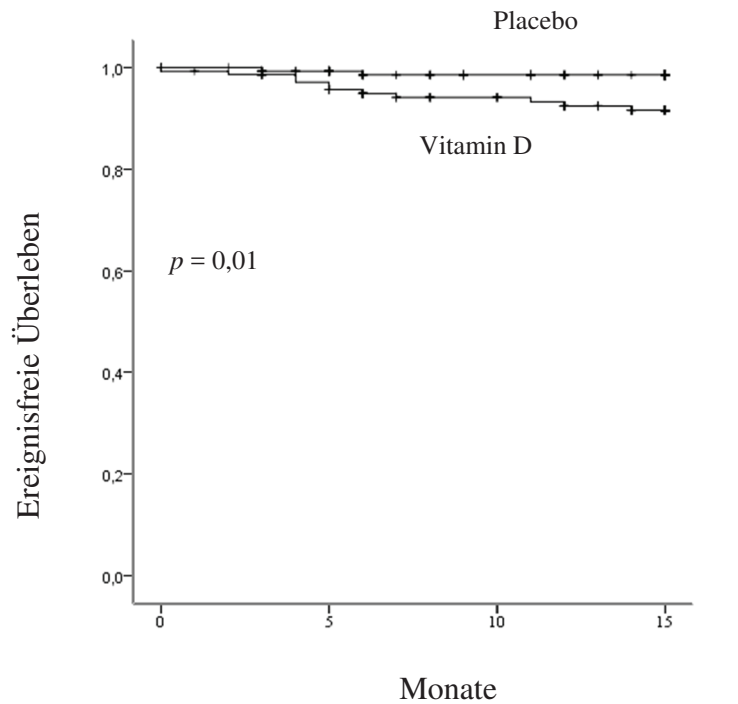


„Patients at risk“				
Vitamin D	144	131	115	101
Placebo	148	136	119	110

Abbildung 10: Ereignisfreies Überleben - Kombiniertes Endpunkt

VAD-Implantation

Die Anzahl der VAD-Implantationen beläuft sich in den 15 Monaten auf insgesamt 13, wobei mit 11 Implantationen die Mehrheit der Implantationen in der Vitamin D-Gruppe stattfand. Das ereignisfreie Überleben, wobei Ereignis hier definiert ist als VAD-Implantation, war folglich in der Placebogruppe signifikant höher als in der Vitamin D-Gruppe. Die ereignisfreie Überlebensrate lag in der Placebogruppe bei 98,6% versus 92,4% in der Vitamin D-Gruppe (Abb. 12). Die Wahrscheinlichkeit für eine VAD-Implantation ist in der Vitamin D-Gruppe um den Faktor 4 erhöht (HR 3,97 [CI, 1,1; 14,1]). Keiner der Patienten, der eine VAD-Implantation hatten, hat die Studie protokollkonform beendet, aus diesem Grund liegt keine PP-Analyse für diese Gruppe vor.



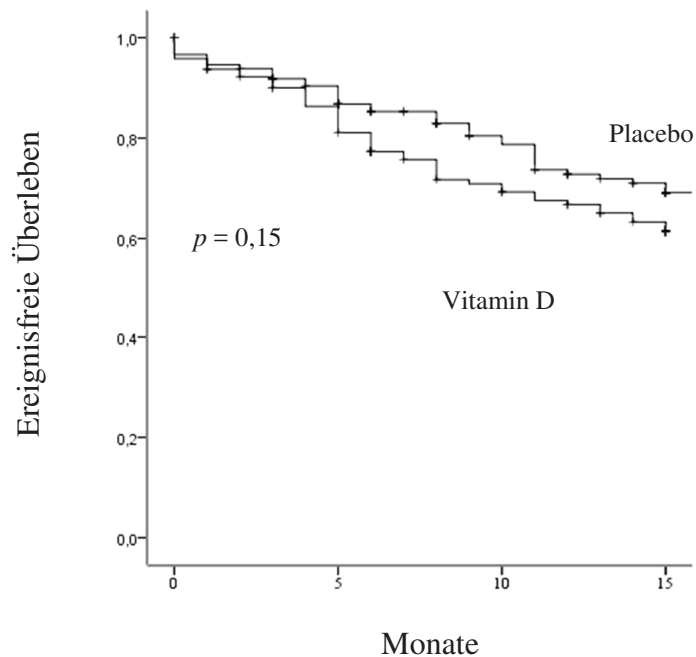
„Patients at risk“

Vitamin D	144	132	115	97
Placebo	148	137	117	106

Abbildung 11: Ereignisfreies Überleben - VAD-Implantation

Hospitalisierung

In Abbildung 12 ist die ereignisfreie Überlebensrate für das Ereignis „Hospitalisierung“ dargestellt. Neunzig der 292 Studienteilnehmer hatten während der Studie mindestens einen Krankenhausaufenthalt. Folglich war die Hospitalisierung das am häufigsten aufgetretene Ereignis. Die ereignisfreie Überlebensrate für dieses Event unterschied sich in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant voneinander und lag bei 65,3% in der Vitamin D-Gruppe und 73,0% in der Placebogruppe ($p = 0,15$). Die Risiko-adjustierte PP-Analyse ergab ein HR von 0,87 bei einem 95% CI (0,52;1,47, $p = 0,61$).



„Patients at risk“				
Vitamin D	144	115	86	70
Placebo	148	125	94	75

Abbildung 12: Ereignisfreies Überleben - Hospitalisierung

4.2 Safety Parameter

Zu Beginn der Studie unterschied sich die 25(OH)D-Plasmakonzentration geringfügig signifikant zwischen den Gruppen. Nach 12 Monaten zeigte sich in der Vitamin D-Gruppe ein statistisch signifikanter Anstieg der Vitamin D-Konzentration ($p = <0,001$) von im Mittel 34 nmol/L (9,9-73,8 nmol/L) auf 86 nmol/L (12,5-363,0 nmol/L) verglichen mit der Placebogruppe von 39 0 nmol/L (9,9-74,90 nmol/L) auf 440 nmol/L (9,9-131,3 0 nmol/L). Die durchschnittliche Vitamin D-Versorgung lag in der Vitamingruppe nach 12 Monaten somit im adäquaten Bereich. Die Placebogruppe wies im Mittel weiterhin eine insuffiziente Versorgung auf.

