



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Hochschule für angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Department Ökotrophologie

Optimale Vitamin D Zufuhr in der primären und sekundären Prävention bei Morbus Crohn

Bachelor-Arbeit

Tag der Abgabe: 16.06.2016

Vorgelegt von: Ann-Kathrin Benz

Matrikelnummer: [REDACTED]

Betreuende Prüferin: Prof. Dr. Silya Nannen-Ottens

Zweite Prüferin: Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis.....	1
II. Abbildungsverzeichnis.....	3
III. Tabellenverzeichnis.....	4
IV. Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung.....	7
Abstract.....	8
1. Einleitung	9
2. Die Rolle von Vitamin D bei Morbus Crohn	10
2.1. Vitamin D Synthese	10
2.2. Vitamin D Versorgung.....	11
2.3. Vitamin D Rezeptor und seine Funktionen im Immunsystem.....	13
2.4. Funktion von Vitamin D bei Morbus Crohn.....	14
2.5. Weitere Ursachen eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn	17
2.6. Vitamin D Toxizität	20
3. Methodik	20
4. Ergebnisse	24
4.1. Einfluss von Vitamin D in der primären Prävention von Morbus Crohn.....	25
4.2. Einfluss von Vitamin D bei pädiatrischen Morbus Crohn Patienten.....	25
4.3. Die Prävalenz eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn.....	30
4.4. Risikofaktoren eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn	33
4.5. Einfluss von Vitamin D auf die Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn	36
4.6. Einfluss von Vitamin D in der Remission von Morbus Crohn.....	40
4.7. Der Einfluss von Vitamin D auf das Krebsrisiko bei Morbus Crohn.....	42
5. Diskussion.....	43
5.1. Qualität und Limitationen in Studien.....	43
5.2. Einfluss von Vitamin D in der primären Prävention von Morbus Crohn.....	44
5.3. Einfluss von Vitamin D bei pädiatrischen Morbus Crohn Patienten.....	45
5.4. Risikofaktoren eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn	48
5.5. Prävalenz eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn	49
5.6. Einfluss von Vitamin D auf die Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn	50
5.7. Einfluss von Vitamin D auf die Remission bei Morbus Crohn	52

5.8. Einfluss von Vitamin D auf das Krebsrisiko bei Morbus Crohn	54
6. Fazit und Handlungsempfehlungen.....	55
6.1. Vitamin D Supplementierung	56
6.2. UV-B Strahlen Exposition	58
6.3. Ernährung.....	59
6.4. Weitere Lebensstilfaktoren	61
6.5. Ausblick	62
7. Literaturverzeichnis.....	63
Anlage.....	71
Anlagenverzeichnis	71
Eidesstattliche Erklärung	34

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vitamin D Synthese und Vorgang im Organismus.....	11
Abbildung 2: Immunzellen unter dem Einfluss von Vitamin D; ↑= Erhöhung, ↓= Senkung.....	16
Abbildung 3: Immunmodulierende Wirkung von Vitamin D bei Morbus Crohn.....	17
Abbildung 4: Fließschema Literaturrecherche Pubmed	22
Abbildung 5: Durchschnittswerte der Studienpopulation durch multiple regression.....	28
Abbildung 6: 25(OH)D, 1,25 (OH) ₂ D und PTH Werte nach Krankheitsdiagnose bei Morbus Crohn und Kontrollen	30
Abbildung 7: Prävalenz des Vitamin D Mangels, in Bezug auf Jahreszeit, Morbus Crohn (CD) und vergleichbarer Kontrollgruppe	31
Abbildung 8: Serum Vitamin D Werte bei Morbus Crohn	32
Abbildung 9: Häufigkeiten von Krankenhausaufenthalten von Morbus Crohn (CD) und Colitis Ulcerosa (UC) im Zusammenhang mit UV-Exposition	34
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen 25(OH)D Werten und Rauchern bei Morbus Crohn Patienten	36
Abbildung 11: 25(OH)D Spiegel in Assoziation mit CDAI-Scores und CPR Werten bei Morbus Crohn Patienten.....	38
Abbildung 12: (A) Serum Vitamin D Spiegel bei Patienten von Tag 0 bis Tag 14 nach IFX- Therapie (B) HBI-Scores bei Patienten von Tag 0 bis 14 nach IFX-Therapie (*p<0,05)...	39
Abbildung 13: Vitamin D Status und das Krebsrisiko bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen	43
Abbildung 14: Evidenzklassen der evidenzbasierten Medizin.....	38
Abbildung 15: Empfohlene Vitamin D Supplementierung bei Morbus Crohn zum Erreichen des Zielwertes	57

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bewertung der 25(OH)D Serumkonzentration nach IOM, DGE, WHO, NIH (2011)	12
Tabelle 2: Bewertung der Serum 25(OH)D Konzentration nach Endocrine Society's Clinical Practice Guidline (2011)	13
Tabelle 3: Auflistung der Datenbanken und ausgewählte Studien.....	24
Tabelle 4: Dauer der zur körpereigenen Vitamin D Bildung empfohlenen Sonnenlichtbestrahlung bei verschiedenen Hauttypen in Abhängigkeit von der Jahreszeit	58
Tabelle 5: Vitamin D Gehalt in Pilzen	59
Tabelle 6: Vitamin D Gehalt in Milch und Milchprodukten	59
Tabelle 7: Vitamin D Gehalt in Fisch.....	59
Tabelle 8: Vitamin D Gehalt in Geflügel, Rind- und Schweinefleisch.....	60
Tabelle 9: Vitamin D Gehalt in Ei und Fetten.....	60

IV. Abkürzungsverzeichnis

25(OH)D	-	25-Hydroxyvitamin D
1,25(OH) ₂ D	-	1,25-Dihydroxyvitamin D
ALT	-	Alanin-Aminotransferase
CED	-	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CD	-	Crohn's disease
CDAI	-	Crohn's Disease Activity Index
CPR	-	C-reaktives Protein
CYP27B1	-	1 α -Hydroxylase
DBP	-	Vitamin D bindendes Protein
DGE	-	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
ESR	-	Erythrocyte sedimentation rate
FC	-	Fäkales Calprotectin
HBI	-	Harvey Bradshaw Index
(HR)QoL	-	(health-related) Quality of life
IBD	-	Inflammatory bowel disease
(s)IBDQ	-	(short) Inflammatory bowel disease questionnaire
IFN- γ	-	Interferon-gamma
IFX	-	Infliximab (TNF- α Antagonist)
IL	-	Interleukin(e)
IP	-	Intestinale Permeabilität
IU/IE	-	International Units, Internationale Einheiten
LL-37	-	menschliches Cathelicidin

LSF	-	Lichtschutzfaktor
NIH	-	National Institute of Health
NOD2	-	Nucleotide-binding oligomerization domain- containing protein 2
PCDAI	-	pediatric Crohn's Disease Activity Index
PTH	-	Parathormon
TGF- β	-	Transforming growth factor-beta
Th-Zelle	-	T-Helferzelle
TNF- α	-	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
VDR	-	Vitamin D Rezeptor
WHO	-	World Health Organization

Zusammenfassung

Morbus Crohn ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, welche sich aufgrund einer Kombination aus Umwelt-, Immun-, und bakteriellen Faktoren in genetisch prädisponierten Individuen entwickeln kann. Zu den möglichen Ursachen im Immunsystem zählt die verstärkte Th1- und Th17-Immunzellenantwort, welche eine vermehrte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen auslöst. Durch die Freisetzung dieser Zytokine wird die Epithelschleimhaut geschädigt, sodass die Permeabilität für bakterielle Antigene erhöht ist und Symptome von Morbus Crohn entstehen. Ein Vitamin D Mangel wird derzeit häufig in Morbus Crohn Patienten festgestellt. Deshalb wird diskutiert, ob Vitamin D einen Einfluss auf die Entstehung und auf die Prävention von Morbus Crohn ausübt. Vitamin D kann in seiner stoffwechselaktiven Form, 1,25-Dihydroxyvitamin D, durch die Bindung an den Vitamin D Rezeptor, entzündungsfördernde Zytokine reduzieren und die Balance zwischen Th1- und Th2-Zellen aufrechterhalten. Jedoch ist weiterhin unklar, ob eine niedrige Serum Vitamin D Konzentration die Folge der Entzündung im Darm ist oder ob Morbus Crohn die Konsequenz einer Immunstörung ist, die durch einen Vitamin D Mangel induziert wird. Zu den Faktoren, die zu einem Vitamin D Mangel führen, gehören unter anderem: inadäquate Sonnenlichtexposition, inadäquate Nahrungsaufnahme, beeinträchtigte Aufnahme oder Transport im Organismus, Medikamenteneinnahme, sowie Rauchen, wenig körperliche Aktivität und ein erhöhter BMI. Das Ziel der vorliegenden Bachelorarbeit ist es, basierend auf der jetzigen Datenlage, eine optimale Zufuhrempfehlung von Vitamin D zu untersuchen, damit ein adäquater Vitamin D Spiegel erreicht wird und potentielle positive Wirkungen eintreten. Ein optimaler Vitamin D Status, der bisher zwischen 75 und 100 nmol/l angesetzt wird, kann die Krankheitsaktivität, Krankenhausaufenthalte und das Krebsrisiko reduzieren und die Phase der Remission aufrechterhalten. Trotzdem sind weitere Studien notwendig, die die Wirksamkeit von Vitamin D bei Morbus Crohn untersuchen.

Abstract

Crohn's disease is characterized as a chronic inflammatory disorder of the gastrointestinal tract, which is caused by a combination of environmental-, immune-, and bacterial factors in genetic predisposed individuals. Possible immune factors could be an increased Th1 and Th17 immune cell mediated response, which therefore increases the production of pro-inflammatory cytokines. Pro-inflammatory cytokines such as Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and Interferon gamma (IFN- γ) can directly contribute to disease pathogenesis by damaging the epithelial mucosa and increasing its permeability. Vitamin D deficiency is common among patients with Crohn's disease. It is discussed whether vitamin D influences the development and the prevention of Crohn's disease. Vitamin D in its metabolic active form, 1,25-Dihydroxyvitamin D, is able to bind to a vitamin D receptor. This can reduce pro-inflammatory cytokines and maintain the balance between Th1 and Th2 cells. However, it's unclear, if low serum vitamin D concentrations are due to Crohn's disease and to an intestinal inflammation or if Crohn's disease is a consequence of the immune disorders induced by the vitamin D deficiency. Several factors, which influence Vitamin D deficiency, are: inadequate exposure to sunlight, inadequate dietary intake, impaired absorption and transport in organism, use of medications, smoking, decreased physical activity and increased BMI. The aim of the present bachelor thesis is, based on current evidence, to discuss the potential role of vitamin D in Crohn's Disease and possible levels and recommendations required to achieve them. A current optimal Vitamin D Status between 75 and 100 nmol/l can reduce disease activity, prolonged hospitalizations, risk of surgery and risk of cancer and maintain remission. Nevertheless more studies are required to research the effects of vitamin D and to establish optimal Vitamin D levels and recommendations.

1. Einleitung

Morbus Crohn gehört zu der Gruppe der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und ist eine schubförmig verlaufende Erkrankung, die den gesamten Gastrointestinaltrakt, von der Mundhöhle bis zum Anus, betreffen kann. Hauptsächlich manifestiert sich die Entzündung im Ileum und im Kolon (Del Pinto et al., 2016). Die Prävalenzzahlen steigen weltweit, besonders in den westlichen Ländern, auf bis zu 322 pro 100,000 Einwohner in Europa (Stange, 2016, S. 4). Die Ätiologie ist weitestgehend unbekannt. Es wird jedoch vermutet, dass eine Kombination aus Umwelt-, Immun-, und bakteriellen Faktoren das Risiko für Morbus Crohn in genetisch prädisponierten Individuen erhöht (Sadeghian et al., 2016). Als Pathogenese wird eine dysregulierte Immunantwort auf kommensale intestinale Darmbakterien diskutiert (Limketkai et al., 2016).

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass Vitamin D zur Calcium- und Phosphor-Homöostase beiträgt und somit eine etablierte Rolle im Knochenmetabolismus spielt. Neben der Erhaltung der Knochengesundheit hat Vitamin D auch entzündungshemmende und immunmodulierende Funktionen (Kini et al., 2014). Mit der Entdeckung des Vitamin D Rezeptors in Immunzellen, der durch die bioaktive Form von Vitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D, aktiviert wird, wird vermutet, dass Vitamin D eine große Bedeutung bei der Pathogenese von Morbus Crohn hat. 1,25-Dihydroxyvitamin D hat einen Einfluss auf die Entwicklung und auf die Funktion von T-Helferzellen, welche entzündungsfördernde sowie entzündungshemmende Zytokine produzieren (Basson, 2014; Raftery & O'Sullivan, 2015). Die aktive Form von Vitamin D soll dabei das Gleichgewicht der T-Helferzellen halten und eine antientzündliche Wirkung hervorrufen (Gröber & Holick, 2012, S. 96-97,212).

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob es bestimmte Vitamin D Mengen gibt, die in der primären und sekundären Prävention von Morbus Crohn hilfreich sein können. Ziel dieser Arbeit ist es, eine optimale Zufuhrempfehlung von Vitamin D bei Patienten mit Morbus Crohn zu untersuchen.

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit soll anhand einer strukturierten Literaturrecherche den Zusammenhang zwischen ernährungstherapeutischen Maßnahmen bezüglich Vitamin D und Morbus Crohn beleuchten. Die Literaturrecherche erfolgte über die medizinische Datenbank Pubmed, sowie ScienceOpen, ScienceDirect und EuropePMC. Studien zu anderen chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, wie Colitis Ulcerosa wurden ausgeschlossen.

Die Arbeit skizziert zunächst die Rolle von Vitamin D im Immunsystem und die Faktoren, die den Vitamin D Spiegel bei Patienten mit Morbus Crohn beeinflussen können. Im Anschluss wird die Methodik der Studiauswahl für die vorliegende Übersichtsarbeit dargestellt. Hierbei werden die Filtersetzungen, Eingabe von Suchbegriffen, sowie Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt und begründet. Im darauffolgenden Ergebnisteil werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien in sieben verschiedenen Kategorien dargestellt. Die Qualität der Studienlage, sowie die Limitationen der ausgewählten Studien werden in der Diskussion beurteilt. Das abschließende Fazit fasst Handlungsempfehlungen zusammen und bietet einen Ausblick auf zukünftige Forschungen.

2. Die Rolle von Vitamin D bei Morbus Crohn

Um den Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Immunsystem bei Morbus Crohn Patienten zu verstehen, wird im Folgenden der Vitamin D Metabolismus erläutert und im Nachhinein auf das Zusammenspiel von Vitamin D und Morbus Crohn eingegangen.

2.1. Vitamin D Synthese

Vitamin D ist ein Steroid-ähnliches, fettlösliches Hormon, welches in zwei Formen existiert. Vitamin D₂, auch bekannt als Ergocalciferol, kann sowohl über den Verzehr von einigen pflanzlichen Nahrungsmitteln als auch über Pilze in den Organismus aufgenommen werden (Limketkai et al., 2015). Vitamin D₃ (Cholecalciferol) ist in tierischen Lebensmitteln, wie fettreicher Fisch und Eigelb vorhanden, wird aber hauptsächlich endogen bei UV-B Bestrahlung (Wellenbereich: 280 bis 315 nm) in der Haut synthetisiert (Limketkai et al., 2015). 7-Dehydrocholesterol, welches in der Leber aus Cholesterin gebildet wird, wird in der Epidermis zu Provitamin D₃ gespalten. Provitamin D₃ wird daraufhin durch Körperwärme zu Vitamin D umgewandelt wird. (Basson, 2014; Limketkai et al., 2015) Über die Blutbahn gelangt Vitamin D gebunden an das Vitamin D bindende Protein (85 bis 90%), an Albumin (10 bis 15%) oder in freier Form (<1%) zur Leber und wird dort über die 25-Hydroxylase in 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] hydroxyliert (Meeker et al, 2016; Garg et al., 2012). 25(OH)D kann nun in den Nieren über die renale 1 α -Hydroxylase in seine stoffwechselaktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] umgewandelt werden. 1,25(OH)₂D, auch Calcitriol genannt, bindet in Zielzellen an den Vitamin D Rezeptor (VDR) im Zytosol, transloziert in den Zellkern und steuert darüber direkt oder indirekt Gene und Stoffwechselprozesse (Gröber & Holick, 2012, S. 25; Limketkai et al., 2015). Dieser Komplex aus VDR und 1,25(OH)₂D formt einen Heterodimer mit dem Retinoid-X-

Rezeptor (RXR) und bindet Vitamin D reaktionsfähige Elemente, die überwiegend in Promotorregionen von Zielgenen vorkommen. Dieser VDR-Ligandenkomplex fördert oder unterdrückt die Transkription von vielen Genen (Garg et al., 2012). Vitamin D spielt sowohl im adaptiven als auch im angeborenen Immunsystem eine Rolle (Lu et al., 2012). Die Abbildung 1 stellt diesen Vorgang noch einmal übersichtlich dar:

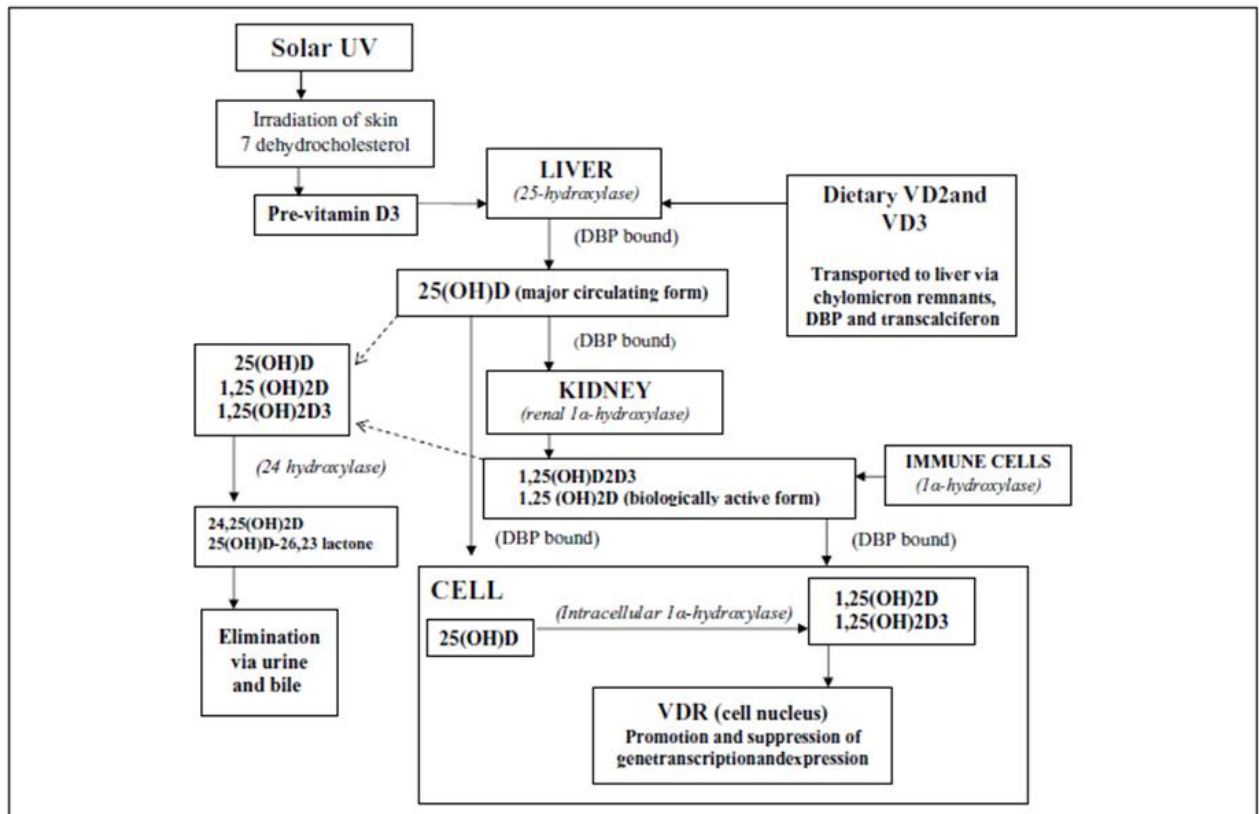


Abbildung 1: Vitamin D Synthese und Vorgang im menschlichen Organismus (Grafik aus: Basson, 2014)

Abkürzung: UV (Ultraviolett), VD2 [Vitamin D₂, Ergocalciferol, 25(OH)D₂], VD₃[Vitamin D₃, Cholecalciferol, 25(OH)D₃], VDR (Vitamin D Rezeptor), DBP (Vitamin D binding Protein)

Beschreibung: Durch UV-Strahlen wird in der Haut 7-Dehydrocholesterin zu Provitamin D₃ gespalten, welches in der Leber, durch die 25-Hydroxylase zu 25(OH)D hydroxyliert. Das Vitamin D aus der Nahrung (Vitamin D₂ und Vitamin D₃) wird ebenfalls in der Leber zu 25(OH)D hydroxyliert. Gebunden an das DBP gelangt 25(OH)D zur Niere. Dort wird 25(OH)D durch die 1 α -Hydroxylase in die biologisch aktive Form 1,25(OH)₂D umgewandelt. Diese Form bindet in Zielzellen an den VDR und transloziert in den Zellkern. Der VDR-Komplex fördert und unterdrückt die Transkription von Genen. 25(OH)D und 1,25(OH)₂D werden durch die 24-Hydroxylase in eliminationsfähige Metabolite umgewandelt und via Gallenflüssigkeit (Fäzes) und Urin (durch Umwandlung in Calcitriensäure) ausgeschieden.

Das Vitamin D Hormon wird im Nachfolgenden weiterhin als Vitamin D bezeichnet.

2.2. Vitamin D Versorgung

Der Vitamin D Status wird im menschlichen Körper als Serum 25(OH)D gemessen, welches sowohl das Vitamin D, das mithilfe der UV-B Strahlen entsteht, als auch das Vitamin D aus der Nahrung widerspiegelt (Raftery & O'Sullivan, 2015). 25(OH)D wird am häufigsten als Indikator des Vitamin D Spiegels verwendet, da es sehr stabil ist und eine lange Halbwertszeit hat (Meeker et al., 2016). Die Halbwertszeit von 25(OH)D beträgt etwa

zwei bis drei Wochen und kann bis zu drei Monaten andauern, wenn Vitamin D aus dem Fettgewebe abgebaut wird (Basson, 2014). Die aktive Form von Vitamin D [1,25(OH)₂D] kann auch gemessen werden, wird aber aufgrund der geringen Halbwertszeit (4 bis 20 Stunden) nicht als Indikator angesehen. Die Produktion von 1,25(OH)₂D ist weitestgehend abhängig von Calcium und Phosphat (Meeker et al., 2016). Von einem Vitamin D Mangel wird dann gesprochen, wenn die 25(OH)D Konzentration geringer als 30 nmol/l beziehungsweise weniger als 12 ng/ml beträgt (Ehlers, 2013). Ein Mangel an Vitamin D wird mit einer geringeren Knochenmineraldichte assoziiert, die zu Osteopenie und Osteoporose führen kann (Stange, 2016, S. 262). Bei gesunden Menschen stellt ein Wert ab 50 nmol/l (20ng/ml) eine ausreichende Versorgung dar. Das US Institute of Medicine (IOM), die deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und das National Institute of Health (NIH) haben die gleichen Werte für die Bewertung des Vitamin D Status übernommen, die in Tabelle 1 dargestellt sind (Ehlers, 2013).

Serumwert in nmol/l	Serumwert ng/ml	Versorgungsstatus
< 30	< 12	Mangel (deficient)
30 – 50	12 - 20	Unzureichend (insufficient)
≥ 50	≥ 20	Adäquat (sufficient)
> 400	> 160	Überversorgt (upper limit)

Tabelle 1: Bewertung der 25(OH)D Serumkonzentration nach IOM, DGE, WHO, NIH (2011)

Basierend auf dem Erhalt der Knochengesundheit wird, laut IOM, eine Tagesdosis von 600 Internationalen Einheiten (IE; = 15 µg) für 1 bis 70 Jährige plus 700 bis 1300 mg/Tag Calcium empfohlen. Personen, die älter als 70 sind, sollten 800 IE pro Tag aufnehmen, um einen adäquaten Vitamin D Spiegel aufrechtzuerhalten. Eine Überversorgung findet ab einer Vitamin D Aufnahme von 4000 IE/Tag (100 µg) bei einem Alter von 9 Jahren statt. Die Aufnahme von mehr als 10000 IE pro Tag wird mit Hypercalcämie und akuter Toxizität assoziiert (Ross et al., 2011).

Die US-amerikanische Endocrine Society's Clinical Practice Guideline teilt den 25(OH)D Wert im Serum auf eine andere Weise auf (Holick et al., 2011; Gröber & Holick, 2012, S. 229):

Serumwert in ng/ml	Versorgungsstatus
< 20	Ausgeprägter Vitamin D Mangel
21 – 29	Vitamin D Insuffizienz
> 30	Normaler Vitamin D Status
30 – 60	Zielwert
40 – 60	Idealer Vitamin D Status
30 – 100	Referenzbereich
> 150	Grenzbereich zur Intoxikation

Tabelle 2: Bewertung der Serum 25(OH)D Konzentration nach Endocrine Society's Clinical Practice Guideline (2011)

Diese Richtlinien beziehen sich auf körperlich gesunde Menschen. Einen speziellen Leitfaden mit genauer Einteilung der Vitamin D Werte bei Menschen mit Morbus Crohn gibt es derzeit noch nicht (Rafferty & O'Sullivan, 2015). In den ausgewählten Studien wurden beide Einteilungsmaßstäbe eingesetzt.

2.3. Vitamin D Rezeptor und seine Funktionen im Immunsystem

VDR ist ein nuklearer Rezeptor und ein ligandenregulierter Transkriptionsfaktor, der in Zellen im Dickdarm, in Monozyten und in Muskelzellen vorhanden ist (White, 2016; Rafferty & O'Sullivan, 2015). Zu den Immunzellen gehören aktive oder naive CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen, B-Zellen, Neutrophile und antigenpräsentierende Zellen, wie dendritische Zellen und Makrophagen (Ardesia et al., 2015). Die chemotaktische und phagozytische Antwort der Makrophagen und die Produktion von antimikrobiell wirksamen Peptiden, wie Cathelicidin, werden durch die Bindung von 1,25(OH)₂D an VDR ermöglicht. Die Bindung von 1,25(OH)₂D an VDR steigert die Oberflächenexpression von Antigenen und kostimulatorischen Molekülen und reduziert die Produktion von vielen entzündungsfördernden Zytokinen, wie Interleukine IL-6, IL-8 und Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-α) (Ardesia et al., 2015). Die Aktivierung des VDR ist notwendig, um die Replikation von ruhenden CD8⁺ T-Zellen zu verhindern und um aggressive T-Zellen auszuschalten. Die Wechselwirkung zwischen Vitamin D und dem VDR reguliert die Entwicklung, Funktion und Balance zwischen T-Helferzellen (Th1 und Th2) und der Zytokinproduktion. Dies geschieht, in dem die Th2-Zellantwort verbessert wird und entzündungshemmende Zytokine (IL-4 und IL-5) produziert werden (Ardesia et al., 2015; Basson, 2014). Bei einer erhöhten Th1-Antwort, werden proinflammatorische Zytokine, wie Interferon-Gamma (IFN-γ), IL-2 und TNF-α ausgeschüttet (Basson, 2014).

Darüber hinaus fördert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ die Hemmung von Th17-Zellen und deren Zytokine. Außerdem induziert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ regulatorische T-Zellen (T-reg), die ein autoaggressives Verhalten verhindern sollen (Ardesia et al., 2015). Vitamin D und VDR sind Schlüsselfaktoren in der intestinalen Homöostase und bieten einen Schutz vor Bakterieninvasion und Infektionen. Wenn das Immunsystem von Pathogenen befallen wird, werden growth factor-beta (TGF- β) und IFN- γ freigesetzt. Der VDR wird anschließend aktiviert, sodass mehr Cathelicidin und Defensin produziert und die Bakterienflora reguliert wird (Lu et al., 2012).

Der VDR ist ebenfalls mit toll-like receptors (TLR) assoziiert, die Strukturen von vielen Erregertypen erkennen und zelluläre Signale auslösen (Lu et al., 2012). Studien zu VDR-Knockout Mäusen haben gezeigt, dass das Nicht-Vorhandensein des VDR eine Entzündungsreaktion im Gastrointestinaltrakt auslöst und demnach eine erhöhte Anfälligkeit für eine gestörte Barrierefunktion der Darmschleimhaut, sowie ein erhöhtes Risiko für entzündliche Darmerkrankungen hervorruft (Wang et al., 2014).

Ist die aktive Form von Vitamin D nicht ausreichend vorhanden, kann die Balance zwischen den Th-Zellen nicht gewährleistet werden. Ein Überschuss an entzündungsfördernden Th1-Zellen kann zu einer Störung der Autoimmuntoleranz führen. Infolgedessen wird diskutiert, ob ein Vitamin D Mangel ein Risikofaktor für Autoimmunerkrankungen ist (Gröber & Holick, 2012, S. 98).

2.4. Pathophysiologie von Vitamin D bei Morbus Crohn

Entzündliche Darmerkrankungen entstehen durch chronische Entzündungsprozesse im Verdauungstrakt, deren Ätiologie auf Umweltfaktoren und genetische sowie immunologische Faktoren zurückzuführen ist. Eine Kombination dieser Faktoren kann eine Entwicklung von Schleimhautläsionen hervorrufen (Lu et al., 2012).

Die Immunantwort wird durch die funktionale Differenzierung von naiven CD4^+ Zellen in Th1, Th2, Th17 und CD4^+ T-regulatorischen Zellen gesteuert. Jede dieser Immunzellenantworten und die kritische Balance zwischen diesen, werden vermittelt durch Schlüsselregulierungszytokine, die von Makrophagen und dendritischen Zellen produziert werden. Bei Morbus Crohn wird die gastrointestinale Entzündung, sowie Schäden der Darmschleimhaut durch eine gesteigerte Th1-Immunantwort gegen kommensale Bakterien im Darm verursacht. Daraufhin werden die Th1 Zytokine, IL2, IFN- γ und TNF- α , die zytotoxische Zellen rekrutieren, produziert. Diese greifen die Darmzellen an. Des Weiteren wird durch die Freisetzung dieser Zytokine die Epithelschleimhaut geschädigt, sodass die Permeabili-

tät für bakterielle Antigene erhöht ist und Symptome von Morbus Crohn entstehen (Basson, 2014). Wenn die Th2-Antwort überaus steigt, können allergische Erkrankungen wie Asthma oder andere Allergieformen auftreten. Bei Morbus Crohn findet jedoch eine Senkung der Th2-Antwort statt (Basson, 2014). Bei einer Studie mit VDR Knockout Mäusen, die neben einer entzündlichen Erkrankung auch einen Vitamin D Mangel aufwiesen, wurde bei der Gabe von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ gezeigt, dass die Produktion von Th1 proentzündlichen Zytokinen sank und dass die Sekretion von IL-4 anstieg (Basson, 2014).

Zusätzlich spielen auch Th17-Zellen (Th17) bei der Immunantwort eine entscheidende Rolle. Sowohl das von Th17 produzierte Interleukin IL-17 als auch Th17-Zellen wurden vermehrt in der entzündeten Schleimhaut bei Morbus Crohn festgestellt. Th17 produzieren auch IL-22, IL-6 und TNF- α . IL-22, sowie IL-17 korrelieren signifikant mit der Entzündungsaktivität bei Morbus Crohn. Th17 besitzen proinflammatorische Eigenschaften, die normalerweise zum Erhalt des Gleichgewichts beitragen, aber auch überschüssige Makrophagenaktivität bei akuten Wundheilungsprozessen verhindern (Stange, 2009, S. 25; Stange, 2016, S. 46-48). Laut Lu et al. (2012) wird eine erhöhte Rekrutierung von Th17-Zellen in VDR Knockout Mäusen mit einer Reduktion von dendritischen Zellen und einer stärkeren Ausbildung einer entzündlichen Darmerkrankung assoziiert.

Zusätzlich sollte erwähnt werden, dass die Abwesenheit von regulatorischen T-Zellen ein Defizit an antiinflammatorischen Zytokinen IL-10 und TGF- β verursacht und das Entwickeln einer chronischen Darmerkrankung fördert (Stange, 2016, S. 48; Basson, 2014).

Ein verminderter Vitamin D/VDR Spiegel und eine veränderte Anzahl und Vielfalt von Bakterien im Darm fördern eine Entzündung, die die Schleimhautbarriere schädigt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Dysfunktion von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ und VDR bei der Pathogenese von immunvermittelnden Erkrankungen, wie Morbus Crohn, eine Rolle spielt (Lu et al., 2012). Abbildung 2 zeigt die von Vitamin D beeinflussten Immunzellen (Stangl, 2015, S.17).

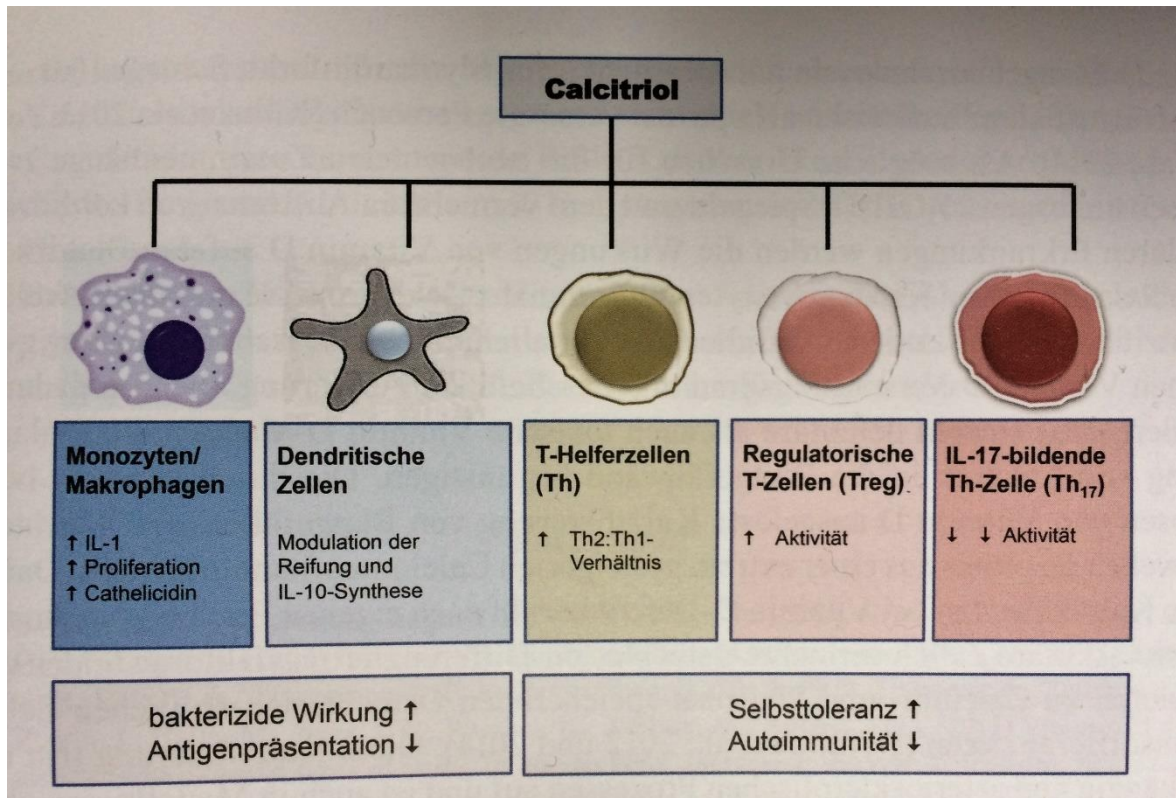


Abbildung 2: Immunzellen unter dem Einfluss von Vitamin D; ↑= Erhöhung, ↓= Senkung (Grafik aus: Stangl, 2015, S.17)

Beschreibung: $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Calcitriol) steigert die Produktion von IL-1 und Cathelicidin und die Vermehrung von Makrophagen. In dendritischen Zellen ist $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ an der Modulation und Reifung der IL-10 Synthese beteiligt. Die bakterizide Wirkung wird gesteigert und die Antigenpräsentation durch Makrophagen und dendritischen Zellen sinkt, um die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und somit die Entzündung in der Darmwand zu verhindern. Die Balance zwischen Th2- und Th1- Zellen wird aufrechterhalten, die Aktivität von T-reg wird gesteigert und die Aktivität von Th17-Zellen, welche IL-17 produzieren, wird vermindert. Dadurch bleibt die Selbsttoleranz erhalten und die Autoimmunität gegenüber körpereigenen Strukturen sinkt. Dies bedeutet, dass das Immunsystem nicht auf körpereigene Antigene reagiert und eine chronische Entzündung ausbleibt

Auch Abbildung 3 verdeutlicht, welche Rolle Vitamin D bei Morbus Crohn spielt. Vitamin D begünstigt (+) die Transkription des intrazellulären Mustererkennungsrezeptors Nucleotide-binding oligomerization domain- containing protein 2 (NOD2), die Produktion von Cathelicidin und die Aktivität von regulatorischen T-Zellen (T-reg cell) und IL-10. Daneben hemmt (-) Vitamin D die proinflammatorische Zytokinproduktion durch Makrophagen und Th1-Zellen (TNF- α , IFN- γ und IL-21) (Garg et al., 2012).