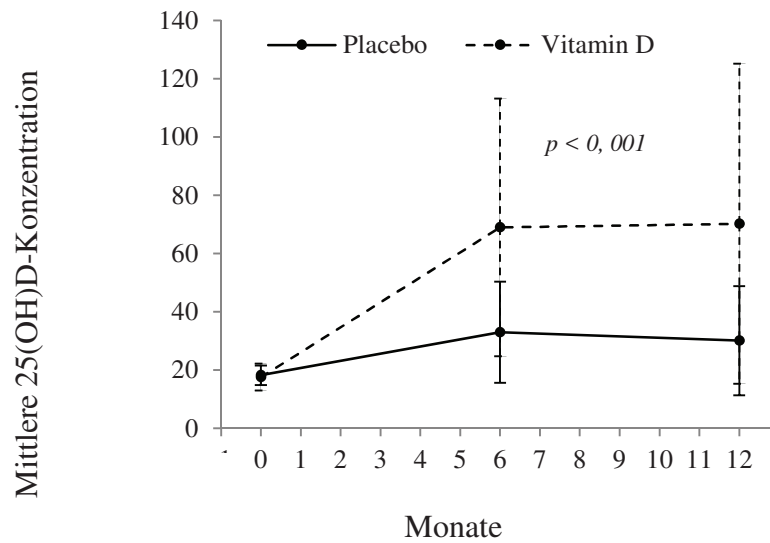


Abbildung 13: Unterschiede der 25(OH)D-Plasmakonzentration zwischen den Studiengruppen über den Studienverlauf

In Tabelle 8 und 9 sind die darüber hinaus in der Studie erfassten Sicherheitsparameter dargestellt. Es zeigt sich, dass durch die Intervention im Mittel keine schwerwiegenden Abweichungen von der Norm auftreten. Im Beobachtungszeitraum traten zwei Fälle von Hypercalcämie auf. Eine Probandin erreichte nach 6 Monaten einen Wert von 2,79 mmol/L bei einem Vitamin D-Spiegel von 58,53 nmol/L. Ein weiterer Studienteilnehmer zeigte bei dem 12 Monats-Follow-up Calciumserum-Werte von 2,78 mmol/L bei einem Vitamin D-Wert von 98,95 auf. In beiden Fällen wurde durch das Safety-Board die Vitamin D-Supplementierung als Ursache für die Hypercalcämie als unwahrscheinlich eingestuft, da in beiden Fällen keine Hypervitaminose mit Vitamin D vorlag. Deswegen ungeachtet wurden die Probanden gemäß dem Studienprotokoll und zur ihrer eigenen Sicherheit von der weiteren Intervention ausgeschlossen.

Tabelle 7: Serumcalcium-Konzentration zu Studienbeginn und -ende

Mittlere Calcium-Serumkonzentration	Vitamin D	Placebo	<i>p</i>
Studienbeginn [mmol/L]	2,4 (2,05-2,60)	2,4 (2,10-2,58)	0,4
Studienende [mmol/L]	2,3 (1,50-2,78)	2,3(2,08-2,72)	0,4

Die Grenzwerte für die Beurteilung einer uneingeschränkten Nierenfunktion liegen im Bereich von 120 - 130 ml/min/1,73 m². Die Werte der Studienteilnehmer liegen erwartungsgemäß unterhalb dieser Normwerte, da sie durch die Herzkrankheit bereits im NYHA Stadium I-II lagen. Die berechnete GFR respektive der Creatinin-Werte zu Studienbeginn in der Vitamin D-Gruppe niedriger als in der Placebogruppe und bleibt es auch über den Zeitverlauf der Studie, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant (s. Tabelle 9). Auch treten keine signifikanten Änderungen innerhalb der Gruppen durch die Intervention mit Vitamin D oder Placebo auf.

Tabelle 8: GFR-Rate zu Studienbeginn und -ende

Mittlere GFR-Rate	Vitamin D	Placebo	<i>p</i>
Studienbeginn [ml/min]	67(29-130)	78 (26-152)	0,1
Studienende [ml/min]	65(5-152)	72(23-169)	0,7

5 Diskussion

Studiendesign und Methodik

Im Rahmen der doppelblinden, randomisierten klinischen Studie wurde der Einfluss einer Vitamin D-Supplementierung auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit CHI untersucht. Die Vitamin D-Supplementierung betrug 100 µg pro Tag.

Der mittlere Anstieg der Vitamin D-Konzentration lag bei 52 nmol/L (SD 60) in der Vitamin D-Gruppe und bei 4 nmol/L (SD 4) in der Placebogruppe ($p < 0,001$). Insgesamt traten 19 Todesfälle auf, davon 10 in der Vitamin D-Gruppe und 9 in der Placebogruppe. Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalitätsrate zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,83$). Auch für die Ereignisse Hospitalisierung ($p = 0,15$) und den kombinierten Endpunkt ($p = 0,13$) konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Die Ereignisrate für die Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems war für die Vitamin D-Gruppe signifikant erhöht ($p = 0,01$). Die Ergebnisse einer post hoc Analyse zeigen, dass die Subgruppe mit defizitären Vitamin D-Spiegel im Mittel keine adäquaten Vitamin D-Plasmakonzentrationen erreichten (70 nmol/L [SD 55]).

Diese Vitamin D-Dosierung ist ein Fünffaches des in den DACH-Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr angeführten Schätzwertes für Jugendliche und Erwachsene von 20 µg [64]. Der Schätzwert wurde erst im Jahr 2013 von 5 µg auf 20 µg angepasst. Die Arbeitsgruppe „Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten“ sieht durch den aktualisierten Schätzwert 95-99% der Bevölkerung auch im Winter ausreichend mit Vitamin D versorgt [1]. In der vorliegenden Studie wurde dennoch eine höhere tägliche Dosierung gewählt. Diese Menge ist durch klinische Studien hinreichend als sicher eingestuft worden [62,37] und zudem erforderlich, um eine Vitamin D-Plasmakonzentration von mindestens 75 nmol/L zu erreichen [61-63].

Derzeit wird unter anderem diskutiert, in welcher Form Vitamin D am besten verabreicht werden sollte. Andere Interventionsstudien mit Vitamin D setzen eine Bolusgabe ein. In der Studie von Amrein und Kollegen (2014) wurde eine initial Dosis von 13500 µg (540 000 IE) gefolgt von einer monatlichen Gabe von 2250 µg über 5 Monate verabreicht [65]. Der Vorteil einer Bolusgabe ist sicherlich die leichtere und komfortablere Handhabung für die Studienteilnehmer als eine tägliche Einnahme von Tabletten oder Tropfen. Dennoch wurde diese Methode in der vorliegenden Arbeit nicht verwandt, da in Studien gezeigt werden konnte, dass mit einmaligen Bolusgaben im Bereich von 7500 µg (300 000 IE) beziehungsweise 12500 µg (500 000 IE) das Frakturrisiko anstieg [66, 67].

Primärer Endpunkt

Zu Studienbeginn standen Ergebnisse aus Studien mit vergleichbarem Design aus. Einige Jahre zuvor wurde bereits an einem vergleichbaren Studienkollektiv im gleichen Studienzentrum gezeigt, dass ein geringer Vitamin D-Spiegel zur Pathogenese der CHI beiträgt [3]. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wurde die vorliegende Arbeit zur Überprüfung der Hypothese, dass ein adäquater Vitamin D-Spiegel bei den Patienten eine positive Wirkung auf die Gesamtmortalität habe, konzipiert. In der vorliegenden Arbeit konnte die Auswirkung des Vitamins auf die Mortalitätsrate nicht gezeigt werden. Im Mittel kam es zwar zu einer signifikanten Steigerung der Vitamin D-Konzentration im Plasma, jedoch führte der Anstieg der Plasmakonzentration von Vitamin D nicht zu einer Senkung der Mortalitätsrate weder in der IIT- noch in der risikoadjustierten PP-Analyse. Dieses Ergebnis ist konsistent mit dem Resultat zweier Studien mit vergleichbarem Design und Patientenkollektiv. Die Studien untersuchten über 20 Wochen beziehungsweise vier Monate den Einfluss einer Vitamin D-Gabe von 5000 µg (200 000 IE) und 12500 µg (500 000 IE) respektive und fanden ebenfalls keine Auswirkungen von Vitamin D auf die Sterberate, auch wenn sich nach vier Monaten die NYHA-Klasse und die EF verbesserten [73,74].

Als sekundärer Zielparameter erfassten Schleithoff und Kollegen über einen Beobachtungszeitraum von 9 Monaten ebenfalls die Mortalitätsrate bei Patienten mit CHI und einer täglichen Intervention von 50 µg. Es zeigte sich, dass unter einer Vitamin D-Gabe die Inflammationsparameter [61] herabsetzten, die Supplementierung jedoch ebenfalls keinen Einfluss auf die Mortalitätsrate hatte.

Zudem stehen die Ergebnisse der präsentierten Arbeit im Einklang mit der bisher größten durchgeführten Interventionsstudie zu Vitamin D, der WHI [54].

Eine kürzlich veröffentlichte Studie zum Einfluss von Vitamin D bei schwerkranken Patienten kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Vitamin D keinen Einfluss auf die Mortalitätsrate hat [65].

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse zweier Metaanalysen der letzten beiden Jahre, in denen die Daten aus diversen RCTs zusammengetragen und ausgewertet wurden. Die Arbeiten zeigten eine signifikante Abnahme der Mortalitätsrate durch eine Vitamin D-Supplementierung [47,59]. Die Autoren der Übersichtsarbeit von Chowdury merken an, dass erst durch die Auswertung in der Metaanalyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Vitamin D₃-Supplementierung und der Gesamtmortalität gezeigt werden konnte. Keine der eingeschlossenen RCTs zeigte für sich ausgewertet einen positiven Effekt von Vitamin D auf die Gesamtmortalität [47]. Die Metaanalysen verfügen über einen umfangreichen Datenpool und erlangen daher eine ausreichende statistische Power. Die statistische Power der vorliegenden Arbeit ist begrenzt und kann daher einen Effekt von Vitamin D auf die Mortalitätsrate möglicherweise nicht darstellen. Aufgrund interner Daten der HTX-Ambulanz des HDZ wurde von einer Sterberate von bis zu 10% pro Jahr zu ausgegangen. Die Sterberate in der vorliegenden Arbeit lag bei 6,5%. Möglicherweise ist die gesunkene Mortalität bereits auf eine Verbesserung der Pharmakotherapie zurückzuführen, wie es die „ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure“ zum Ziel haben [75].

Sekundäre Endpunkte

Die Supplementierung mit Vitamin D hatte keinen positiven Einfluss auf die Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung. Im Gegenteil, es zeigte sich sogar ein gesteigertes Risiko für eine VAD-Implantation in der Gruppe mit der Vitamin D-Supplementierung. Gegenwärtig liegen keine vergleichbaren Studiendaten vor, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigen. Es liegt derzeit keine mögliche Erklärung für diesen inversen Zusammenhang vor, zumal Untersuchungen gezeigt haben, dass die Prognose der CHI auch nach Implantation eines VADs von Vitamin D und wie PTH abhängig ist [76].

Studien zufolge konnte keine Verbesserung der Hospitalisierungsrate von Patienten mit CHI durch eine Vitamin D-Supplementierung erzielt werden [73, 74]. Diese Ergebnisse werden durch die vorliegende Untersuchung gestützt. Hier war die Ereignisrate erwartungsgemäß höher als bei dem primären Endpunkt Mortalität, dennoch konnte auch hier nach Risiko-Adjustierung kein Einfluss auf die Mortalitätsrate festgestellt werden.

Der kombinierte Endpunkt, der im Wesentlichen die beiden Zielparameter Mortalität und Hospitalisierung darstellt, hatte die höchste Ereignisrate. In dem Studienzeitraum unterschieden sich die beiden Gruppen jedoch nicht signifikant in dem Eintreten des kombinierten Endpunktes.

Safety Parameter

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass die Dosierung von 100 µg Vitamin D pro Tag im Mittel zu einer signifikanten Zunahme der Vitamin D-Konzentration führte und als sicher eingestuft werden kann. Die in der Fachinformation angegebenen Nebenwirkungen einer Überdosierung des Vigantol Oels blieben aus. Die Auswertung der Sicherheitsparameter zeigt folglich, dass eine Dosierung von 100 µg über einen Zeitraum von 15 Monaten in der vorliegenden Arbeit keine Nebenwirkungen aufweist. Es wurden keine Vitamin D-Spiegel über 125 nmol/L erreicht, welche vom IOM als ungünstig eingestuft wurden.

Auffällig ist der geringe Anstieg der Vitamin D-Plasmakonzentration in der Sub-Gruppe der Studienteilnehmer, mit einer defizitären Vitamin D-Versorgung zu Studienbeginn. Obgleich des signifikanten Anstiegs der Vitamin D-Plasmakonzentration im Vergleich zur Placebogruppe ($p < 0,001$), lag diese nach 15 Monaten lediglich bei 70 nmol/L [SD 55] und blieb folglich, nach der in dieser Studie angewandten Definition, im insuffizienten Bereich. Zieht man die Darstellung des IOM heran, weist die Gruppe bereits adäquate Vitamin D-Konzentrationen auf, dennoch ist dieser geringe Anstieg unerwartet, da in der Regel die intestinale Aufnahme bei einer geringen Vitamin D-Plasmakonzentration gesteigert ist und daraufhin ein ausgeprägter Anstieg der Plasmakonzentration erfolgt [68, 69]. Wird zudem Berücksichtigt, dass eine Zufuhr von 1 µg Vitamin D pro Tag zu einem Anstieg der Vitamin D-Plasmakonzentration von 1 nmol/L führt [62, 70], war die Dauer der Intervention und die Dosis der Studienmedikation ausreichend um Vitamin D-Konzentrationen von ≥ 75 nmol/L zu erreichen. Möglicherweise befanden sich in der Gruppe mit einem defizitären Status Probanden, deren Krankheitsstatus weit voran geschritten war. Für die These sprechen die Untersuchungen von Zittermann und Kollegen. Die Arbeit aus dem Jahre 2011 zeigte, dass bei Patienten mit CHI der Vitamin D-Status mit der Schwere der Erkrankung in einem inversen Zusammenhang steht [71]. Bei schwerkranken Patienten ist zudem nicht auszuschließen, dass die Compliance durch vermehrte Krankenhausaufenthalte oder andere Komplikationen eingeschränkt ist und der Anteil der Studienabbrecher entsprechend höher [72].