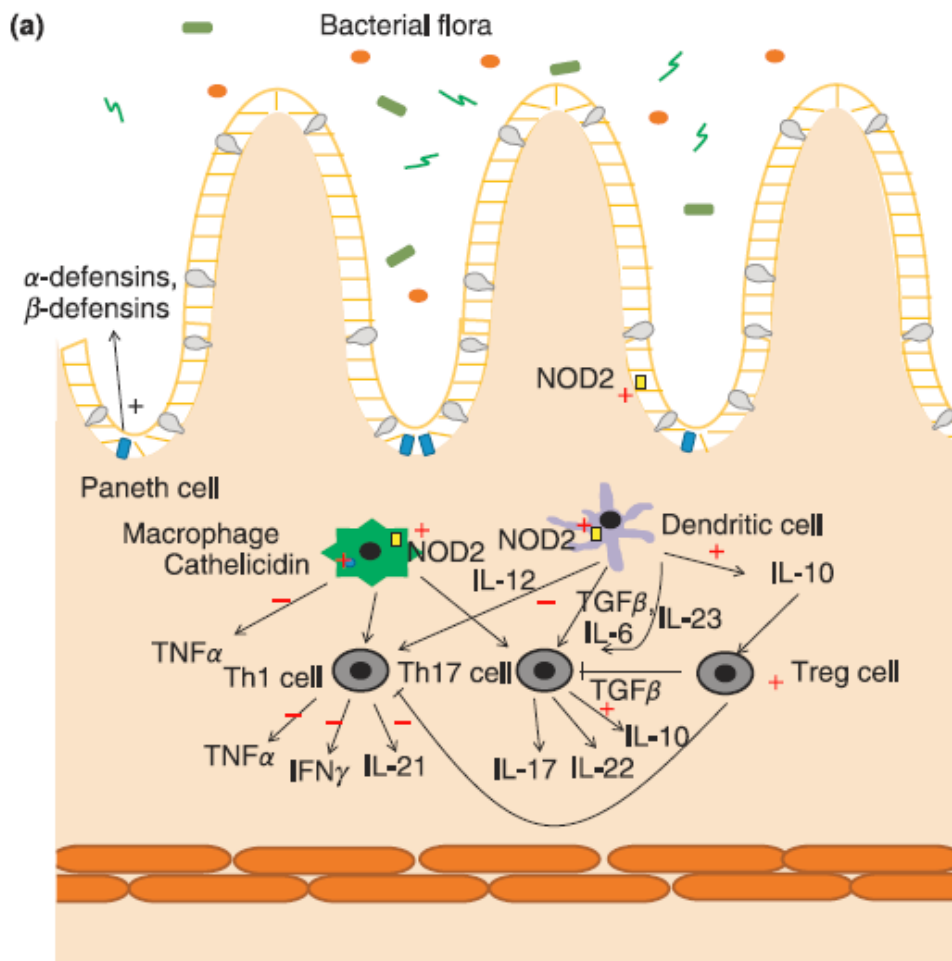


Abbildung 3: Immunmodulierende Wirkung von Vitamin D bei Morbus Crohn (Grafik aus: Garg et al., 2012)
 Abkürzungen: TNF- α (Tumor-Nekrose-Faktor- α), Th1 (T-Helferzelle Typ 1), IFN- γ (Interferon- γ), IL (Interleukine), Th17 (T-Helferzelle Typ 17), TGF- β (Transforming-Growth-Factor- β), T-reg (regulatorische T-Zelle), NOD2 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2)

Beschreibung: Die Paneth-Zellen befinden sich am Grunde der Krypten des Dünndarms und bilden, durch die Ausschüttung von Defensinen, ein intestinales Abwehrsystem. Das antimikrobiell wirksame Protein, Cathelicidin, wird von Makrophagen produziert und spielt eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Mykobakterien. NOD2 fördert die Selbsttoleranz gegenüber körpereigenen Antigenen und die Produktion von IL-10. Der VDR befindet sich auf aktivierten T-Zellen. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ hemmt die Produktion von IL-12 (welche in dendritischen Zellen gebildet werden), IFN- γ , IL-17 und IL-21 (welche von CD4 $^+$ Zellen gebildet werden). Die Th1-Antwort und Sekretion von IFN- γ wird induziert durch IL-12. Die Th17-Antwort und Produktion von IL-17 wird stimuliert von TGF- β , IL-6 und IL-23. In der Abwesenheit von IL-23 produzieren Th17-Zellen das antiinflammatorische Zytokin IL-10. TNF- α führt zur Entzündung und Zytotoxizität und wird produziert von Zellen in der Lamina Propria einschließlich Th1-Zellen. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ reduziert die Produktion von IL-6, IL-17, IL-12, IL-23, IL-21, TNF- α und IFN- γ und erhöht die Aktivität von regulatorischen T-Zellen und die Ausschüttung von IL-10 und TGF- β .

2.5. Weitere Ursachen eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn

Es gibt mehrere Ursachen für die Entwicklung eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn. Einige davon beziehen sich speziell auf die entzündliche Darmerkrankung, andere treten auch in der allgemeinen Bevölkerung auf (Mouli & Ananthakrishnan, 2014).

2.5.1. Fettresorptionsstörung und Eiweißverlustenteropathie

Bei Personen mit Morbus Crohn kann die Resorption von Vitamin D aus der Nahrung beeinträchtigt sein. Dies kann durch eine Störung des enterohepatischen Kreislaufs und des daraufhin folgenden Gallensäureverlustsyndroms begründet werden (Jahnel et al., 2014). Fette und fettlösliche Vitamine werden nach der Emulgierung durch Gallensäure vom Darm absorbiert. Der Gehalt an Gallensäure wird durch die Leber und die Rückresorption reguliert, welches den enterohepatischen Kreislauf darstellt (Mouli & Ananthkrishnan, 2014). Die Rückresorption von Gallensäure findet vorwiegend im terminalen Ileum statt, welches bei Menschen mit Morbus Crohn (auch *Ilitis terminalis* genannt) häufig beschädigt ist (Jahnel et al., 2014; Stange, 2009, S. 95). Durch die fehlenden Gallensalze kann die Fettaufnahme im Jejunum nicht mehr ausreichend stattfinden, sodass Fettsäuren ins Kolon gelangen und Steatorrhoe auslösen. Fettlösliche Vitamine, wie Vitamin D, können somit nicht vom Organismus aufgenommen werden und gehen verloren (Stange, 2009, S. 95, 97). Das Ausmaß der Gallensäuremalabsorption wird durch eine Resektion des terminalen Ileums von mehr als 25 cm verstärkt, sodass die Gallensäuren in das Kolon übergehen. Dies führt im Kolon zu einer erhöhten Permeabilität der tight junctions, was mit einer erhöhten Sekretion von Wasser und Elektrolyten einhergeht. Chologene Diarrhoe ist die Folge (Stange, 2016, S. 369). Mouli & Ananthkrishnan, geben jedoch an, dass es keine ausreichenden Hinweise gibt, um den Vitamin D Mangel bei Morbus Crohn auf diese Weise zu begründen (Mouli & Ananthkrishnan, 2014). Eine Korrelation der Vitamin D Resorption mit der Länge der Resektion des terminalen Ileums wurde nicht belegt (Raftery & O'Sullivan, 2015).

Weiterhin kann eine Eiweißverlustenteropathie (Protein losing enteropathy (PLE)) bei Patienten mit Morbus Crohn auftreten und somit ein Vitamin D Defizit hervorrufen. Da Vitamin D, am Vitamin D bindenden Protein (DBP) gebunden, durch den Blutkreislauf transportiert wird, kann bei einem Proteinmangel und dem Verlust des DBP, eine funktionelle Vitamin D Insuffizienz entstehen. Dies kann besonders bei Patienten mit schwerer Krankheitsaktivität auftreten (Mouli & Ananthkrishnan, 2014; Raftery & O'Sullivan, 2015). Auch Veit et al. (2015) haben die Vermutung, dass Hypoalbuminämie, aufgrund von PLE, der primäre Mechanismus einer Hypovitaminose D bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist. Ebenso kann auch eine Leberinsuffizienz der Grund eines Vitamin D Mangels sein, da sowohl die Synthese von Albumin als auch die Hydro-

xylierung von Vitamin D in der Leber stattfindet. Auch Medikamente können hepatotoxisch wirken und somit eine hepatische Dysfunktion auslösen (Veit et al., 2015).

2.5.2. Umweltfaktoren

Einer der wichtigsten Umweltfaktoren, die den Vitamin D Status beeinflussen, ist der Aufenthalt im Sonnenlicht und die dazugehörige Bestrahlung der Haut mit UV-B Strahlen. Eine inadäquate Sonnenbestrahlung der Haut ist meist verbunden mit einem Lebensstil, der zum einen eine Arbeitsweise innerhalb von Räumen und zum anderen wenig körperliche Bewegung außerhalb beinhaltet. Die winterliche Jahreszeit, sowie nördliche Klimazonen begünstigen einen Mangel an Vitamin D (Mouli & Ananthakrishnan, 2014). Des Weiteren hat auch der Hauttyp einen Einfluss auf die Aufnahme von Vitamin D. Die Vitamin D Bildung ist bei hellhäutigen Menschen bei kurzer und intensiver UV-B Bestrahlung möglich (Gröber & Holick, 2012, S. 32). Bei Menschen mit dunkler Haut werden, durch das Hautpigment Melanin, mehr UV-B Strahlen in der Haut absorbiert, als bei Menschen mit heller Haut. Somit benötigen Menschen mit dunklerer Haut eine längere Sonnenexposition, um einen optimalen Vitamin D Spiegel zu halten (de Bruyn et al., 2014). Melanin ist der natürliche Lichtschutzfaktor gegen UV-B Strahlen. Je heller die Haut, desto höher ist die Effizienz mithilfe des Sonnenlichts Vitamin D zu synthetisieren (Gröber & Holick, 2012, S. 32). Ein weiteres Problem der Vitamin D Synthese stellt das Alter dar. Die Haut wird im zunehmenden Alter dünner, sodass die Fähigkeit aus 7-Dehydrocholesterol Vitamin D zu produzieren reduziert wird (Gröber & Holick, 2012, S. 40).

Abgesehen davon spielen auch diätische Faktoren bei einem niedrigen Vitamin D Spiegel eine Rolle (Mouli & Ananthakrishnan, 2014; Basson, 2014). Eine geringe Aufnahme von fettreichen Fisch und Eiern kann eine reduzierte Vitamin D Aufnahme induzieren. Auch die Supplementierung von Vitamin D bei Morbus Crohn kann den Mangel meist nicht beheben (Raftery & O'Sullivan, 2015). Daneben stellt auch Adipositas einen Risikofaktor für einen Vitamin D Mangel dar, weil ein größerer Teil des Vitamin D im Fettgewebe gespeichert wird (Gasparotto & Guariso, 2014).

Eine Einnahme von Corticosteroiden, die dazu eingesetzt werden Th1 und Th17 entzündliche Zytokine zu hemmen sowie Th2 und regulatorische T-Zellen zu fördern, führt auf längere Sicht zu einem Mangel an Vitamin D (Mouli & Ananthakrishnan, 2014; Basson, 2014). Dadurch kann der Abbau von Vitamin D gefördert werden, was wiederum das Risiko für Osteoporose erhöht. Auch die Einnahme von anderen Medikamenten, wie

Antazida, Antiepileptika, Blutdrucksenker, Cholesterinsenker und Bisphosphonate können die Ursache einer Vitamin D Insuffizienz sein (Gröber & Holick, 2012, S. 41). Bei dem Antiepileptikum Phenytoin und dem Corticoid Dexamethason wird der Pregnan-X-Rezeptor stimuliert, wodurch die 24-Hydroxylase (24-OHase) aktiviert wird. Die 24-OHase kann 25(OH)D und 1,25(OH)₂D zu nicht mehr stoffwechselaktiven Vitamin D Metaboliten abbauen (Gröber & Holick, 2012, S. 126).

2.6. Vitamin D Toxizität

Die Hypervitaminose D, sowie die Hypercalcämie gehören zu den klinischen Erscheinungen einer Vitamin D Überversorgung von mehr als 500 nmol/l Serum 25(OH)D. Symptome, die dabei auftreten können sind Schwindel, Übelkeit, Dehydration, Muskelschwäche, Trägheit und Verwirrung (Raftery & O’Sullivan, 2015). Es gibt keine Befunde, dass eine Vitamin D Intoxikation durch vermehrte UV- Bestrahlung hervorgerufen wird. Lediglich durch eine Überdosierung von Vitamin D Supplementen (> 100 bis 150 ng/ml) können Intoxikationen entstehen (Basson, 2014).

3. Methodik

In diesem Kapitel wird die Methodik der systematischen Literaturrecherche zum aktuellen Wissenstand der Vitamin D Versorgung bei Patienten mit Morbus Crohn erläutert.

3.1. Methodik zur Auswahl der Studien

Die Literaturrecherche erfolgte im März 2017 mit Hilfe der wissenschaftlichen Onlinedatenbanken Pubmed, ScienceOpen, ScienceDirect und EuropePMC. Die meisten Treffer ergab das frei verfügbare Archiv Pubmed. Mit über 26 Millionen Veröffentlichungen, von 1946 bis heute, ist „Pubmed“ die weltweit häufigste konsultierte wissenschaftliche medizinische Datenbank. Entwickelt wurde „Pubmed“ von dem National Center for Biotechnology Information (NCBI) in der National Library of Medicine (NLM) (U.S. National Library of Medicine, 2016).

Als Suchbegriffe wurden Vitamin D und Morbus Crohn (Crohn’s disease) oder chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Inflammatory bowel disease) verwendet: „Vitamin D AND Crohn’s disease“ und „Vitamin D AND Inflammatory bowel disease“. Aufgrund der hohen Trefferzahlen wurden die in Tabelle 3 aufgelisteten Filter verwendet. Um Studien auf dem neusten Stand der Wissenschaft in die Arbeit aufnehmen zu können, wurde der Filter „last 5 years“ in allen Datenbanken eingesetzt. Nur eine randomisierte, placebo-kontrollierte

Studie aus dem Jahr 2010 (Jørgensen et al., 2010) wurde aufgrund von wichtigen Studienergebnissen in die Arbeit einbezogen. Es wurde ausschließlich nach Humanstudien recherchiert, jedoch gab es keine Beschränkung auf ein bestimmtes Alter, Geschlecht oder Herkunft der Probanden. Der Studientyp wurde nur in Pubmed eingegrenzt, da dort die Studienlage am höchsten war (ausgewählte Studiendesigns: Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Reviews, Systematic Reviews). Dubletten wurden durch den Abgleich der Titel erfasst. Demzufolge wurde die Anzahl der „relevanten Treffer“ ermittelt. Sowohl Primärliteratur, als auch Sekundärliteratur (Reviews) wurden eingeschlossen.

3.2. Methodik zur Analyse der Studien

Anschließend erfolgte die Sichtung der Abstracts sämtlich ausgewählter Studien. Studien, bei denen kein Abstract vorhanden war, wurden nicht beachtet. Die Ausschlusskriterien wurden für Titel, Abstract und Volltext festgelegt und auf Relevanz geprüft. Zusammenfassend sollten folgende Kriterien erfüllt werden:

Kriterium 1: Humanstudie mit der Untersuchung von Vitamin D bei Patienten mit Morbus Crohn

Kriterium 2: Die Studie wurde in den letzten 5 Jahren veröffentlicht

Kriterium 3: Vorhandensein des Abstracts

Kriterium 4: Der Text ist auf Englisch oder Deutsch

Das folgende Fließschema (Abbildung 4) zeigt die Vorgehensweise in der medizinischen Datenbank Pubmed:

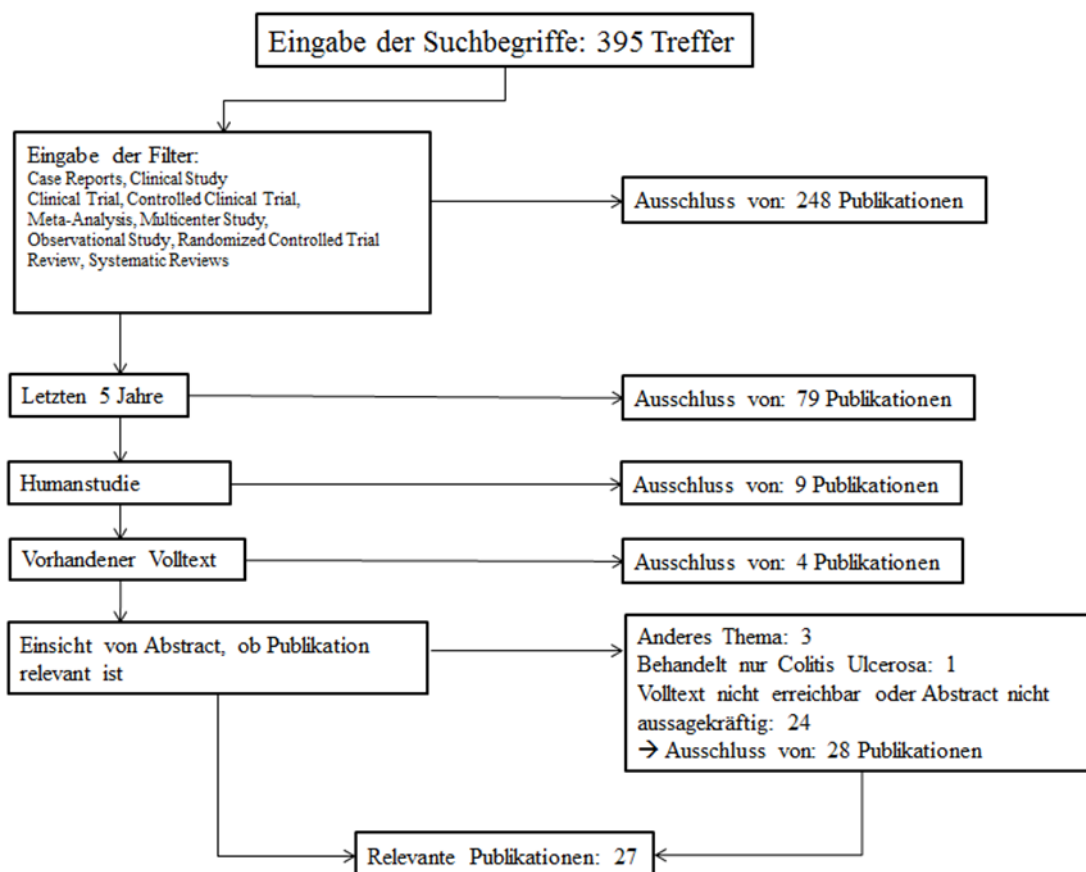


Abbildung 4: Fließschema Literaturrecherche Pubmed (eigene Darstellung)

Beschreibung: Durch die Eingabe der Suchbegriffe „Vitamin D AND Crohn’s disease“ wurden 395 Studien gefunden. Durch die Eingabe der Filter und weiterer Ausschlusskriterien wurde die Anzahl der relevanten Publikationen auf 27 begrenzt.

In Tabelle 3 sind alle Kriterien der Literaturrecherche, sowie die daraus schließenden relevanten Studien aufgelistet.

Datenbank	Suchbegriff	Filter	Anzahl der Ergebnisse	Relevante Treffer und ausgewählte Studien
Pubmed 23.03.2017	Vitamin D AND Crohn’s Disease	Studydesigns: - Case Reports - Clinical Study - Clinical Trial - Controlled Clinical Trial - Meta- Analysis - Multicenter Study - Observation- al Study	55	27 - Abreu-Delgado et al., 2016 - Vossoughinia et al., 2013 - Prosnitz et al., 2013 - Grunbaum et al., 2013 - Bendix et al., 2015 - Ananthakrishnan et al., 2012 - Ananthakrishnan et al., 2014

		<ul style="list-style-type: none"> - Randomized Controlled Trial - Review - Systematic Reviews <p>Last 5 years</p> <p>Humans</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Dias de Castro et al., 2015 - Limketkai et al., 2014 - Ananthakrishnan et al., 2013 - Dumitrescu et al., 2014 - Veit et al., 2014 - Ham et al., 2014 - Yang et al., 2013 - Middleton et al., 2013 - Hlavaty et al., 2014 - Pappa et al., 2014 - Metaanalyse: - Wang et al., 2014 - Reviews: - Owczarek et al., 2016 - Narula & Marshall, 2012 - Ananthakrishnan, 2015 - Ardesia et al., 2014 - Gasparetto & Guariso, 2014 - Limketkai et al., 2016 - Mouli & Ananthakrishnan, 2014 - Palmer & Weaver, 2013 - Raftery & O’Sullivan, 2015 - Richman & Rhodes, 2013 - Systematic Review: - Marquos dos Santos et al., 2014
Science Open 23.03.2017	Vitamin D AND Crohn’s Disease	Suchbegriffe nur im Titel Humans 2012-2017	12 Doubletten: 5 Kein Abstract: 0 Durch Abstract nicht ersichtbar: 0 Anderes Thema: 1	6 <ul style="list-style-type: none"> - Jorgensen et al., 2013 - Kini et al., 2014 - Raftery et al., 2015a - Raftery et al., 2015b - Metaanalyse: - Del Pinto et al., 2015

Science Direct 23.03.2017	Vitamin D AND Crohn's Disease	Suchbegriffe im Titel 2012-2017	31 Doublet- ten: 7 Kein Abstract: 14 Durch Abstract nicht er- sichtbar: 5 Anderes Thema: 0	5 - Szabó et al., 2015 - Veit et al., 2015 - Rebouças et al., 2016 - Metaanalyse: Sadeghian et al., 2016 - Review: - White, 2016
Europe PMC 23.03.2017	Vitamin D AND Crohn's Disease Vitamin D AND in- flammato- ry bowel disease	Suchbegriffe im Titel 2012-2017	3 Nur Response- letter: 1 14 Doublet- ten: 1 Kein Abstract: 0 Durch Abstract nicht er- sichtbar: 5 Anderes Thema: 2	2 - de Bruyn et al., 2014 - Review: - Basson, 2014 7 - Frigstad et al., 2016 - Suibhne et al., 2012 - Reviews: - Bancil & Poullis, 2015 - Garg et al., 2012 - Lu et al., 2012 - Meeker et al., 2016 - Interview: - Ananthakrishnan, 2016

Tabelle 3: Auflistung der Datenbanken und ausgewählte Studien

Die ausgewählten Studien wurden in der Picortabelle, in der das Problem, die Studienpopulation (Intervention), der Studientyp (Control), die Outcome-Variable und das Ergebnis (Result) der Studie festgehalten wurden, zusammengefasst (siehe Anhang).

Fachbücher zu entzündlichen Darmerkrankungen, Morbus Crohn, sowie Vitamin D wurden verwendet. Auch hier war die Veröffentlichung in den letzten fünf Jahren ein Auswahlkriterium.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Vitamin D Versorgung bei Morbus Crohn werden im Folgenden in sieben Kategorien unterteilt. Die Aufteilung erfolgt nach folgender Reihenfolge: Pri-

märprävention, Einfluss von Vitamin bei pädiatrischen Patienten, Prävalenz, Risikofaktoren, Sekundärprävention und Tertiärprävention.

4.1. Einfluss von Vitamin D in der primären Prävention von Morbus

Crohn

Ananthakrishnan et al. (2012) leiteten eine prospektive Kohortenstudie mit über 72.000 Frauen, um den 25(OH)D Spiegel und die Nahrungsaufnahme von Vitamin D vor der Diagnose einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) zu untersuchen. Unter diesen Frauen, die 1986 in der Nurse's Health Study einen Fragebogen zur Ernährung und körperlicher Aktivität ausfüllten und keine Vorgeschichte mit Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa oder Krebs aufwiesen, entwickelten sich während der 1 500 000 Personenjahre von Follow-Up Evaluationen (22 Jahre) 122 Fälle von Morbus Crohn und 123 Fälle von Colitis Ulcerosa. Die Autoren fanden heraus, dass für jede 1- ng/ml Steigung in Serum 25(OH)D, eine 6%ige relative Reduktion des Morbus Crohn Risikos bestand ($p=0,03$). Jede zusätzliche 100 IE Vitamin D pro Tag, ob von Supplementen oder aus Nahrungsmitteln, ergab eine 7%ige Reduktion des Risikos an Morbus Crohn zu erkranken ($p_{\text{trend}}=0,09$). Die Vitamin D Einnahme von mehr als 800 IE/Tag (empfohlen für Senioren) resultiert in einer entsprechenden höheren Reduktion des Risikos von Morbus Crohn ($p_{\text{trend}}=0,099$). Mehr als 800 IE von Vitamin D am Tag stellt somit die höchste Reduktion des Krankheitsrisikos dar (Ananthakrishnan et al., 2012).

Laut Grunbaum et al. (2013) stellen intra-familiäre Vitamin D Dynamiken keine zusätzlichen Risiken für die Entwicklung einer CED dar. In der Studie wurde ebenfalls bestätigt, dass Patienten, sowie ihre Familienangehörigen und Kontrollen ähnliche Vitamin D Spiegel aufwiesen (Grunbaum et al., 2013).

4.2. Einfluss von Vitamin D bei pädiatrischen Morbus Crohn Patienten

Es gibt keinen Konsens für den Vitamin D Status bei Kindern und Jugendlichen mit CED. Pädiatrischer Morbus Crohn wird von einer diskontinuierlichen, transmuralen Entzündung des Gastrointestinaltrakts charakterisiert (Veit et al., 2014). Zurzeit werden bei 65 bis 85% der pädiatrischen Patienten mit Morbus Crohn ein lineares Wachstumsdefizit, sowie ein verspäteter Eintritt der Pubertät, aufgrund von Nährstoffmangel, festgestellt. Trotz der TNF- α Therapie, die die Wachstumsrate bei Kindern verbessert, sind Defizite dennoch häufig. Ebenso erreichen junge Patienten oft keine optimale Knochenmineraldichte, da die Einnahme der Corticosteroide, durch die auftretende Entzündung, Knochendeformationen

hervorrufen kann. Um einen normalen Eintritt der Pubertät zu ermöglichen, ist neben der Kontrolle der aktiven Entzündungsphase auch die adäquate Einnahme von Nährstoffen unumgänglich. Die Krankheit manifestiert sich bei bis zu 25% der Patienten bereits im Kindes- und Jugendalter (Gasparetto & Guariso, 2014).

In einer randomisierten, kontrollierten Studie von Pappa et al. (2014) wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von zwei Supplementierungsformen von Vitamin D bei Kindern mit CED (5 bis 21 Jahre) verglichen. Eine Gruppe (n=32) bekam täglich 400 IE Vitamin D₂, die zweite Gruppe (n=31) nahm von Mai bis Oktober 1000 IE Vitamin D₂ pro Tag und von November bis April täglich 2000 IE Vitamin D₂ ein. Alle Probanden sollten zusätzlich täglich Calcium supplementieren. Nur 6 der 63 Probanden (10%) konnten einen 25(OH)D Spiegel von mehr als 32 ng/ml bei jeder Untersuchung aufrechterhalten. 77% konnten den 25(OH)D Spiegel über 20 ng/ml bei allen vier Besuchen innerhalb der zwölf Monate halten. Die übrigen 23% hatten in mindestens einer der Untersuchungen einen 25(OH)D Spiegel von weniger als 20 ng/ml. Dies bedeutet, dass selbst die tägliche orale Vitamin D Einnahme von bis zu 2000 IE nicht ausreichte, um eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D in einem Jahr zu ermöglichen. Höhere Vitamin D Dosen gehen mit einer niedrigeren Produktion des Zytokins IL-6 (p=0,05), niedrigeren Werten des C-reaktivem Protein (CRP) (p=0,04) und niedrigeren ESR Werten (p=0,10) einher (Pappa et al., 2014).

Die Arbeitsgruppe Szabó et al. (2015) befasste sich mit dem Zusammenhang von Vitamin D, Infliximab-Therapie (IFX; TNF- α -Antagonist), der Krankheitsaktivität und der Knochenmineraldichte bei 50 jungen Morbus Crohn Patienten in moderater bis schwerer Krankheitsphase (PCDAI >30), im Vergleich zu 34 jungen Patienten in Remission. Die 50 Teilnehmer bekamen ein Jahr lang Infliximab intravenös verabreicht, während die 34 Patienten in Remission keine Infliximab-Behandlung bekamen. Beide Gruppen nahmen 1000 IE Vitamin D und 500 mg Calcium pro Tag ein. Die Ergebnisse zeigten, dass der PCDAI signifikant unter der IFX-Therapie innerhalb eines Jahres gesunken ist (p<0,001). Nach einem Jahr waren 33 von 50 Patienten in Steroid-freier Remission (66%, PCDAI <12,5, p<0,0001). Dies ist jedoch primär auf die Wirksamkeit der Antikörpertherapie zurückzuführen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life (HRQoL)) der Teilnehmer wurde ähnlich durch die Behandlung verbessert (p<0,0001). Die Serum Osteocalcin Konzentration stieg signifikant an (p<0,001). Für BMD wurde keine signifikante Veränderung festgestellt (p=0,105). Der Anteil der Vitamin D unterversorgten Pati-

enten sank nach der IFX-Therapie von 57,4% auf 40%, jedoch war dies nicht statistisch signifikant. Die Vitamin D Werte zeigten signifikante Unterschiede zwischen der Sommer- und Winterperiode ($p=0,039$) (Szabó et al., 2015).

Veit et al. (2014) gingen der Hypothese nach, dass die Serum 25(OH)D Konzentration signifikant geringer ist bei Kindern mit CED, verglichen mit gesunden Probanden. In einer Fall-Kontroll Studie wurde das Serum 25(OH)D von 58 Patienten mit 116 Kontrollen im Alter von 2 bis 20 Jahren verglichen. Es zeigte sich keine signifikant höhere Prävalenz eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn, verglichen mit der Kontrollgruppe ($p=0,070$). Die Vitamin D Konzentration war bei kranken normalgewichtigen Kindern, sowie bei übergewichtigen/adipösen Kindern mit CED gleich. Übergewichtige/Adipöse Kinder mit CED und erhöhten Erythrozyten Sedimentation Rate Werten (ESR) zeigten signifikant geringere 25(OH)D Werte, als Patienten mit CED und normalen ESR Werten ($p=0,045$). In der Kontrollgruppe zeigte sich, dass übergewichtige/adipöse Patienten einen niedrigeren Vitamin D Spiegel aufwiesen als Normalgewichtige ($p=0,031$) (Veit et al., 2014). Eine ähnliche Studie von Veit et al. (2015) untersuchte den Zusammenhang zwischen den 25(OH)D und nicht-diätetischen Faktoren bei Patienten mit CED im Alter von 2 bis 20 Jahren (59 Kinder und Jugendliche mit CED und 116 gesunde Kontrollen). Patienten mit CED hatten einen niedrigeren BMI ($p=0,04$) und eine signifikant höhere Prävalenz eines Vitamin D Mangels ($p=0,04$). Verglichen mit normalen ESR Werten ($p=0,025$), waren die 25(OH)D Werte in der CED-Kohorte geringer, wenn die ESR Spiegel erhöht waren. Die 25(OH)D Konzentration war zwischen übergewichtigen und normalgewichtigen Patienten ähnlich ($p=0,883$). Auch in dieser Studie hatten übergewichtige Kinder in der Kontrollgruppe signifikant geringere 25(OH)D Werte als Normalgewichte ($p=0,031$). Der Unterschied in dieser Studie war, dass auch Albumin, Alanin-Aminotransferase (ALT) und vor allem die Hautfarbe in Bezug auf einen Vitamin D Mangel untersucht wurde. Zwischen Albumin und ALT gab es keinen Zusammenhang. In Bezug auf die Hautfarbe hatten hellhäutige Kinder signifikant höhere 25(OH)D Werte in beiden Gruppen ($p=0,025$) (Veit et al., 2015).

Die Assoziation zwischen Hautfarbe und dem Vitamin D Spiegel wurde bei einer Studie von Middleton et al. (2013) bei 52 afro-amerikanischen Kindern- und Jugendlichen mit Morbus Crohn (9 bis 21 Jahre) untersucht und mit 64 hellhäutigen Patienten mit Morbus Crohn (8 bis 21 Jahre), sowie mit 40 gesunden afro-amerikanischen jungen Teilnehmern (1 bis 21 Jahre) verglichen. Die Prävalenz des Vitamin D Mangels lag bei den afro-

amerikanischen Kindern mit Morbus Crohn bei 63% und bei hellhäutigen Patienten bei 32%. Die Prävalenz der Vitamin D Insuffizienz wurde in der afro-amerikanischen Patientengruppe bei 98% festgelegt. Diese betrug bei den hellhäutigen Kindern 83%. In der Kontrollgruppe hatten 70% einen Vitamin D Mangel und 98% eine Vitamin D Insuffizienz. Die 25(OH)D Konzentration war in übergewichtigen afro-amerikanischen Morbus Crohn Patienten signifikant niedriger als bei Patienten mit normalem Gewicht und Untergewicht ($p=0,01$). Im Durchschnitt war der 25(OH)D Wert bei afro-amerikanischen übergewichtigen weiblichen Patienten am geringsten (9,6 ng/ml), während normalgewichtige männliche Patienten in dieser Gruppe die höchsten Werte (17,9 ng/ml) aufwiesen. In der hellhäutigen Patientengruppe war der Durchschnittswert bei den übergewichtigen männlichen Patienten am geringsten (19,0 ng/ml) und bei den normalgewichtigen weiblichen Teilnehmern am höchsten (27,5 ng/ml). Dies ist in Abbildung 5 aufgeführt:

Clinical & Demographic Characteristics	Predicted Mean 25OHD (ng/mL)
African American with CD	
overweight, female	9.6
normal weight, female	15.6
overweight, male	11.0
normal weight, male	17.9
Caucasian with CD	
overweight, female	26.1
normal weight, female	27.5
overweight, male	19.0
normal weight, male	20.0

Abbildung 5: Durchschnittswerte der Studienpopulation durch multiple regression (Grafik aus: Middleton et al., 2013)

Beschreibung: Übergewichte, weibliche afro-amerikanische Patienten mit Morbus Crohn zeigten die niedrigsten 25(OH)D Werte, während normalgewichtige, männliche afro-amerikanische Morbus Crohn Patienten, die im Durchschnitt höchsten 25(OH)D Werte aufwiesen. In der Gruppe der hellhäutigen Morbus Crohn Patienten hatten weibliche, normalgewichtige Patienten die höchsten Vitamin D Werte.