Auch innerhalb der Placebogruppe war ein leichter Anstieg der Vitamin D-Plasmakonzentration zu verzeichnen und es zeigten sich durchaus Werte, im adäquaten Bereich. Da eine zusätzliche Vitamin D-Supplementierung über 25 µg ein Ausschlusskriterium der Studie darstellte, konnte eine zusätzliche Einnahme von Vitamin D ausgeschlossen werden. Hier kommt die Problematik einer Interventionsstudie mit Vitamin D zum Tragen. Die kutane Eigensynthese der Studienteilnehmer ist schwer bis gar nicht zu kontrollieren. Aufgrund der hohen Relevanz der Eigensynthese von 80-90% bei der Versorgung mit Vitamin D, kann die hohe Streuung der individuellen Vitamin D-Plasmakonzentrationen trotz ausgewähltem Studiendesign sowohl in der Vitamin D-

Gruppe als auch in der Placebogruppe mittels der Eigensynthese erklärt werden. Der Vitamin D-Gehalt in Lebensmitteln ist dagegen sehr gering, kann aber dennoch eine Rolle für die Vitamin D-Zufuhr spielen. In Deutschland liegt die tägliche Vitamin D-Zufuhr im Median lediglich bei 2-3 µg. Nur wenige Fettfische wie Aal, Lachs und Hering weisen nennenswerte Mengen an Vitamin D auf.

Im Beobachtungszeitraum traten zwei Fälle von Hypercalcämie auf. Eine Probandin erreichte nach sechs Monaten einen Wert von 2,79 mmol/L bei einem Vitamin D-Spiegel von 58,53 nmol/L. Ein weiterer Studienteilnehmer zeigte bei dem 12 Monats-Follow-up Calciumserum-Werte von 2,78 mmol/L bei einem Vitamin D-Wert von 98,95 auf. In beiden Fällen wurde durch das Safety-Board die Vitamin D-Supplementierung als Ursache für die Hypercalcämie als unwahrscheinlich eingestuft, da in beiden Fällen keine Hypervitaminose mit Vitamin D vorlag. Dessen ungeachtet wurden die Probanden gemäß dem Studienprotokoll von der weiteren Intervention ausgeschlossen. Es bestanden daher keine Zweifel die Studie mit dieser Dosierung fortzuführen.

Auch traten keine signifikanten Änderungen in Bezug auf die GFR durch die Intervention mit Vitamin D oder Placebo auf. Es gab keine Hinweise, dass die Intervention die Nierenfunktion beeinträchtigt.

Stärken und Schwächen

Die Patientenzahl in der HTX-Ambulanz lag in den beiden ersten Jahren der Rekrutierungsphase weit unter der angenommen. Desweiteren spielt die Drop-out-Rate von 26% eine Rolle für die Auswertung der Studienergebnisse. Auch wenn die Drop-out-Rate für die ITT-Analyse zunächst nicht entscheidend ist. Die ITT-Analyse ist nach derzeitigem wissenschaftlichem Stand, das Mittel zur Wahl bei der Auswertung von Therapiestudien. Die ITT-Analyse hat die gleiche statistische Power wie die PP-Analyse, da jeder Teilnehmer in die Auswertung der Studie mit eingeschlossen wird. Zudem hat sie eine geringe Anfälligkeit für Verzerrungen. Dennoch weist sie einige Nachteile auf.

Die Interpretation der Ergebnisse ist bekanntlich erschwert, wenn ein Großteil der Probanden in die unbehandelte Gruppe migriert. Dieser Effekt fällt insbesondere ins Gewicht, wenn die Drop-out-Rate über 20% liegt [77]. In der vorliegenden Studie trifft dies auf die Studienteilnehmer zu, die zunächst Vitamin D supplementiert haben, aber die Einnahme nicht protokollkonform beendet haben, also für die sogenannten Drop-out-Patienten. Und mit einer Rate von 26% sind mögliche Verzerrungen durch den frühzeitigen Austritt aus der Studie denkbar. In diesem Zusammenhang muss dennoch beachtet werden, dass es sich bei dem Studienkollektiv um hoch morbide Patienten handelt, deren Krankheitsverlauf durch eine Vielzahl von Komplikationen bestimmt ist. Eine intensivere Betreuung in Rahmen der Studie hätte nach Möglichkeit die Compliance erhöht. Frühere Studien zeigen eine persönliche Betreuung als wichtigen Grund für den Erfolg einer Intervention [73]. Dennoch sind hochmorbide Patienten anfällig für Protokollverletzungen in klinischen Studien [78].

Des Weiteren wurde Anzahl an Studienteilnehmern in der vorliegenden Arbeit nicht erreicht. Eine höhere Patientenzahl und eine Mortalitätsrate von etwa 10% pro Jahr, wären Berechnungen zufolge ausreichend gewesen, statistisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen zu erkennen.

Fazit und Ausblick

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass eine Vitamin D-Supplementation von 100 µg über 15 Monate bei Patienten mit CHI zu einer signifikanten Zunahme der Vitamin D-Spiegel in der Vitamin D-Gruppe führt und keine Nebenwirkungen auftraten. Es zeigte sich jedoch kein Einfluss der Vitamin D-Gabe auf die Mortalitätsrate.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Interimsanalyse handelt, empfiehlt es sich die Studie weiterzuführen insbesondere, da die Studie die Gesamtmortalität als primären Endpunkt erfasst und langfristige Ergebnisse derartiger Studien bisher ausste-

5 Diskussion

hen. Die Studie kann durch ihre Fortsetzung zudem einen Beitrag leisten, eine angemessene Dosierung für eine andauernde Supplementation mit Vitamin D zu finden.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden klinischen Interventionsstudie wurde der Einfluss einer Vitamin D-Supplementierung auf die Gesamtmortalität als primärer Endpunkt sowie das klinische Outcome definiert als Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems, Hospitalisierung und eines kombinierten Endpunktes, bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, untersucht. Grundlage für die Durchführung der Studie ist die zunehmende Evidenz der präventiven Wirkung von Vitamin D auf die Gesamtmortalität sowie erste Anhaltspunkte, dass auch die Pathogenese der Herzinsuffizienz günstig durch Vitamin D beeinflusst wird. Gleichzeitig hat sich gezeigt, dass ein Vitamin D-Mangel bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz weitverbreitet ist.