Die Jahreszeit und auch die Schwere der Erkrankung hatten keinen Einfluss auf die 25(OH)D Werte. Die Prävalenz der verringerten Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density (BMD)) der Wirbelsäule betrug bei afro-amerikanischen jungen Patienten 32%

und bei hellhäutigen jungen Patienten 43%. Eine verringerte BMD im ganzen Körper wurde bei 29% der afro-amerikanischen Patienten und bei 39% der hellhäutigen Patienten festgestellt (Middleton et al., 2013).

In einer Kohortenstudie von Prosnitz et al. (2013) wurde die 25(OH)D und die 1,25(OH)₂D Konzentration bei 78 Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn (kurz nach der Diagnose) und 221 gesunden Kindern und Jugendlichen untersucht. Die Autoren bestätigten in ihrer Studie, dass dunkelhäutige Teilnehmer signifikant geringere 25(OH)D Werte aufweisen (69% der Kontrolle und 100% der Patienten unterversorgt) ($p < 0,001$), als nicht dunkelhäutige Teilnehmer (26% der Kontrolle und 36% der Patienten). Jedoch wurde in dieser Studie nicht der BMI berücksichtigt. Bei der Diagnose von Morbus Crohn hatten 42% der Patienten eine Vitamin D Unterversorgung (< 20 ng/ml) (Prosnitz et al., 2013). Auch Dumitrescu et al. (2014) gaben an, dass neu diagnostizierte Patienten mit Morbus Crohn dazu tendieren, eine niedrigere Serum Vitamin D Konzentration aufzuweisen, als Patienten, die schon länger an Morbus Crohn erkrankt sind (Dumitrescu et al., 2014). In der Studie von Prosnitz et al. (2013) war der 1,25(OH)₂D Wert bei Morbus Crohn Patienten signifikant niedriger als bei der Kontrolle ($p < 0,01$). Über die Studie (Follow-Up Untersuchungen von 6, 12 Monate und Long-Term Follow-Up (LTFU) von bis zu durchschnittlich 43 Monaten) hinweg, hat sich der 25(OH)D Wert gesteigert. Die Steigerung des 25(OH)D Wertes betrug durchschnittlich 13,8 ng/ml. Dabei gab es zwischen hell- und dunkelhäutigen Probanden keine signifikanten Unterschiede. Beim „final Visit“ hatten nur noch 3% der Morbus Crohn Patienten einen Vitamin D Mangel (signifikante Minderung von 42%, $p < 0,001$). Die Anzahl der Patienten die eine Vitamin D Supplementierung einnahmen (> 200 IE/Tag) lag bei 50% bei Diagnose, 67% bei 6 Monaten, 56% bei 12 Monaten und 47% bei LTFU. Beim LTFU-Visit hatten Morbus Crohn Patienten signifikant höhere 25(OH)D und 1,25(OH)₂D Werte als die Kontrollgruppe. Daraufhin wurde Morbus Crohn mit signifikant niedrigeren Risiken eines Vitamin D Mangels assoziiert ($p < 0,001$). Dies wurde jedoch nicht auf die Mengenänderung der Vitamin D Supplementierung bezogen. Veränderungen des pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) wurden nicht mit Veränderungen der 25(OH)D Spiegel in Verbindung gebracht. Der PCDAI verbesserte sich während der Studie signifikant ($p < 0,001$). Niedrige 25(OH)D Werte (< 30 ng/ml) zur Zeit der Diagnose wurden mit niedrigen Parathormon Werten (PTH) ($p < 0,05$) assoziiert. Während die Werte für 25(OH)D anstiegen, blieben die Werte für PTH konstant. Die Abbildung 6 fasst die Werte zusammen (Prosnitz et al., 2013):

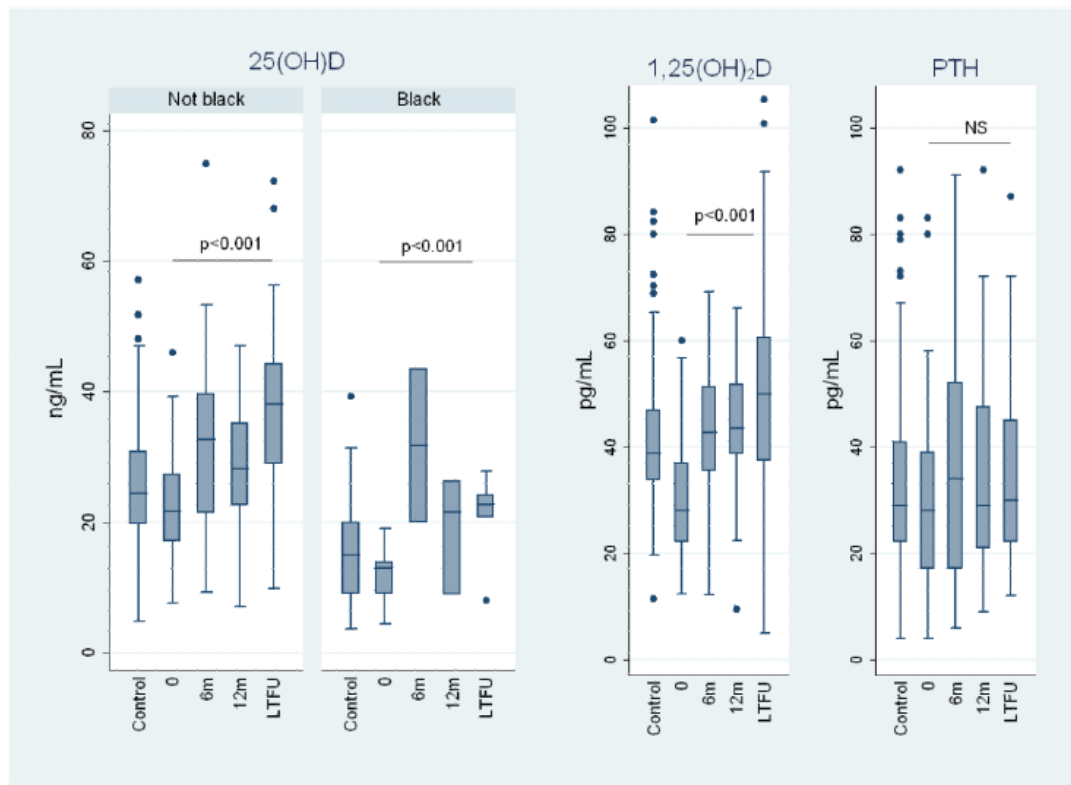


Abbildung 6: 25(OH)D, 1,25 (OH)₂D und PTH Werte nach Krankheitsdiagnose bei Morbus Crohn und Kontrollen (Grafik aus: Prosnitz et al., 2013)

Beschreibung: Dunkelhäutige Morbus Crohn Patienten zeigten signifikant geringere Vitamin D Werte als hellhäutige Patienten ($p < 0,001$). Die 25(OH)D Werte und die 1,25(OH)₂D Werte stiegen im Verlauf der Erkrankung (nach Erstdiagnose) an ($p < 0,001$). Die PTH Werte blieben konstant. ($p < 0,001$).

4.3. Die Prävalenz eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn

Die Ergebnisse einer Metaanalyse von Sadeghian et al. (2016) ergaben eine Gesamtprävalenz eines Vitamin D Mangels von 57,7% bei Morbus Crohn Patienten. Die meisten Studien waren aus den Vereinigten Staaten von Amerika, Dänemark, Kanada und Irland. Die Hälfte der Patienten mit Morbus Crohn wiesen einen Vitamin D Mangel und insgesamt niedrigere Werte als die Kontrollen auf (Sadeghian et al., 2016). Dies bestätigt auch eine prospektive Studie von Suibhne et al. (2012). Bei 63% der 81 erwachsenen Morbus Crohn Patienten wurde ein Vitamin Mangel festgestellt, während in der Kontrollgruppe (n=70) nur 51% betroffen waren. Der Vitamin D Mangel war bei Patienten mit Morbus Crohn auffälliger, als bei der Kontrollgruppe. Es zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,226$). Sowohl Männer (69%) als auch Frauen (59%) mit Morbus Crohn sind von einem Vitamin D Mangel betroffen. Insgesamt hatten 90% der Teilnehmer Serum Vitamin D Werte von unter 80 nmol/l. In der Abbildung 7 wird die Prävalenz des Vitamin D Mangels in Bezug auf die Erkrankung und die Jahreszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt. Ein Vitamin D Mangel wurde hier bei weniger als 50 nmol/l festgelegt. Bei den

Patienten zeigte sich im Winter eine signifikant höhere Prävalenz des Vitamin D Defizits, als im Sommer ($p=0,001$). Die Hälfte der Morbus Crohn Patienten waren auch im Sommer nicht ausreichend mit Vitamin D versorgt. 40% der Probanden nahmen ein Vitamin D Präparat ein, welches sie nicht vor einem Vitamin D Mangel schützte (Suibhne et al., 2012).

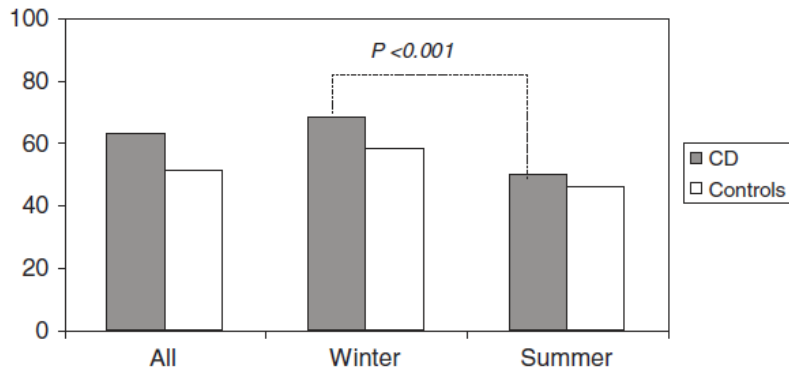


Abbildung 7: Prävalenz des Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn (CD) in Bezug auf Jahreszeit und vergleichbarer Kontrollgruppe (Grafik aus: Suibhne et al., 2012)

Beschreibung: Die Prävalenz des Vitamin D Mangels bei Morbus war im Winter signifikant höher als im Sommer ($p<0,001$) Morbus Crohn Patienten waren häufiger von einem Vitamin D Mangel betroffen als Teilnehmer der Kontrollgruppe.

Die Aussage, dass der Vitamin D Spiegel im Sommer höher ist als im Winter, belegten auch Veit et al. (2015). Die Serum 25(OH)D Konzentration war in beiden Gruppen im Sommer höher, als im Winter. Jedoch konnte die Signifikanz dieser Aussage nur bei der Kontrollgruppe erreicht werden (Veit et al., 2015). Dagegen besagte eine Studie von Middleton et al. (2013), dass die Jahreszeit keinen Einfluss auf die 25(OH)D Werte hat. Auch Ham et al. (2014) fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vitamin D Werten und der Jahreszeit. Eine retrospektive Studie von Hlavaty et al. (2014) untersuchte 220 CED-Patienten und fand heraus, dass die Serum 25(OH)D Konzentration im Sommer signifikant höher war, als im Winter ($p=0,002$). Im Sommer hatten 40% der Morbus Crohn Patienten einen adäquaten Vitamin D Spiegel (>30 ng/ml) und lediglich 28% einen Vitamin D Mangel (<20 ng/ml). Im Winter waren 26% ausreichend mit Vitamin D versorgt, während 42% einen Vitamin D Mangel aufwiesen (Hlavaty et al., 2014). Ergebnisse einer Beobachtungsstudie ergaben, dass 100% der Patienten ($n=32$) im Winter 25(OH)D Werte von unter 75 nmol/l aufwiesen, 76% davon sogar Werte von unter 50 nmol/l. Im Sommer waren lediglich 10% der Patienten unterversorgt und 55% hatten insuffiziente Werte ($p<0,0005$) (Kini et al., 2014).

In einer Beobachtungsstudie von Frigstad et al. (2016) wurde die Prävalenz eines Vitamin D Mangels bei 408 CED-Patienten (56,4% Morbus Crohn) in Norwegen untersucht. Insgesamt wiesen 53% der Morbus Crohn Patienten einen Vitamin D Mangel auf (49% hatten Vitamin D Werte von weniger als 50 nmol/l). Bei 8% der Morbus Crohn Erkrankten wurde ein schwerer Mangel (< 25 nmol/l) entdeckt (Frigstad et al., 2016). In einer Querschnittstudie hatten 72% der Morbus Crohn Patienten insuffiziente Vitamin D Spiegel und 30% einen Vitamin D Mangel (Dias de Castro et al., 2015). Auch in der Studie von Vossoughinia et al. (2013) betrug der durchschnittliche 25(OH)D Wert 13,1 ng/ml. 95% der Patienten hatten eine Vitamin D Insuffizienz oder einen Mangel (Vossoughinia et al., 2013). Eine Studie von Rebouças et al. (2016) zeigte, dass 39% aller Morbus Crohn Patienten (n=104) einem Vitamin D Mangel aufwiesen, wovon 7% schwer betroffen sind. 78,8% der gesunden Teilnehmer waren ausreichend mit Vitamin D versorgt und nur 15% der Morbus Crohn Patienten wiesen adäquate Werte auf. Abbildung 8 fasst die Ergebnisse der Vitamin D Konzentrationen bei Morbus Crohn Erkrankten in einem Kreisdiagramm zusammen (Rebouças et al., 2016):

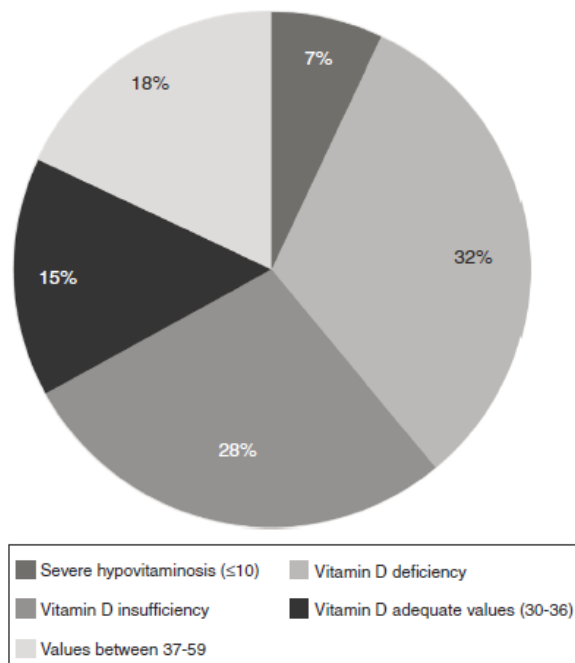


Abbildung 8: Serum Vitamin D Werte bei Morbus Crohn (Grafik aus: Rebouças et al., 2016)

Beschreibung: Insgesamt waren 33% der Morbus Crohn Patienten ausreichend mit Vitamin D versorgt, davon hatten 15% der Patienten 25(OH)D Werte von 30 bis 36 ng/ml und 18% der Morbus Crohn Erkrankten 25(OH)D Werte von 37 bis 59 ng/ml. 67% der Patienten waren mit Vitamin D unterversorgt. 28% der Patienten wiesen eine Vitamin D Insuffizienz auf, während 32 % der Erkrankten einen Vitamin D Mangel hatten. Bei 7% der Morbus Crohn Patienten zeigte sich eine schwere Hypovitaminose (<10 ng/ml).

Patienten, die Vitamin D Supplemente einnahmen, hatten einen statistisch signifikant höheren 25(OH)D Spiegel, als Patienten, die keine Supplemente einnahmen ($p < 0,01$). Die Einnahme eines Vitamin D Präparats trat häufiger bei Morbus Crohn Patienten auf (44%), als bei der Kontrollgruppe (10%). Trotzdem hatten Morbus Crohn Patienten vergleichbare 25(OH)D Spiegel mit der Kontrollgruppe (Jørgensen et al., 2013). Ham et al. (2014) fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vitamin D Werten und einer Supplementeneinnahme (Ham et al., 2014). Auch in der Studie von Hlavaty et al. (2014) veränderte eine Einnahme eines Vitamin D Supplements (durchschnittlich 800 IE) nicht die Serum Vitamin D Konzentration, weder in den Sommer-, noch in den Wintermonaten ($p = 0,6$, $p = 0,8$) (Hlavaty et al., 2014). Grunbaum et al. (2013) behaupten, dass hellhäutige Menschen einen höheren Serum 25(OH)D Spiegel als dunkelhäutige Menschen aufweisen, unabhängig davon ob man erkrankt oder gesund ist (Grunbaum et al., 2013).

4.4. Risikofaktoren eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn

Obwohl die Prävalenz eines Vitamin D Mangels bei Patienten mit Morbus Crohn erhöht ist, gibt es keine direkte Evidenz, dass ein Vitamin D Mangel die Inzidenz von chronisch-entzündlichen Erkrankungen erhöht (Limketkai et al., 2014). Jedoch scheint die Inzidenz von Morbus Crohn mit einer steigenden Distanz vom Äquator zu wachsen (Narula & Marshall, 2012; de Bruyn et al., 2014). Limketkai et al. (2014) gingen dieser Hypothese nach und untersuchten den Zusammenhang zwischen der UV-Exposition und der Krankheitsaktivität von CED in einer retrospektiven bundesweiten Analyse in den USA (alle Staaten inbegriffen). In diese Studie wurden 649.932 Morbus Crohn Fälle aufgenommen, sowie 384.267 Fälle mit Colitis Ulcerosa und 288.894.297 nicht-CED-bezogene Krankenhausaufenthalte zwischen 1998 und 2010. Die Häufigkeit der Krankenhauseinweisungen bei Morbus Crohn waren am höchsten in Zonen mit niedriger UV- Einstrahlung und nahmen statistisch signifikant mit zunehmender UV-Bestrahlung ab ($p_{\text{trend}} < 0,001$) (Abbildung 9).