Zweihundertzweiundneunzig Patienten der Transplantationsambulanz des Herz- und Diabeteszentrum Nordrheinwestfalen wurden über einen Zeitraum von 15 Monaten beobachtet. Zu Beginn wurden die Studienteilnehmer in einer doppelblinden Randomisierung der Vitamin D- oder Placebogruppe zugeordnet. Sie erhielten täglich eine Vitamin D-Gabe von 100 µg beziehungsweise ein entsprechendes Placebo-Präparat. Klinische Daten wurden zu Beginn, nach 6 und 12 Monaten erfasst. Die Ereignisrate wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Überlebenskurve ermittelt und mittels des Log-Rank-Tests zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Der mittlere Anstieg der Vitamin D-Konzentration lag bei 52 nmol/L (SD 60) in der Vitamin D-Gruppe und bei 4 nmol/L (SD 4) in der Placebogruppe ($p < 0,001$). Insgesamt traten 19 Todesfälle auf, davon 10 in der Vitamin D-Gruppe und 9 in der Placebogruppe. Es zeigten sich keine Unterschiede für die Mortalitätsrate zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,83$). Auch für die Ereignisse Hospitalisierung ($p = 0,15$) und den kombinierten Endpunkt ($p = 0,13$) konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Die Ereignisrate für die Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems war für die Vitamin D-Gruppe signifikant erhöht ($p = 0,01$). Die Ergebnisse

einer post hoc Analyse zeigten, dass die Subgruppe mit defizitären Vitamin D-Spiegel im Mittel keine adäquaten Vitamin D-Plasmakonzentrationen erreichten (70 nmol/L [SD 55]).

Zusammengefasst hat die Vitamin D-Supplementierung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz keinen Einfluss auf die Mortalität, die Hospitalisierungsrate und den kombinierten Endpunkt. Jedoch erhöhte sie die Ereignisrate für die Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung.

7 Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE). Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten 2012
<http://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/stellungnahme/DGE-Stellungnahme-VitD-111220.pdf>. Stand 15.11.2013
2. Bleumink G, Knetsch AM, Sturkenboom MC Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004 25: 1614-19.
3. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003 41: 105-12.
4. Hoppe UC, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Z Kardiol*. 2005 94: 488-509
5. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 26: 1115-40.
6. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002 106: 3068-72.
7. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000 83: 596-602.
8. ABC of heart failure: aetiology. Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG. *BMJ*. 2000 320: 104-7.
9. Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz Kurzfassung 1. Auflage, Version7 <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-1aufl-vers7-kurz.pdf> Stand 15.11.2012
10. Bauriedel G, Skowasch D, Lüderitz B [Heart Failure] *Dtsch Arztebl. Int*. 2005 102: 592-601.
11. Weil J, Schunkert H. 2006. Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. *Clin Res Cardiol Suppl* 4. 2006 95: 1-17.
12. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003 348: 2007-18.
13. Hermann HP, Hasenfuss G. Therapie der Herzinsuffizienz. *Intensivmed*. 2004 41: 451-64.

14. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, Grady KL, Hoffman TM, Jessup M, John R, Kiernan MS, Mitchell JE, O'Connell JB, Pagani FD, Petty M, Ravichandran P, Rogers JG, Semigran MJ, Toole JM; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 126: 2648-67.
15. Jessup M, Brozena S. Treatment of advanced heart failure. *Cardiol Rev*. 2000 8: 148-57.
16. Ziaeeian B, Fonarow GC, Heart failure clinical trials: how do we define success? *Nat.Rev.Cardiol*. 2013 10 492-94
17. Pier T, Sieler St, Klotz S, Schmid C, Scheld HH. Kardiale Unterstützungssysteme. *Kardiologie*. 2005 4: 108-12.
18. Strüber M, Meyer AL, Malehsa D, Kugler C, Simon AR, Haverich A. [The current status of heart transplantation and the development of "artificial heart systems"]. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 106: 471-7.
19. Holick MF.. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 357: 266-81.
20. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 289: F8-28.
21. Heaney RP. Assessing vitamin D status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 14: 440-4.
22. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008 88: S 491-9.
23. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, Van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L., Mathieu C., Demay M. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev*. 2008 29: 726-76.
24. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004 80: 1689S-96S.
25. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995 61: 638S-45S.
26. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001 358: 1500-3.
27. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*. 2008 51: 1391-8.

28. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? *Scand J Clin Lab Invest Suppl 4* 2012 243:92-102.
29. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev.* 2008 66: S 116-24.
30. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008 74: 170-9.
31. Chen S, Glenn DJ, Ni W, Grigsby CL, Olsen K, Nishimoto M, Law CS, Gardner DG. 2008. Expression of the vitamin d receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension.* 2008 52: 1106-12.
32. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/pdf/TOC.pdf> Stand 02.11.2013
33. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009; 339:3692–3703.
34. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res.* 2011 26:455-7.
35. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003 1: 204-10.
36. Zittermann A, Gummert JF. Nonclassical vitamin D action. *Nutrients.* 2010 2: 408-25.
37. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 357: 266-81.
38. Zittermann A, Gummert JF. Sun, vitamin D, and cardiovascular disease. *J Photochem Photobiol B.* 2010 101: 124-9.
39. Mithal, A., Wahl, D. A., Bonjour, J. P., Burckhardt, P., Dawson-Hughes, B., Eisman, J. A., El-Hajj Fuleihan, G., Josse, R. G., Lips, P., Morales-Torres, J. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis International* 2009 20, 1807-20.
40. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, Vestergaard P. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int.* 2009 20:133-40.
41. Zittermann A. The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res.* 2010 54:1164-71. Review.
42. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GB. Higher Prevalence of Vitamin D Deficiency Is Associated with Immigrant Background among Children and

- Adolescents in Germany. *J Nutr.* 2008 138: 1482-90.
43. Zittermann A, Schleithoff SS, Götting C, Dronow O, Fuchs U, Kuhn J, Kleesiek K, Tenderich G, Koerfer R. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail.* 2008 10: 321-7.
 44. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2012 1:91-100.
 45. Schöttker B, Ball D, Gellert C, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and overall mortality. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res Rev.* 2013 2:708-18.
 46. Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot Ld, Streppel M, Gardiner J, Ordóñez-Mena JM, Perna L, Wilsgaard T, Rathmann W, Feskens E, Kampman E, Siganos G, Njølstad I, Mathiesen EB, Kubínová R, Pająk A, Topor-Madry R, Tamosiunas A, Hughes M, Kee F, Bobak M, Trichopoulou A, Boffetta P, Brenner H; Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ.* 2014 348:g3656.
 47. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 2014 348:g1903.
 48. Thomas GN, ó Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, Fischer JE, Grammer TB, Böhm BO, März W. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes Care.* 2012 35: 1158-64.
 49. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 11:2794-802.
 50. Tomson J, Emberson J, Hill M, Gordon A, Armitage J, Shipley M, Collins R, Clarke R. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12,000 deaths. *Eur Heart J.* 2013 18:1365-74.
 51. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008 15:1629-37.
 52. Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundström J, Berglund L, Arnlöv J, Hellman P, Blomhoff R, Wolk A, Garmo H, Holmberg L, Melhus H. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010 4:841-8.

53. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 8:2644-52
54. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G et al.: Calcium plus vitamin supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 64: 559-67.
55. Cauley JA, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Robbins JA, Rodabough RJ, Chen Z, Johnson KC, O'Sullivan MJ, Jackson RD, Manson JE. Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt).* 2013 22: 915-29.
56. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007 16:1730-7.
57. Rejnmark L, Avenell A, Masud T, Anderson F, Meyer HE, Sanders KM, Salovaara K, Cooper C, Smith HE, Jacobs ET, Torgerson D, Jackson RD, Manson JE, Brixen K, Mosekilde L, Robbins JA, Francis RM, Abrahamsen B. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 8:2670-81.
58. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 7
59. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 1
60. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D Supplementation Improves Cytokine Profile In Patients With Congestive Heart Failure: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Clin Nutr* 2006 83: 754-59.
61. Aloia JF, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, Yeh JK. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr.* 2008 87: 1952-8.
62. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003 77: 204-10.
63. Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J* 2004 3:8.
64. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE) (Hrsg.) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 2013 1. Auflage, .Umschau: Neustadt.

65. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, Urbanic Purkart T, Waltensdorfer A, Münch A, Warnkross H, Stojakovic T, Bisping E, Toller W, Smolle KH, Berghold A, Pieber TR, Dobnig H. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 15:1520-30.
66. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 303:1815-22.
67. Bischoff - Ferrari HA, Shao A, Dawson Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*. 2010 7:1121-32.
68. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005 16: 713-6.
69. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009 19: 73-8.
70. . Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr*. 2001 73: 288-94.
71. Zittermann A, Koerfer R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 11: 752-7.
72. Schulgen G, Schumacher M Intention-to-treat Analyse. In: Schumacher, M Schulgen G (Hsg). *Methodik klinischer Studien*, Heidelberg:Springer-Verlag 2008
73. 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 3:195-201.
74. 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 194: E 22-8.
75. Zittermann A, Fuchs U, Kuhn J, Dreier J, Schulz U, Gummert JF, Börgermann J. Parameters of mineral metabolism predict midterm clinical outcome in end-stage heart failure patients. *Scand Cardiovasc J*. 2011 45: 342-8.
76. McMurray JJ1, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brig-nole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P; ESC Committee for Practice Guidelines. 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 J Heart Fail.* 2012 14:803-69.

77. Armijo-Olivo S, Waren S, Magee D. Intention to treat analysis, compliance, drop-outs and how to deal with missing data in clinical research: a review. *Physical Therapy Reviews* 2009 14: 36-49.

8 Anhang

Patientenaufklärung

zur Studie

„Einfluss von Vitamin D auf den Krankheitsverlauf von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz“

EVITA-Trial

(EudraCT-Nr.: 2010-020793-42)

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der von uns vorgesehenen klinischen Studie teilzunehmen.

Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Diese klinische Studie wird in der Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie des Herz- und Diabeteszentrum NRW durchgeführt. Es sollen insgesamt ungefähr 1000 Personen daran teilnehmen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Die Ursachen der Herzinsuffizienz sind bisher nicht vollständig bekannt. Bei herzinsuffizienten Patienten wird die eingeschränkte Herzmuskelkontraktion unter anderem auf einen gestörten Calcium-Stoffwechsel zurückgeführt. Für die Einleitung der Muskelkontraktion ist der Einstrom von Calcium in die Herzmuskelzellen erforderlich. Durch Vitamin D kann dieser notwendige Calcium-Einstrom möglicherweise gefördert werden. Eine Verbesserung der Vitamin D-Versorgung könnte somit den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Derzeit ist jedoch nicht bekannt, ob eine zusätzlich Vitamin D-Einnahme tatsächlich einen Nutzen für die Patienten bringt. Dies soll die geplante Studie klären. Als Studienpräparat bekommen sie ein Vitamin D-Präparat, das Vigantol Oel. Vigantol Oel ist ein seit Jahren auf dem deutschen Markt zugelassenes Medikament, welches der Therapie einer Vitamin D-Unterversorgung dient. In dieser Studie wird Vigantol Oel zur Verbesserung der Vitamin D-Versorgung eingesetzt um so mögliche Auswirkungen des Vitamins auf den Krankheitsverlauf untersuchen zu können.

2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?

Im Rahmen dieser klinischen Studie wird Vigantol Oel mit einem Placebo verglichen. Bei einem Placebo handelt es sich um eine identisch aussehende Tropfen, die jedoch keinen Wirkstoff enthält. Im Falle Ihrer Teilnahme werden Sie entweder Vigantol Oel oder das Placebo erhalten. Diese Vorgehensweise ist notwendig, um nachher bei der Auswertung eindeutig zeigen zu können, ob möglicherweise auftretende Verbesserungen der Erkrankung tatsächlich auf das Vitamin D-Präparat zurückzuführen sind.

Ob Sie das Prüfpräparat oder das Placebo erhalten, entscheidet ein zuvor festgelegtes Zufallsverfahren, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze; dieses wird Randomisierung genannt.

Zur objektiven Gewinnung von Studiendaten ist es notwendig, dass weder Sie noch Ihr Prüfarzt wissen, welches Präparat Sie einnehmen (dieses Verfahren wird als „doppelblind“ bezeichnet). Sollte es aus Sicherheitsgründen notwendig sein, kann unverzüglich festgestellt werden, welches Präparat Sie erhalten haben.

3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Vor Aufnahme in diese klinische Studie werden Sie zu Ihren Vorerkrankungen und Ihrem aktuellen Gesundheitsstatus befragt, und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Studie wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

Wenn Sie sich zur Teilnahme an der Studie entschließen, nehmen Sie drei Jahre lang täglich das Vigantol Oel oder das Placebo in Tropfenform zu einer Mahlzeit ein. Sie bekommen von uns das Studienpräparat in einer Menge ausgehändigt, die für ein halbes Jahr (d.h. bis zu einer Ihrer nächsten Kontrolluntersuchungen in unserer Klinik) ausreicht. Zu Studienbeginn sowie bei den Folgeuntersuchungen wird die Vitamin D-Konzentration in Ihrem Blut untersucht. Die Bestimmung erfolgt aus einer Blutprobe, die Ihnen während der Kontrolluntersuchung abgenommen wird. Zusätzlich werden Ihnen bei Einverständnis weitere 4 ml Blut für biochemische Untersuchungen zu Studienbeginn, nach einem Jahr und zu Studienende abgenommen. Für diese Zwecke würden die Proben in einer Serum-Bank gelagert. Nach der Hälfte der Studiendauer, d.h. nach 18 Monaten, erfolgt eine Zwischenauswertung. Sollte sich dann herausstellen, dass die Vitamin D-Gabe sich eindeutig positiv auf den Krankheitsverlauf ausgewirkt hat, wird die Studie abgebrochen und alle Patienten erhalten zukünftig das Vitamin D-Präparat. Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert.