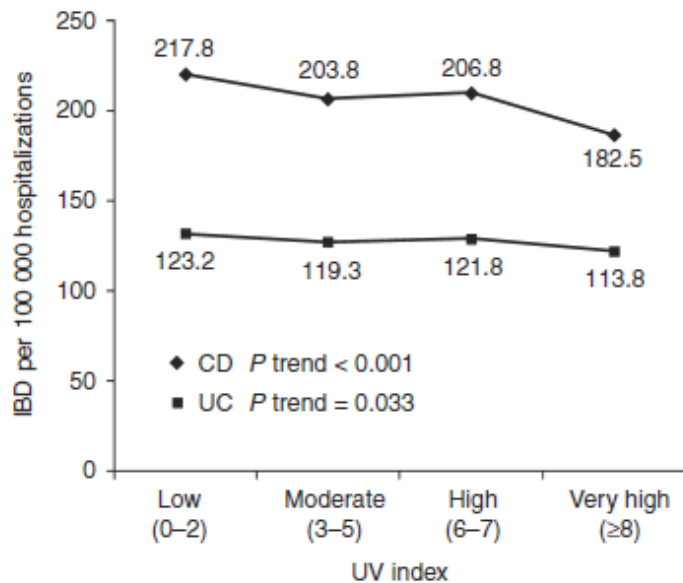


Abbildung 9: Häufigkeiten von Krankenhausaufenthalten von Morbus Crohn (CD)- und Colitis Ulcerosa (UC) Patienten im Zusammenhang mit der UV Strahlung (Grafik aus: Limketkai et al., 2014)

Beschreibung: Geringe UV Strahlung wurde assoziiert mit einer erhöhten Häufigkeit an Krankenhausaufenthalten bei Morbus Crohn Patienten. Je höher der UV-Index, desto geringer ist die Anzahl der Krankenhausaufenthalte bei Morbus Crohn Patienten ($p_{\text{trend}} < 0,001$).

Eine geringere UV Einstrahlung hatte einen signifikanten Trend für vermehrte Darmoperationen ($p_{\text{trend}} = < 0,001$; besonders Kolektomie), sowie längere Krankenhausaufenthalte ($p_{\text{trend}} = < 0,001$) und erhöhte Mortalität ($p_{\text{trend}} = 0,046$). Bei den Patienten, die nicht an CED erkrankt sind, wurden ebenfalls längere Krankenhausaufenthalte und erhöhte Mortalität in Regionen mit geringer UV-Exposition festgestellt, jedoch keine vermehrten Darmoperationen (Limketkai et al., 2014).

In einer Metaanalyse von Sadeghian et al. (2016) konnte ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen dem Breitengrad und der 25(OH)D Konzentration festgestellt werden. Die 25(OH)D Werte sanken um 0,09 ng/ml für jede Einheitsänderung des Breitengrads unter Morbus Crohn Patienten, verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe ($p = 0,004$) (Sadeghian et al., 2016). Eine weitere Metaanalyse zeigte jedoch, dass der Breitengrad keinen Einfluss auf die Assoziation zwischen Morbus Crohn und der Vitamin D Konzentration hat ($p = 0,34$) (Del Pinto et al., 2015). Weiterhin bestätigte sie aber, dass Menschen mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung eine höhere Wahrscheinlichkeit eines Vitamin D Mangels aufwiesen (64%), verglichen mit gesunden Patienten ($p < 0,0001$) (Del Pinto et al., 2015). In einer prospektiven Studie von Rebouças et al. (2016) wurde die Serum Vitamin D Konzentration bei 104 Morbus Crohn Patienten und 66 gesunden Personen in Brasilien gemessen. Trotz hoher Inzidenz von UV-B Strahlung und dem niedrigen Breitengrad,

lag der Durchschnittswert der Morbus Crohn Patienten bei 21,6 ng/ml 25(OH)D ($p < 0,0001$). Dagegen lag in der Kontrollgruppe der Durchschnittswert bei 40,9 ng/ml (nicht signifikant) (Rebouças et al., 2016). Die Studie von Vossoughinia et al. (2013) ergab, dass trotz aller Messungen im Sommer in einem Land, in dem das ganze Jahr über die Sonne scheint (Iran), 95% aller Patienten einen Vitamin D Mangel aufwiesen (Vossoughinia et al., 2013).

De Bruyn et al. (2014) beschäftigten sich in einer prospektiven Fall-Kontroll Studie mit den Risikofaktoren eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn und erfasste die Serum 25(OH)D Werte bei kranken, sowie bei gesunden Personen. 81% der Morbus Crohn Patienten ($n=101$) und 73% der Kontrollgruppe ($n=41$) wiesen keine optimalen Vitamin D Spiegel (<75 nmol/L) auf (nicht statistisch signifikant). Die Autoren fanden folgende Risikofaktoren heraus, die signifikant mit einem 25(OH)D Spiegel von unter 50 nmol/L bei Morbus Crohn Patienten einhergehen: BMI ($p=0,04$), Verwendung eines Sonnenschutzes ($p=0,05$), Ethnizität (Nicht-Nordeuropäisch) ($p=0,00$), das Nicht-Besuchen eines Solariums ($p=0,00$), im letzten Jahr keinen sonnigen Urlaub ($p=0,04$), Geburtsland (außerhalb von Europa) ($p=0,002$) und die Einnahme von Azathioprin ($p=0,04$). Bei der Kontrollgruppe wurde lediglich die Ethnizität ($p=0,05$), der BMI ($p=0,02$) und das Nicht-Besuchen eines Solariums ($p=0,01$) signifikant mit niedrigen 25(OH)D Werten assoziiert (de Bruyn et al., 2014). In der Studie von Frigstad et al. (2016) zeigte sich, dass der Vitamin D Mangel nicht mit der Lokalisation der Erkrankung, Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Darmresektion, Komorbiditäten, Rauchen, körperlicher Aktivität oder der Einnahme von Prednison oder Immunsuppressiva assoziiert wird (Frigstad et al., 2016). Jørgensen et al. (2013) belegen in ihrer Studie, dass Patienten, die als Raucher registriert wurden, signifikant geringere 25(OH)D Spiegel (51 nmol/l) aufwiesen, als Nichtraucher (76 nmol/l) ($p < 0,01$). Dies wird in Abbildung 10 gezeigt. Es konnte jedoch keine Verbindung zwischen dem Rauchen und der Krankheitsaktivität gefunden werden. Somit sind Krankheitsaktivität und Rauchen in dieser Studie unabhängig voneinander mit einem niedrigen 25(OH)D Status assoziiert (Jørgensen et al., 2013).

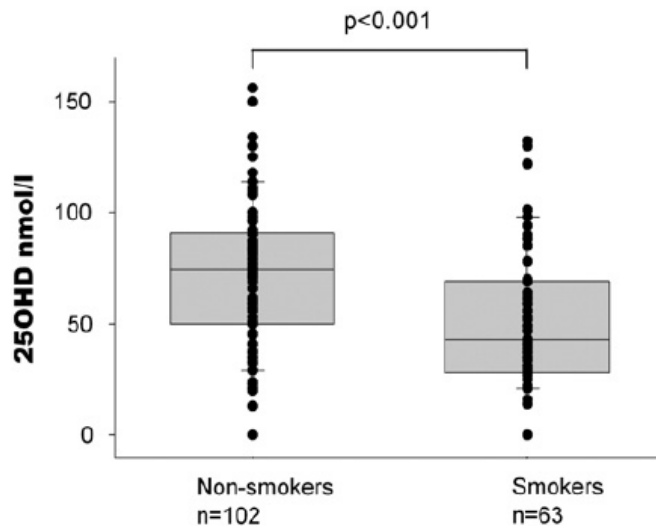


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen 25(OH)D Werten und Rauchern bei Morbus Crohn Patienten (Grafik aus: Jørgensen et al., 2013)

Beschreibung: Der 25(OH)D Wert war bei Morbus Crohn Patienten, die rauchen signifikant geringer als bei Patienten, die als Nichtraucher registriert wurden ($p<0,001$).

Weiterhin wurde in der Studie von Dumitrescu et al. (2014) keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Vitamin D Spiegel und Rauchen, der Medikamenteneinnahme, CRP, Fibrinogen und ESR entdeckt (Dumitrescu et al., 2014). Dunkelhäutige Patienten hatten eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für eine Normalisierung der Vitamin D Werte (OR 0.53, 95% CI 0.30 – 0.92) (Ananthkrishnan et al., 2013).

4.5. Einfluss von Vitamin D auf die Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn

In einer Querschnittsstudie von Dias de Castro et al. (2015) wurde die Korrelation zwischen Vitamin D Spiegel und Krankheitsaktivität bei 76 Morbus Crohn Erkrankten untersucht. Niedrige Vitamin D Werte wurden unabhängig voneinander mit aktiver Krankheitsphase assoziiert ($p=0,018$). Patienten mit einem short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Score (sIBDQ, valides krankheitsspezifisches HRQoL-Messinstrument) von unter 50 hatten signifikant niedrigere Werte, als Patienten mit einem sIBDQ-Score von über 50 ($p=0,041$) (Dias de Castro et al., 2015).

Die retrospektive Studie von Hlavaty et al. (2014) zeigte, dass in der Winterperiode der sIBDQ-Score bei Patienten mit Morbus Crohn, die normale 25(OH)D Werte aufwiesen, höher ist, als bei denen, die eine niedrigere 25(OH)D Konzentration hatten ($p=0,04$). Der sIBDQ-Score stieg mit der Konzentration des Vitamin D Wertes in den Wintermonaten. In den Sommermonaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen 25(OH)D und sIBDQ ($p=0,9$). Die krankheitsbezogene Lebensqualität war am höchsten bei Patienten mit

einer Serum Vitamin D Konzentration von 50 bis 59 ng/ml (im Sommer und Winter). Die Einnahme von Vitamin D Supplementen (durchschnittlich 800 IE/Tag) veränderte nicht die Serum Vitamin D Konzentration, weder in den Sommer- noch in den Wintermonaten ($P=0,6$, $P=0,8$). Auch die sIBDQ Punktezahl blieb unverändert ($P=0,07$) (Hlavaty et al., 2014).

In der Studie von Vossoughinia et al. (2013) hatten 0% der Patienten (26 Morbus Crohn Patienten) adäquate Vitamin D Werte während aktiver Krankheit und nur 8,6% hatten angemessene Werte in inaktiver Phase. Es konnte nicht statistisch signifikant gezeigt werden, dass die Vitamin D Konzentration in aktiver Krankheitsphase niedriger war, als in inaktiver (60% Vitamin D unterversorgt in aktiver Krankheitsgruppe und 45,7% in inaktiver Krankheitsgruppe). Lediglich die Vitamin D Konzentration bei Patienten mit einer Darmoperation hatten signifikant geringere Werte, als jene ohne Operation ($p=0,001$) (Vossoughinia et al., 2013).

Eine große Kohortenstudie von Ananthakrishnan et al. (2013) untersuchte, bei über 3000 CED-Patienten (55% Morbus Crohn), die Assoziation zwischen Serum 25(OH)D und dem Risiko für eine Operation oder eines Krankenhausaufenthaltes. Die Autoren bestätigten die Vermutung, dass die Normalisierung der Vitamin D Werte zu einer Reduktion des Risikos für eine Operation führt. Eine Serum Vitamin D Konzentration unter 20 ng/ml wurde assoziiert mit einem steigenden Risiko für Operationen (OR 0.48, 95% CI 0.32 – 0.70) und symptombedingten Krankenhausaufhalten (OR 0.52, 95% CI 0.38 – 0.69), verglichen mit Werten über 30ng/ml (Ananthakrishnan et al., 2013).

Bei den Patienten ($n=182$) in der Studie von Jørgensen et al. (2013) hatten die Patienten in Remission einen 25(OH)D Spiegel von 64nmol/l, während die 25(OH)D Werte bei den Patienten in milder Krankheitsphase 49nmol/l und in moderater aktiver Phase 21 nmol/l betragen ($p<0,01$). Bezogen auf die CRP Werte ergaben die Vitamin D Werte für Remission 68 nmol/l, 74nmol/l bei Patienten mit leicht erhöhtem CRP und 35 nmol/l bei Patienten mit moderat erhöhtem CRP ($p<0,05$). Diese Werte sind in Abbildung 11 dargestellt (Jørgensen et al., 2013).

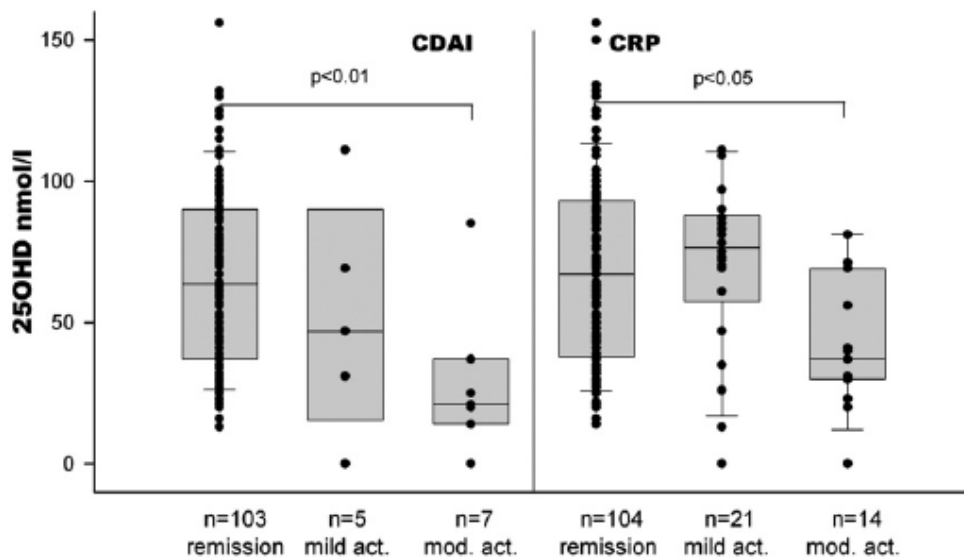


Abbildung 11: 25(OH)D Spiegel in Assoziation mit CDAI-Scores und CRP Werten bei Morbus Crohn Patienten (Grafik aus: Jørgensen et al., 2013)

Abkürzungen: CDAI (Crohn's Disease Activity Index), CRP (C-reaktives Protein)

Beschreibung: Die 25(OH)D Werte und CDAI-Punkte waren am niedrigsten bei Patienten mit moderater Krankheitsaktivität ($p < 0,05$). Patienten mit erhöhten CRP Werten wiesen niedrigere 25(OH)D Werte auf. Dies wurde bei Patienten in moderater aktiver Krankheitsphase entdeckt ($p < 0,05$).

Auch Dumitrescu et al. (2014) bestätigten, dass Morbus Crohn Patienten in moderater bis schwerer Krankheitsphase einen signifikant geringeren 25(OH)D Wert besaßen, als Patienten in Remission oder mit milder Krankheitsaktivität ($p < 0,05$) (Dumitrescu et al., 2014).

Ham et al. (2014) fanden ebenfalls Hinweise, dass Patienten in aktiver Krankheit einen niedrigeren Vitamin D Spiegel besaßen (27 ng/ml), als Patienten in Remission (38 ng/ml) ($p = 0,02$). Die Vitamin D Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Jahreszeit oder Supplementeneinnahme. 8 von 20 Patienten mit aktiver Entzündung hatten nach einer 14-tägigen Infliximab Therapie (TNF- α -Antagonist) 25(OH)D Werte von 40 ng/ml im Vergleich zu 23 ng/ml vor der Therapie ($p < 0,005$). Fünf dieser acht Patienten erlebten einen signifikanten Rückgang der Harvey-Bradshaw-Index (HBI, Beurteilung der Krankheitsaktivität)-Punktezahl ($p < 0,05$) (Abbildung 12). Auch die CRP Werte waren nach der Behandlung mit Infliximab, im Vergleich zu vorher, gesunken ($p = 0,004$) (Ham et al., 2014).

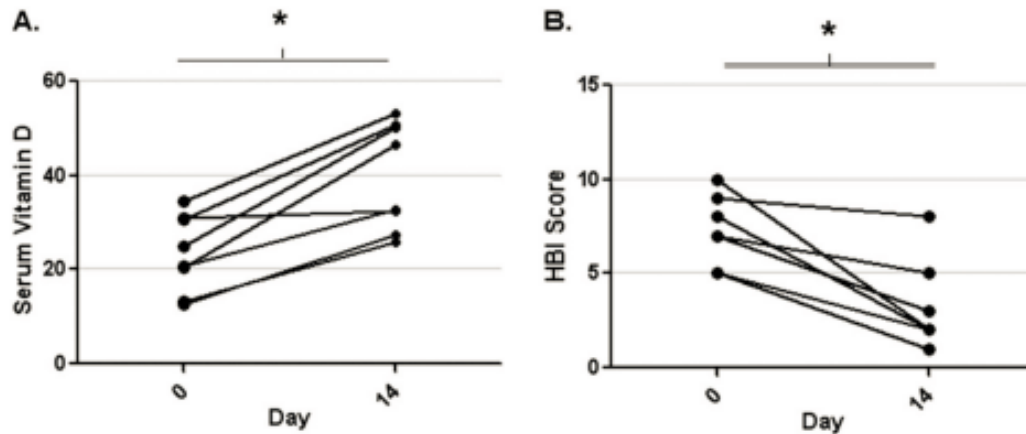


Abbildung 12: (A) Serum Vitamin D Spiegel bei Patienten von Tag 0 bis Tag 14 nach Infliximab (IFX) -Therapie (B) Harvey-Bradshaw Score (HBI) bei Patienten von Tag 0 bis 14 nach IFX-Therapie (* $p < 0,05$) (Grafik aus: Ham et al., 2014)

Beschreibung: (A) Die Serum Vitamin D Werte stiegen von Tag 0 bis Tag 14 unter IFX-Therapie signifikant an ($p < 0,05$). (B) Der HBI Score sank nach einer 14-tägigen IFX-Therapie signifikant ($p < 0,05$).

Die Gen-Expression des VDR und CYP27B1 (1α -Hydroxylase) in monokularen Zellen des peripheren Blutes (PBMC) war höher bei Patienten im aktiven Krankheitsstadium, als bei Patienten mit inaktivem Morbus Crohn ($p = 0,057$ für VDR; $p < 0,001$ für CYP27B1) (Ham et al., 2014). Der Anteil an $CD25^+$ Zellen unter den stimulierten $CD4^+$ Zellen, erhöhte sich in der Gegenwart von Vitamin D bei 50 nM um das Dreifache. Der Anteil an $CD39^+$ Zellen blieb unverändert. Patienten mit aktivem Morbus Crohn zeigten zwar niedrigere Vitamin D Konzentrationen, jedoch auch einen Ausgleich durch eine kompensatorische Zunahme der PMBC, VDR und CYP27B1, um die Vitamin D_3 Produktion zu maximieren (Ham et al., 2014).

In einer weiteren Beobachtungsstudie wurde der Zusammenhang zwischen der VDR-Expression im Dickdarm und der histologischen Krankheitsaktivität von Menschen mit CED überprüft (Abreu-Delgado et al., 2016). Dazu wurden Dickdarmbiopsien (von gesunder und erkrankter Schleimhaut) von CED-Erkrankten und gesunden Teilnehmern entnommen und Serum 25(OH)D gemessen. In der Patientengruppe wurde doppelt so häufig ein Vitamin D Mangel (< 20 ng/ml) festgestellt. Sieben von zehn Patienten und fünf von zehn gesunden Teilnehmern hatten insuffiziente Vitamin D Spiegel. Diese korrelierten jedoch nicht mit der Dickdarmentzündung. In der visuell erkrankten Mukosa von CED-Patienten traten signifikant höhere Entzündungswerte auf, als in der normal auftretenden Schleimhaut bei Patienten ($p < 0,05$) oder bei der Kontrollgruppe ($p < 0,01$). In der normal auftretenden Mukosa wurde eine positive Korrelation zwischen Serum Vitamin D und VDR Expression entdeckt ($p < 0,05$). Eine negative Korrelation wurde zwischen VDR Ex-

pression und Entzündungswerten in der visuell erkrankten Mukosa gefunden ($p < 0,05$) (Abreu-Delgado et al., 2016).

Die Wirkung einer Supplementierung mit Vitamin D₃ wurde in einer prospektiven klinischen Studie von Yang et al. (2013) untersucht. 18 Morbus Crohn Patienten sollten für zwei Wochen 1000 IE Vitamin D₃ täglich einnehmen. War der Vitamin D Status weiterhin unter 40 ng/ml nach den ersten zwei Wochen, sollte so lange alle zwei Wochen die Vitamin D Dosis um 1000 IE erhöht werden, bis eine 25(OH)D Konzentration von mehr als 40 ng/ml oder die maximal Dosis von 5000 IE erreicht wurde. Eine zwei-wöchige Einnahme von 1000 IE Vitamin D₃ täglich war nicht ausreichend, um die 25(OH)D Werte zu verbessern. Bei 14 von 18 Patienten (78%) musste die maximale Dosierung von 5000 IE Vitamin D₃ gegeben werden. Trotz der täglichen 5000 IE Vitamin D Einnahme konnten bei der Hälfte der Teilnehmer keine 25(OH)D Werte über 40 ng/ml erreicht werden. Die PTH und Calcium Werte blieben während der gesamten Studie im Normalbereich. Der CDAI war nach den 24 Wochen bei 67% der Patienten unter 150 (CDAI-Score Reduzierung um durchschnittlich 112 Punkte, $p < 0,0001$). Auch die IBDQ Ergebnisse waren signifikant höher, als zu Beginn der Studie ($p < 0,0004$). ESR, TNF- α , IL-17 und IL-10 wurden durch die Vitamin D Supplementierung nicht verändert (Yang et al., 2013).

4.6. Einfluss von Vitamin D in der Remission von Morbus Crohn

Raftery et al. (2015a) untersuchten in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Pilotstudie den Effekt einer dreimonatigen Vitamin D Supplementierung auf die Krankheitsaktivität, die Lebensqualität, die intestinale Permeabilität und LL-37 (menschliches Cathelicidin) bei Morbus Crohn Patienten in Remission (CDAI < 150). Die Interventionsgruppe (n=13) nahm 2000 IE Vitamin D₃ täglich ein. Die Kontrollgruppe (n=14) bekam ein Placebo, welches aus Magnesiumstearat und mikrokristalliner Zellulose bestand. Nach drei Monaten war die 25(OH)D Konzentration in der Interventionsgruppe (91,6 nmol/l) signifikant höher, als in der Placebogruppe (40,4 nmol/l) ($p < 0,001$). Alle Patienten in der Placebogruppe hatten nach drei Monaten eine Vitamin D Konzentration von weniger als 75 nmol/l. Die LL-37 Konzentration stieg in der Interventionsgruppe ($p = 0,050$) und die Darmpermeabilität wurde aufrechterhalten. Die Teilnehmer, die eine 25(OH)D Konzentration von mehr als 75 nmol/l aufwiesen, hatten signifikant höhere LL-37 Spiegel, QoL-Punkte, niedrigere CRP Werte und einen nicht statistisch signifikante niedrigeren CDAI. In der Placebogruppe stieg die Dünndarmpermeabilität ($p = 0,018$) und die gastro-duodenale Permeabilität ($p = 0,030$) nach drei Monaten. Bezüglich der Krank-

heitsaktivität gab es keine signifikanten Veränderungen in den Gruppen. Es wurde kein klinischer Rückfall während der dreimonatigen Studienperiode dokumentiert (Raftery et al., 2015a).

Eine weitere Studie von Raftery et al. (2015b) ergab, dass 78,8% (98 in Remission, 21 mit aktiver Krankheit) einen 25(OH)D Wert unter 75nmol/L besitzen. Besonders bei den Patienten in Remission ($p=0,022$), konnte ein Zusammenhang zwischen fäkalem Calprotectin (FC, Entzündungsmarker) und 25(OH)D nachgewiesen werden ($p=0,030$). FC war geringer bei Patienten mit 25(OH)D Werten über 75 nmol/l, als bei Patienten mit 25(OH)D Werten unter 25 nmol/l ($p=0,004$). Die FC Konzentration sank signifikant mit steigendem Serum 25(OH)D Spiegel ($p=0,017$). Die 25(OH)D Spiegel waren bei Patienten in Remission signifikant höher als bei Patienten in aktiver Krankheitsphase ($p<0,001$) (Raftery et al., 2015b). Die klinische Remission wurde auch in der Studie von Dias de Castro et al. (2015) mit signifikant höheren (adäquaten) Vitamin D Spiegel assoziiert ($p=0,011$).

Kini et al. (2014) gingen in einer Beobachtungsstudie dem Ziel nach, die Vitamin D Werte in verschiedenen Jahreszeiten in Zusammenhang mit Morbus Crohn Patienten in Remission zu setzen. 70% der 32 Patienten waren im Winter in klinischer Remission (CDAI <150) und 86% im Sommer (CDAI von 103,9 im Winter und CDAI von 90,2 im Sommer ($p=0,0365$)). Es ergab sich jedoch keine Signifikanz zwischen dem CDAI und den 25(OH)D Werten ($p=0,0612$) (Kini et al., 2014).

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Multi-Center Studie von Jørgensen et al. (2010) untersuchte die Wirksamkeit einer Supplementierung mit Vitamin D₃ bei Morbus Crohn Patienten in Remission. 46 Patienten bekamen 1200 IE Vitamin D₃ und 1200 mg Calcium. 48 Patienten erhielten ein Placebo und 1200 mg Calcium. Nach drei Monaten stieg die 25(OH)D Konzentration in der Interventionsgruppe von 69 nmol/l auf 96nmol/l an ($p<0,001$). Der Wert hielt sich nach den drei Monaten bis zum Ende der Studie (12 Monate) konstant. Die Serum 25(OH)D Werte blieben in der Kontrollgruppe unverändert. Die Rückfallrate in der Interventionsgruppe war geringer (13%), als in der Placebogruppe (29%), was jedoch nicht signifikant war ($p=0,06$). Es konnten keine Nebenwirkungen oder Hypercalcämie festgestellt werden (Jørgensen et al., 2010). Frigstad et al. (2016) bestätigten, dass Morbus Crohn Patienten mit 25(OH)D Konzentrationen von weniger als 50 nmol/l doppelt so häufig einen Rückfall erleben, als Patienten mit höheren 25(OH)D Werten (OR: 1.74, 95% CI: 1.02, 2.96). (Frigstad et al., 2016). Neun Patienten, die den höchsten Anstieg der 25(OH)D Konzentration in der Studie von Jørgensen et al.

(2010) nachweisen konnten, sowie neun Patienten der Placebogruppe wurden für eine weitere Studie von Bendix et al. (2015) eingeschlossen. In der randomisierten, placebo-kontrollierten Studie erhielten die neun Patienten der Interventionsgruppe erneut Vitamin D₃ und die neun Patienten der Kontrollgruppe ein Placebo für 26 Wochen. Die Autoren befassten sich mit der Wirkung der Vitamin D₃ Behandlung auf VDR-Expression mithilfe der Durchflusszytometrie. Dies ermöglicht die Erkennung der zytoplasmatischen und nuklearen VDR-Expression. Die Vitamin D Supplementierung hatte keinen Einfluss auf die VDR-Expression in nicht-stimulierten T-Zellen. Die Behandlung mit Vitamin D reduzierte die CD4⁺ T-Zellen VDR-Hochregulierung um 30% als Antwort auf die T-Zellen Rezeptor Stimulierung, im Vergleich zum Placebo (p=0,0027). Somit reduziert Vitamin D, bei Morbus Crohn Patienten, T-Zellen Rezeptor vermittelte VDR-Hochregulierung (Bendix et al., 2015).

4.7. Der Einfluss von Vitamin D auf das Krebsrisiko bei Morbus Crohn

In einer prospektiven Kohortenstudie von Ananthakrishnan et al. (2014) wurden bei etwa 2800 CED-Patienten die Assoziation zwischen Serum 25(OH)D und dem Risiko Krebs zu entwickeln, erforscht. Etwa ein Drittel der Kohorte hatte einen Vitamin D Mangel (<20 ng/ml) und ein ähnlicher Anteil hatte insuffiziente Vitamin D Werte (20 bis 29 ng/ml). Während einer 11-jährigen Follow-Up-Periode erkrankten 196 Patienten (7%) an Krebs und 72 Patienten (3%) entwickelten Metastasen. Die durchschnittliche Zeit zwischen der ersten Krebsdiagnose und der 25(OH)D Messung waren 627 Tage. Der durchschnittliche 25(OH)D Wert bei Patienten, die an Krebs erkrankten, war 5 ng/ml geringer als bei denen, die keinen entwickelten (p<0,0001). 10% der Patienten mit einem Vitamin D Mangel entwickelten Krebs, wobei 5% der Patienten mit normalen Werten ebenfalls an Krebs erkrankten (p<0,001). Diese Aussagen sind in Abbildung 13 ersichtlich. Jede 1 ng/ml Steigung in die Serum 25(OH)D Werte wurde assoziiert mit einer Reduktion des relativem Risikos von nicht-metastasierendem Krebs (OR 0.97, 95% CI 0.95 – 1.00) und Metastasen (OR 0.98, 95% CI 0.96; p<0,05 für beide). Die stärkste inverse Assoziation wurde identifiziert bei kolorektalen Karzinomen (CRC) mit einer 6%igen Reduktion des relativem Risikos für jede 1 ng/ml Steigerung des 25(OH)D Spiegels (OR 0.94, 95% CI 0.91 – 0.97); p=0,01; 41 erkrankte Patienten). Auch für Lungenkrebs wurde eine inverse Assoziation statistisch signifikant belegt (p=0,02; 19 Erkrankte Patienten) (Ananthakrishnan et al., 2014).

Vitamin D stratum	No cancer [N(%)]	Cancer [N(%)]	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) [‡]
≥ 30 ng/mL	1,065 (95%)	52 (5%)	1.0	1.0
20 – 29.9 ng/mL	741 (92%)	66 (8%)	1.82 (1.25 – 2.66)	1.69 (1.15 – 2.51)
< 20 ng/mL	793 (90%)	92 (10%)	2.38 (1.67 – 3.38)	1.82 (1.25 – 2.65)

Abbildung 13: Vitamin D Status und das Krebsrisiko bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (Grafik aus: Ananthakrishnan et al., 2014)

Beschreibung: Je höher der Serum Vitamin D Wert bei CED-Patienten war, desto niedriger war die Anzahl der an Krebs erkrankten Patienten. Der durchschnittliche 25(OH)D Wert bei Patienten, die an Krebs erkrankten, war 5 ng/ml geringer als in denen, die keinen entwickelten ($p < 0,0001$). 10% der Patienten mit einem Vitamin D Mangel entwickelten Krebs, wobei 5% der Patienten mit normalen Werten ebenfalls an Krebs erkrankten ($p < 0,001$).

5. Diskussion

Die Diskussion dient der kritischen Beurteilung der dargestellten Studienergebnisse. Zunächst werden die Qualität und die Limitationen der ausgewählten Studien betrachtet. Daraufhin werden die zuvor dargestellten Ergebnisse diskutiert.

5.1. Qualität und Limitationen in Studien

Der Hauptanteil der ausgewählten Studien sind Beobachtungsstudien, welche der Evidenzklasse III entsprechen. Die verschiedenen Evidenzklassen der evidenzbasierten Medizin sind in Abbildung 14 aufgezeigt. Diese ordnet die klinischen Studiendesigns nach der Höhe der wissenschaftlichen Aussagekraft.

Klasse		Anforderungen an die Studien
I	Ia	Evidenz aufgrund einer systematischen Übersichtsarbeit randomisierter, kontrollierter Studien (ev. mit Metaanalyse)
	Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer hoch qualitativen randomisierten, kontrollierten Studie
II	IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
	IIb	Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III		Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien
IV		Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Abbildung 14: Evidenzklassen der evidenzbasierten Medizin (Grafik aus: Deutsches Netzwerk für evidenzbasierte Medizin, 2007)

Beschreibung: Die klinischen Studiendesigns werden nach der Höhe der wissenschaftlichen Aussagekraft in Evidenzklassen unterteilt. Die höchste Evidenzklasse und die damit höchste wissenschaftliche Aussagekraft ist die Evidenzklasse I (a und b). Darauf folgen Evidenzklassen II (a und b), III und IV.

Durch Beobachtungsstudien konnte ein guter Überblick über die Häufigkeit eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn aufgezeigt werden. Durch die Einbeziehung des CDAI konnten auch in den Beobachtungsstudien wichtige Aussagen über die Verbindung zwischen Vitamin D und der Krankheitsaktivität getroffen werden. Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien (Evidenzklasse Ib) haben eine höhere wissenschaftliche Aussagekraft und werden verwendet, um die Wirkung einer bestimmten Intervention zu untersuchen. Die in den Studienergebnissen aufgeführten randomisierten, kontrollierten Studien wurden jedoch meist bei einer kleinen Anzahl an Studienteilnehmern durchgeführt, wodurch ihre Evidenz begrenzt wird. Sie ermöglichten aber dennoch einen Einblick in mögliche Therapieansätze und präventive Maßnahmen zur Behandlung von Morbus Crohn. Die Größen der Studienpopulationen sind gemischt. Hauptsächlich wiesen die ausgewählten Studien weniger als 100 Teilnehmer auf. Eine relativ kleine Anzahl an Patienten reduziert die Wahrscheinlichkeit, eine statistische Signifikanz zwischen Vitamin D und der zu untersuchenden Outcome-Variable zu finden (Dias de Castro et al., 2015). Die Auswahl von Patienten aus ausschließlich ambulanten oder stationären Settings kann einen potentiellen Selectionbias verursachen (Dias de Castro et al., 2015). Die Studien wurden in Ländern in der ganzen Welt ausgeführt. Dies ist besonders wichtig, um den Vitamin D Spiegel bei Morbus Crohn Patienten in verschiedenen Klimazonen, mit unterschiedlicher Sonneneinstrahlung, zu bewerten. Nur so kann erörtert werden, ob der Vitamin D Spiegel der Patienten von der UV-B Strahlung beeinflusst wird. Metaanalysen (Evidenzklasse Ia), die Studien aus allen Kontinenten einbeziehen, eignen sich zur Bewertung des Einflusses der Klimazonen auf den Vitamin D Status (Sadeghian et al., 2016).

5.2. Einfluss von Vitamin D in der primären Prävention von Morbus Crohn

Obwohl ein Vitamin D Mangel häufig bei Patienten mit neu diagnostiziertem Morbus Crohn auftritt, ist es weiterhin unklar, ob dies eine Konsequenz oder die Ursache von Morbus Crohn ist (Ananthakrishnan et al., 2012). Es wurde lediglich ein signifikanter Trend der Reduktion des Morbus Crohn Risikos bei Vitamin D Supplementierung festgestellt, da nur ein relativ kleiner Anteil Vitamin D supplementierte (Menge größer als die Referenznahrungsaufnahme). Jedoch beeinflusste die Einnahme von Vitamin D Supplementen nur einen geringen Teil des Vitamin D Status. Der meist größte Teil der Serum 25(OH)D Werte entsteht durch die Synthese in der Haut mithilfe von UV-B Strahlen.

Die Stärken der Studie von Ananthakrishnan et al. (2012) sind: die Größe der Studienpopulation, das prospektive Studiendesign und die Long-Term Follow-Up Periode. Eine Limitation war, dass nur hellhäutige Frauen in die Studie aufgenommen wurden. Das Serum 25(OH)D wurde bestimmt, indem die Probanden einen Fragebogen ausfüllten, in welchem Lebensstilfaktoren wie Sonnenlichtexposition, Rasse, BMI, Vitamin D aus der Nahrung und Vitamin D Supplementen erfasst wurden. Ebenso wurde regionale UV-B Strahlungsintensität berücksichtigt. Weiterhin könnte ein Reporting Bias, beim Ausfüllen des Ernährungsprotokolls auftreten. Allerdings gehen die Autoren davon aus, dass dieser Bias selten ist, da die Studienpopulation ein hohes Bildungsniveau und medizinisches Wissen besitzt. Das Alter der Studienteilnehmer war höher, als bei vielen Patienten mit CED. Primärstudien mit jüngeren Teilnehmern seien von essentieller Bedeutung, da sich Morbus Crohn meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr manifestiert. Die Autoren empfehlen Routine-Untersuchungen des Vitamin D Spiegels und eine Vitamin D Supplementierung bei Personen mit hohem Morbus Crohn Erkrankungsrisiko (bei genetischer Prädisposition) (Ananthakrishnan et al. 2012).