Alle Prüfpräparate, die Sie im Verlauf dieser klinischen Studie bekommen, sollten Sie so sicher aufbewahren, dass sie für Kinder oder andere Personen, die die möglichen Risiken nicht einschätzen können, nicht erreichbar sind. Die Abgabe an Dritte ist untersagt. Lagern Sie das Prüfpräparat lichtgeschützt.

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie außer einer ärztlichen Untersuchung voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Die Ergebnisse der Studie können aber möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz zukünftig zu verbessern/besser beurteilen zu können.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Unerwünschte Wirkungen sind durch die Einnahme des Präparates im Allgemeinen nicht zu erwarten. Bei der verabreichten Menge handelt es sich um eine Dosierung, die nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen sinnvoll und notwendig ist. In Ausnahmefällen besteht das Risiko einer Hypercalcämie, d.h. einem Anstieg der Calcium-Werte im Blut über den Referenzbereich hinaus. Diese Werte kontrollieren wir jedoch im Rahmen der Studie. Sollten ihre Calcium-Werte im Blut deutlich ansteigen, werden wir Sie zu Ihrer Sicherheit aus der Studie ausschließen und weitere Nachsorgeuntersuchungen anordnen.

Die Blutentnahmen beinhalten die üblichen Risiken, wie Hämatombildung (Bluterguss, blauer Fleck) oder Venenentzündungen an der jeweiligen Einstichstelle der Kanüle.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle alle Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Studie auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch.

6. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

Sie können an dieser klinischen Studie nur teilnehmen, wenn sich nicht gleichzeitig für andere klinische Studien oder andere klinische Forschungsprojekte zur Verfügung stehen oder bis vor kurzem teilgenommen haben.

7. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine Kosten.

8. Bin ich während der klinischen Studie versichert?

Bei der klinischen Studie eines Arzneimittels sind alle Studienteilnehmer gemäß dem Arzneimittelgesetz versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Studie Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer:

Zurich Insurance plc

Niederlassung für Deutschland

53287 Bonn

Telefon: 01802 02505050 Fax:01802 02505053

Versicherungsnummer: 800.540.041.004

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind.

9. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können,

informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Studie überdenken.

10. Kann meine Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig beendet werden?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:
Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
Die gesamte klinische Studie abgebrochen.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Studie auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung im Rahmen ihrer Routineuntersuchung in der Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie unterziehen.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, ob und wann weitere Kontrolluntersuchungen notwendig sind.

11. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen oder in folgenden Fällen:

Auftreten einer Hypercalcämie

Auftreten schwerwiegender nicht zu erwartender Nebenwirkungen

Das Arzneimittelgesetz enthält nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung.

12. Was geschieht mit meinen Blutproben?

Bei Einwilligung Ihrerseits werden 4 ml Blut für biochemische Untersuchungen (Blutfette, Entzündungsmarker, Nierenfunktion, Gerinnungsparameter) zu Studienbeginn, nach einem Jahr und zu Studienende abgenommen. Für diese Zwecke würden die Proben in einer Serum-Bank in pseudonymisierter Form gelagert und bei Bedarf analysiert werden. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

13. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Studienbetreuung:

MSc. oec. troph. Sylvana Prokop

Zentrum für Informationsmanagement des Herz- und Diabeteszentrum NRW

Georgstr. 11

D-32545 Bad Oeynhausen

Tel.: 05731-973411

Fax: 05731-972884

Email: sprokop@hdz-nrw.de

Prüfarzt:

Dr. U. Fuchs

HTx-Ambulanz der Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie des Herz- und Diabeteszentrum NRW

Georgstr. 11

D-32545 Bad Oeynhausen

Tel.: 05731-97 2240

Fax: 05731-97 2014

Email: ufuchs@hdz-nrw.de

Wissenschaftlicher Leiter:

Prof. Dr. oec. troph. Armin Zittermann

Leiter der Studienzentrale Herzchirurgie des Herz- und Diabeteszentrum NRW

Georgstr. 11

D-32545 Bad Oeynhausen

Tel.: 05731-971912

Fax: 05731-972020

Email: azittermann@hdz-nrw.de

Prüfstelle:

Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie

Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen

Georgstr. 11

D-32545 Bad Oeynhausen

Tel. +49 5731 - 97-0

herzchirurgie@hdz-nrw.de

Klinischer Leiter der Studie:

Oberarzt Dr. med. Jochen Börgermann

Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie des Herz- und Diabeteszentrum NRW

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

Email: klinpruefung@bfarm.de

Patienteneinverständniserklärung
(Datenschutz- und Einwilligungserklärung)

zur Studie

„Einfluss von Vitamin D bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz“

EVITA-Trial

EudraCT-Nr.: 2010-020793-42

Einwilligungserklärung

Ich wurde für mich ausreichend mündlich und schriftlich durch den Prüfarzt Dr. med.....der Studie über die wissenschaftliche Untersuchung informiert.

Ich erkläre, dass ich damit einverstanden bin, dass Blut, welches entnommen wird und nicht für die Routineuntersuchung nötig ist, für die o.g. wissenschaftliche Untersuchung genutzt werden kann.

Ich weiß, dass ich jederzeit meine Einwilligung, ohne Angaben von Gründen, widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass etwa 4 ml meiner Blutproben in einer Serum-Bank gesammelt werden und für spätere biochemische Analysen dieser Studie herangezogen werden können.

Ich erkläre, dass ich derzeit an keiner weiteren klinischen Studie teilnehme und für den Zeitraum der o.a. Studie auch an keiner weiteren klinischen Studie teilnehmen werde.

Über die Versicherungsbedingungen und Obliegenheiten im Rahmen der Studie bin ich aufgeklärt worden.

Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

Datenschutzerklärung

1 Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie erhobene Daten und Angaben über meine Gesundheit auf Fragebögen, Dokumentationsbögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und nach einer Verschlüsselung durch Vergabe einer Patienten Nummer und ID bestehend aus den Initialen des Patienten weitergegeben werden an:

a) die Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie des Herz- und Diabeteszentrum NRW der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung, zur Bewertung von unerwünschten Ereignissen;

b) die zuständige Überwachungsbehörde, der Landesregierung Düsseldorf, die zuständige Bundesoberbehörde (BfArM, Bonn), zuständige Ethik-Kommissionen und die Europäische Datenbank für klinische Prüfungen bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EudraCT-Datenbank) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie oder zur Bewertung von Studienergebnissen und unerwünschten Ereignissen.

2 Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers sowie die zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungs- und Zulassungsbehörden in meine bei meinem Prüfer vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich meinen Prüfer von der Schweigepflicht.

3 Diese Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Angaben über meine Gesundheit kann ich nicht widerrufen. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Für diesen Fall erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um

- a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
- b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdige Interessen nicht beeinträchtigt werden,
- c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

4 Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5 Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a-c genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Name

Datum, Unterschrift

Wie nehme ich das Prüfpräparat ein?

Allgemeine Hinweise

Es handelt sich um sehr konzentrierte, Vitamin D-haltige Tropfen zum einnehmen. Halten Sie die Einnahmевorschriften deshalb bitte jeden Tag genau ein, da bei unsachgemäßer Anwendung Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden können.

Wenn Sie versehentlich die Einnahme des Präparates vergessen haben, notieren Sie das entsprechende Datum und fahren am nächsten Tag wie gewohnt mit der Einnahme fort.

Die Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch des Präparates beträgt 6 Monate. Bitte lagern Sie das Prüfpräparat lichtgeschützt. Für Kinder unzugänglich aufbewahren!

Die gesamten 7 Fläschchen reichen ungefähr für 9 Monate.

Bitte bringen Sie die leeren Flaschen beim nächsten Untersuchungstermin wieder mit. Sie werden regelmäßig neue Flaschen für den nächsten Zeitraum erhalten.

Dosierungsanleitung und Art der Anwendung:

Bitte nehmen Sie täglich 6 Tropfen des Präparates ein. Achten Sie darauf, dass die Einnahme immer mit einer Mahlzeit verbunden ist.

Beispiel:

- Sie geben 6 Tropfen auf einen Löffel und nehmen diesen zu einer Scheibe Brot mit Käse oder Wurst oder einem Stück Fleisch/Fisch.
- Sie nehmen die Tropfen in einem Löffel Suppe, Eintopf, Milch oder Joghurt.

Studiensynapse EVITA

Studientitel	Einfluss von Vitamin D auf die Mortalitätsrate von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz
Studien-Code	EVITA-Trial
EudraCT-Nr	2010-020793-42
Studieninvestigator	Prof. Dr. Armin Zittermann
Studienzentrum	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie Georgstr. 11 D-32545 Bad Oeynhausen
Studien Phase	Phase IV
Studienzentrum	Klinik der Thorax und Kardiovaskularchirurgie des Herz- und Diabeteszentrums NRW, Ruhr Universität Bochum, Nordrhein Westfalen
Studienhintergrund	Es liegen zunehmend Hinweise vor, dass niedrige Serumspiegel an 25-Hydroxyvitamin D ein unabhängiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre und Gesamt-Mortalität ist.
Studienziel	Primäres Studienziel: Senkung der Mortalitätsrate bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch Vitamin D
Studiendauer	4 Jahre (1 Jahr Patientenrekrutierung, 3 Jahre Intervention)
Studiendesign	Prospektive, randomisierte, dreifachblinde, placebokontrollierte Studie
Probandenzahl	1000
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA Stadium \geq II. • Männer im Alter von \geq 18 Jahre und $<$ 80 Jahren • Frauen im Alter von \geq 18 Jahre und $<$ 80 Jahren • Einverständniserklärung
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Sarkoidose (Anamnese) • Patienten mit Harnsteinleiden (Anamnese) • Patienten mit Medikamentenabusus, psychischen Erkrankungen oder Zuständen, die nach Ansicht des Studienleiters die Compliance beeinträchtigen. • Patienten, die als Begleitmedikation Vitamin D $>$ 20μg pro Tag erhalten • Patienten mit 25 (OH) D Spiegel \geq 75μmol/L High-Urgent (HU)-Listung zur Herztransplantation • Hypercalcämie • Hypercalciurie (Anamnese) • Pseudohyperparathyreoidismus (Anamnese)

- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Colecalciferol

Studienmedikation	Verum: Vigantol® Oel 100µg Choelcalciferol (4000 IE) Placebo: Miglyol Öl
Dosierung	Täglich 6 Tropfen über 3 Jahre
Primäres Zielkriterium	Gesamt-Mortalität
Sekundäre Zielkriterien	Verbesserung des ereignisfreien Überlebens, Ereignis definiert als: Tod, Herztransplantation, HU-Listung, Reanimation, Hospitalisierung, Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems, lost to follow-up, Biochemische Parameter
Statistik	<ul style="list-style-type: none">• Ermittlung der Ereignisrate mit Hilfe von Kaplan-Meier Analysen.• Vergleich der Eventrate zwischen beiden Gruppen erfolgt mit Hilfe des Log-Rank Tests.

9 Danksagung

Die Erstellung einer wissenschaftlichen Arbeit, insbesondere in Form einer Interventionsstudie, bewältigt man nicht allein. Daher möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Beteiligten bedanken, da durch ihre Mitwirkung die Erstellung meiner Doktorarbeit erst möglich wurde.

In erster Linie gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Armin Zittermann für die Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht. Auch möchte ich ihm für den langen Atem und den motivierenden Zuspruch danken, wenn bei mir aufgrund etwaiger Widrigkeiten des wissenschaftlichen Arbeitens erste Zweifel aufkamen. Für jegliche Fragen hatte er zu jederzeit ein offenes Ohr. Auch danke ich ihm für die Geduld und das Entgegenkommen bei der Fertigstellung der Dissertation.

Bei Herrn Prof. Dr. Stehle bedanke ich mich, dass er sich meiner Doktorarbeit als Zweitprüfer annimmt.

Der deutschen Herzstiftung danke ich für die finanzielle Unterstützung des Forschungsvorhabens.

Ganz besonderer Dank gilt auch den Prüffärzten Herrn Prof. Dr. Börgermann und Dr. Fuchs, sowie den Ärzten Frau Dr. Olariou und Herrn Dr. Schulz der HTX-Ambulanz für ihren stetigen Einsatz im Auftrag der Studie. Sowie allen Ärzten der HTX-Station insbesondere Herrn Schulz, der mit fachlichem Rat zur Seite stand.

Den Mitarbeiterinnen und Sekretärinnen der HTX-Ambulanz bin ich zu Dank verpflichtet, da sie den Kontakt zu den Patienten ermöglichten und immerzu bemüht waren, die Studie zu unterstützen.

9 Danksagung

Frau Ewald sowie Frau Habermann gilt mein Dank, da sie bei Fragen rund um die Labordiagnostik allzeit bereit waren zu helfen.

Der Zentralapotheke unter der Leitung von Frau Antje Möller bin ich für die Hilfestellung bei der Studienmedikation sehr dankbar.

Ich danke auch Herrn Jens Sobotta und Frau Silke Koelling-Reh, dass sie mich in die organisatorischen Abläufe der HTX-Ambulanz eingewiesen haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Nicht zu vergessen ist die fachliche und moralische Unterstützung der Kollegen aus der Studienzentrale der HTX-Ambulanz. Zahlreiche Gespräche haben mir ein Verständnis für die Abläufe in der Klinik erläutert und mir Einblicke in die Vorgehensweise bei klinischen Studien verschafft.

Ein ganz besonderer Dank gilt allen Patienten der HTX-Ambulanz, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen. Zweifelsohne wäre ohne ihren Einsatz meine Doktorarbeit nicht möglich gewesen. Darüber hinaus habe ich sehr tapfere Menschen kennenlernen und viele tiefgründige Gespräche mit ihnen führen dürfen, die mir unvergesslich bleiben werden. Vielen Dank!