Die Gründe für die Ergebnisse von Grunbaum et al. (2013) sind unklar. Die Autoren gehen davon aus, dass die kleine Studienpopulation und die wahrscheinlich nicht so gesunde Kontrolle, die Gründe für ähnliche 25(OH)D Werte bei Patienten und Kontrollen sind. Eine weitere Ursache dafür wäre, dass es mehr dunkelhäutige Personen in der Kontrollgruppe gab, die geringere 25(OH)D Werte aufweisen (Grunbaum et al., 2013).

5.3. Einfluss von Vitamin D bei pädiatrischen Morbus Crohn Patienten

Die Autoren Veit et al. (2014) stellten die Hypothese auf, dass es ein Zusammenhang zwischen niedriger Vitamin D Konzentration und niedriger Albumin Konzentration gibt, sowie eine negative Assoziation zwischen einer Leberentzündung (erhöhte ALT Werte) und den 25(OH)D Werten. Dies konnte durch ihre Forschung jedoch nicht bestätigt werden. Trotzdem ist dies die erste Studie, die Leberentzündungsmarker und Serum Albumin bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf die Vitamin D Konzentration untersuchte. Stattdessen wurden erhöhte ESR Werte mit niedriger 25(OH)D Konzentration assoziiert und es entstand eine neue Hypothese. Diese schlägt vor, dass der Vitamin D Status bei CED-Patienten durch den Grad der Entzündung bestimmt wird. Die intestinale Entzündung führt durch verschiedene Mechanismen, wie beeinträchtigte Absorption und erhöhter Vitamin D Verlust aufgrund der entzündeten Schleimhaut, zur Hypovitaminose D. Daneben spielen die Jahreszeit und die Hautpigmentierung eine wichtige Rolle (Veit et al., 2015; Veit et al.,

2014). Beide Studien von Veit et al. (2014, 2015) fanden nur in einem Center in den nördlichen USA statt. Somit können die Ergebnisse nicht allgemein auf alle Länder und geographischen Breitengrade übertragen werden (Veit et al., 2014).

Die Studie von Middleton et al. (2014) zum Vitamin D Status bei afro-amerikanischen Patienten hat gezeigt, dass dunkelhäutige, weibliche und übergewichtige Kinder und Jugendliche das größte Risiko für Entwicklung einer Hypovitaminose D besitzen. Deshalb sollte gerade diese Population regelmäßige Untersuchungen des 25(OH)D Wertes durchführen. Die Jahreszeit hatte bei afro-amerikanischen Patienten keinen Einfluss auf die Vitamin D Konzentration. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Studie im Süden der USA, bei relativ konstanter Sonneneinstrahlung, durchgeführt wurde. Angesichts der kleinen Anzahl der Studienteilnehmer sind große Multi-Center Studien notwendig, um den Zusammenhang zwischen Rasse, UV-B Strahlung und Vitamin D Status zu überprüfen. Das Paradoxe der Studienergebnisse ist, dass die afro-amerikanischen Patienten zwar geringere 25(OH)D Werte aufwiesen, jedoch dafür eine höhere BMD als hellhäutige Patienten besitzen (Middleton et al., 2014). In der Studie von Szabó et al. (2015) zeigte eine IFX-Therapie keine Veränderung der BMD Werte. Zu Beginn der Studie waren diese Werte, bei 18% der Teilnehmer, niedrig. Da die Knochenmasse während der Kindheit ausgebildet wird, ist eine optimale Therapie notwendig, um die Knochengesundheit zu erhalten oder zu verbessern. Da Vitamin D neben der Rolle im Immunsystem, auch bei der Knochenhomöostase von Bedeutung ist, sollte dieser Wert ebenfalls in der Therapie von Morbus Crohn kontrolliert werden (Szabó et al., 2015). Der Grund für eine geringe Knochenmineraldichte ist nicht nur eine verminderte Calcium- und Vitamin D Zufuhr bzw. Absorption, sondern auch eine (durch Corticosteroide) verstärkte Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen (Stange, 2016, S. 262). Weiterhin wird in der Studie von Prosnitz et al. (2013) vermutet, dass entzündungsfördernde Zytokine (IL-6, TNF- α) den Nebenschilddrüsen Calcium-Sensing Rezeptor hochregulieren, wodurch eine entsprechende PTH-Antwort verhindert wird. Dies kann zu einer Hypocalcämie und einem veränderten Vitamin D Stoffwechsel führen. Um diese Hypothese zu bestätigen sind weitere Untersuchungen erforderlich. Die Studie von Prosnitz et al. (2013) lieferte neue Einblicke in Anomalien des Vitamin D Stoffwechsels bei Morbus Crohn. Die Autoren legten nahe, dass ein 25(OH)D Mangel, beeinträchtigte renale 1- α - Hydroxylierung von 25(OH)D und relativer Hypoparathyreoidismus zum Zeitpunkt der Diagnose bestehen, diese aber im Verlauf der Therapie von Morbus Crohn aufgelöst werden können. Zur Zeit der LTFU- Kontrollen waren die

25(OH)D Werte und die 1,25(OH)₂D Werte bei Morbus Crohn Patienten höher, als bei der Kontrolle. Die Autoren sagen zwar, dass dies nicht durch eine Vitamin D Supplementierung erklärt werden kann, jedoch nahmen Morbus Crohn Patienten besonders nach den ersten 12 Monaten, eine höhere Anzahl an Supplementen zu sich. Die höhere Konzentration von 1,25(OH)₂D entstand aufgrund von höherer Verfügbarkeit von 25(OH)D (für eine intestinale Umwandlung zu 1,25(OH)₂D und der Wiederherstellung der renalen 1 α -Hydroxylase Aktivität). Vitamin D Mangel resultiert normalerweise in sekundärem Hyperparathyreoidismus, dabei wurde Morbus Crohn assoziiert mit relativem Hypoparathyreoidismus (bei Diagnose). Die PTH Werte waren geringer bei suboptimalen 25(OH)D Werten bei Morbus Crohn, welche jedoch beide im Laufe der Erkrankung anstiegen. Die Steigung der PTH Konzentration kann Folge einer höheren Einnahme von Calcium sein, welche aber nicht in der Studie dokumentiert wurde. In die Studie wurden keine Sonnenlichtexposition, Calcium- und Vitamin D Einnahme durch die Nahrung, Serum Calcium Spiegel und Calcium Ausscheidung gemessen (Prosnitz et al., 2013).

Auch Pappa et al. (2014) erklärten die signifikant geringe Aufrechterhaltung von Vitamin D Werten (>30 ng/ml) mit der geringen Bioverfügbarkeit von Vitamin D₂ bei Patienten mit aktivem und inaktivem Morbus Crohn. Selbst 26% der Probanden, die 2000 IE täglich einnahmen, konnten keine Vitamin D Werte größer als 20 ng/ml aufrechterhalten. Hypercalcämie konnte nicht festgestellt werden, jedoch wurde der 1,25(OH)₂D Wert auch nicht gemessen, welcher für calcämische Wirkungen mitverantwortlich ist. Durch die Vitamin D Supplementierung konnte IL-6 und Entzündungsmarker niedrig gehalten werden. IL-6 fördert das Überleben von T-Zellen und hemmt deren Apoptose in der Lamina Propria, was zu einer Entzündungsreaktion führen kann. Es ist möglich, dass Patienten, die höhere Dosen Vitamin D nehmen, höhere Konzentrationen von freiem, nicht an Protein gebundenes Vitamin D, aber auch höhere 25(OH)D Spiegel aufweisen, wodurch unterschiedliche Effekte auf Entzündungsmarker erklärt werden können. Die Autoren empfehlen eine auf dem Körpergewicht basierende Vitamin D Supplementierung. Ebenfalls sollten weitere große Studien durchgeführt werden, um eine spezifische Vitamin D Dosis zu finden, die den Vitamin D Spiegel das ganze Jahr lang bei Kindern und Jugendlichen aufrechterhält. Dafür sollten auch Knochengesundheit, Muskelstärke und Entzündungsmarker kontrolliert werden (Pappa et al., 2014).

5.4. Risikofaktoren eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn

Limketkai et al. (2015) konnten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen Vitamin D, UV-Strahlung und Krankheitsaktivität signifikant belegen. Um die UV-B Einstrahlung genau zu erfassen, wurden regionaler und zeitlicher Abstand von der Sonne zur Erde, der Solar-Zenit-Winkel, Ozon, Wolkendecke, Breitengrad, saisonale und wetterbedingte Variationen eingeschlossen (Limketkai et al., 2015). Die Studien, bei denen keine signifikante Korrelation zwischen der Sonneneinstrahlung und dem Vitamin D Mangel festgestellt wurden, nahmen in ihrer Studie nur den geografischen Breitengrad auf, um die UV Exposition zu erfassen (Rebouças et al., 2016). Der geografische Breitengrad ist jedoch ein kaum spezifischer Indikator für die UV Exposition, da saisonale Unterschiede die Sonnenexposition stark verändern können. Außerdem konnte in der Studie von Limketkai et al. (2015) die Schwere der Erkrankung analysiert werden, während Rebouças et al. (2016) lediglich die Prävalenz der Hypovitaminose bei Morbus Crohn untersuchten. Ebenfalls konnten Limketkai et al. (2015) belegen, dass wenig Sonnenlichteinstrahlung auch bei gesunden Menschen mit häufigeren Krankenhausaufenthalten verbunden ist. Dabei ist jedoch unklar, ob die verlängerten Krankenhausaufenthalte bei CED-Patienten nun aufgrund der Schwere der Krankheit erfolgten oder der Grund von allgemeiner geringer UV Exposition ist. Limitationen in der Studie von Limketkai et al. (2015) waren, dass der Zigarettenkonsum, Medikamenteneinnahme, Hautfarbe und die Wiederaufnahme in anderen Krankenhäusern nicht berücksichtigt wurden. Diese könnten potentielle Confounder gewesen sein (Limketkai et al., 2015). De Bruyn et al. (2014) stellten ebenso fest, dass die 25(OH)D Werte hauptsächlich durch die UV Exposition beeinflusst werden (z.B. Solarium, Sonnenschutz, keinen Urlaub in einem sonnigem Land, nicht-europäische Ethnizität, UV-B Strahlung), aber auch durch einen erhöhten BMI. Personen mit dunkler Hautfarbe absorbieren mehr UV-B Strahlen im Melanin ihrer Haut als Personen mit heller Haut, was ein Grund dafür sein kann, dass dunkelhäutige Probanden niedrigere Vitamin D Spiegel aufwiesen. Auch das Benutzen eines Sonnenschutzes reduziert die UV Absorption in der Haut, wodurch die Vitamin D Produktion in der Haut vermindert wird. Patienten, die Azathioprin einnehmen, müssen die direkte UV Einstrahlung meiden, damit potentielle phototoxische Hautreaktionen vermieden werden. Auch sollten die karzinogene Wirkungen und Hautalterungseffekte einer häufigen bis hin zu ständigen UV Exposition berücksichtigt werden. Ein erhöhter BMI führt zu einer niedrigeren Vitamin D Konzentration, da Vitamin D fettlöslich ist und im Fettgewebe gespeichert wird. Durch die Speicherung des Vitamin D im Fettgewebe

kommt es zu einer sinkenden Bioverfügbarkeit von Vitamin D₃ bei adipösen Patienten (de Bruyn et al., 2014)

Nur Jørgensen et al., (2013) konnte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen 25(OH)D und dem täglichen Rauchen feststellen. Dies könnte daran liegen, dass in der Studie von Jørgensen et al. (2013) insgesamt 63 Raucher (38%) als Probanden aufgenommen wurden, während bei Frigstad et al. (2016) nur 34 Raucher (15%) registriert wurden.

5.5. Prävalenz eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn

Eine genaue Interpretation der Prävalenz eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn ist schwer zu treffen, da die Daten abhängig sind von dem Studiendesign, den teilnehmenden Probanden, der geografischen Lage, der Jahreszeit und der Bewertung der Serum 25(OH)D Konzentration. Der Vitamin D Mangel stellt jedoch trotz allem ein weltweites Problem bei Morbus Crohn Patienten dar. Die dargestellten Ergebnisse heben hervor, dass ein Vitamin D Mangel häufig bei Patienten mit Morbus Crohn auftritt und selbst in den Sommermonaten der Mangel nicht behoben werden kann (Suibhne et al., 2012). Es gibt einen Unterschied zwischen den Vitamin D Werten im Sommer und im Winter, da die Produktion von Vitamin D₃ stark von der Sonnenlichtexposition abhängig ist. Nur ein kleiner Teil des Vitamin D wird durch die Nahrung aufgenommen (Hlavaty et al., 2014). Man kann davon ausgehen, dass niedrige 25(OH)D Werte im Sommer aufgrund von geringer Sonnenlichtexposition entstehen. Es wird vermutet, dass die Menschen hauptsächlich in Innenräumen tätig sind und nicht genügend Zeit draußen in der Sonne verbringen. Zusätzlich werden Sonnenschutzmittel verwendet, die das UV Licht blockieren, sodass weniger 25(OH)D in der Haut gebildet werden kann. Ebenso spielt die geografische Lage eine Rolle (siehe 5.4). Patienten in aktiver Krankheitsphase tendierten dazu, sich weniger Sonnenlicht auszusetzen und nahmen weniger 25(OH)D aus der Nahrung auf (Kini et al., 2014). Obwohl die Dosis der Supplemente im Winter anstieg, blieb ein Vitamin D Mangel nicht aus. Dies könnte daran liegen, dass die Patienten oft ein Multivitamin Präparat einnehmen, welches eine relativ kleine Menge Vitamin D enthält (200-400 IE) (Suibhne et al., 2012). Jørgensen et al. (2010) dokumentierten, dass höhere Dosen von mindestens 1200 IE täglich eingenommen werden müssen, um höhere 25(OH)D Werte zu erreichen (Jørgensen et al., 2010). Da viele Patienten bereits Supplemente einnehmen, wäre eine Erhöhung der Dosis eine einfache Möglichkeit, die Prävalenz und die Inzidenz eines Vitamin D Mangels zu senken (Suibhne et al., 2012). Angesichts der hohen Prävalenzzahlen des Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn Patienten ist es notwendig eine erhöhte Aufmerksamkeit für regelmäßige

Vitamin D Untersuchungen und angemessene Supplementierungen von Vitamin D zu schaffen (Dias de Castro et al., 2015).

5.6. Einfluss von Vitamin D auf die Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn

Obwohl die Ergebnisse zeigen, dass es eine steigende Prävalenz des Vitamin D Mangels bei CED-Patienten gibt, ist es weiterhin unklar, ob die niedrigen Vitamin D Werte die Folge der Entzündung im Darm ist oder ob CED die Konsequenz einer Immunstörung ist, die durch einen Vitamin D Mangel induziert wird (Dumitrescu et al., 2014). Die Assoziation zwischen der krankheitsbezogenen Lebensqualität und einem Vitamin D Mangel kann unterschiedliche Gründe haben. Entweder ist der Vitamin D Mangel das Ergebnis einer niedrigeren HRQoL oder die höhere Krankheitsaktivität resultiert in einem Vitamin D Mangel, in dem die intestinale Permeabilität erhöht ist und/oder Lebensstilfaktoren die Vitamin D Produktion beeinträchtigen. Patienten mit einer Vitamin D Konzentration von 50 bis 60 ng/ml zeigten die höchste gesundheitsbezogene Lebensqualität. Um diesen Wert zu erreichen, reichen die zurzeit empfohlenen Dosen des IOM von 600 bis 800 IE nicht aus (Hlavaty et al., 2014).

Yang et al. (2013) fanden nicht nur heraus, dass eine Vitamin D Supplementierung zur Erhöhung des Vitamin D Spiegels führt, sondern auch zur Senkung der CDAI-Punkte (<150 = Remission) und somit zum Erreichen einer Remission und zur Verbesserung der Lebensqualität. Obwohl die Anzahl der Teilnehmer gering war und es keine Placebogruppe gab, wurde eine starke Wirkung der Vitamin D Supplementierung auf die Symptome bei Morbus Crohn entdeckt. Es ist wahrscheinlich, dass die gestiegenen Vitamin D Werte durch die Supplementierung, zwischen der 12. und 24. Woche, die CDAI Werte senken, die Absorption von Vitamin D verbessern und zu einem gesünderen Darm beitragen. Es ist jedoch unklar, inwiefern Vitamin D die CDAI-Punkte verbessert, da die Vitamin D Supplementierung keinen Einfluss auf CRP, ESR, TNF- α und IL-17 hatte (Werte blieben konstant). Dies sollte in weiteren Studien untersucht werden. Es wurde keine Toxizität von Vitamin D entdeckt. Calcium und PTH wurden durch die Vitamin D Supplementierung nicht verändert. Ebenso wurden keine Nebenwirkungen festgestellt und die Dosis musste bei keinem Patienten verringert werden. Obwohl höhere Dosen der 25(OH)D Supplementierung keine Nebenwirkungen verursachen, gibt es derzeit keine Evidenz für Vorteile von sehr hohen Vitamin D Konzentrationen. Laut den Autoren ist eine Dosis von 5000 IE täglich tolerant und sicher und kann bei Patienten mit milder bis moderater Krankheit eingesetzt werden. Der Vitamin D Status sollte alle drei Monate kontrolliert und angepasst wer-

den. Die Aufnahme von anderen immun-modulierenden Nährstoffen (Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, Zink, Eisen und Selen) hat sich während der Intervention nicht verändert (Yang et al., 2013).

Die widersprüchlichen Aussagen bezüglich der Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und dem Vitamin D Status in Studien können aufgrund von unterschiedlichen Studienpopulationen (Größe, Hautfarbe, BMI), genetische Suszeptibilitäten, Krankheitsdauer, Ernährungsgewohnheiten und den verschiedenen Punktesystemen (HBI, CDAI, HRQoL, IBDQ), welche die Krankheitsaktivität beurteilen, entstanden sein. Diese Faktoren können den Vitamin D Spiegel zu einem Zeitpunkt in einer Querschnittsstudie beeinflussen (Vossoughinia et al., 2013). Jørgensen et al. (2013) beobachteten, dass die CDAI und die CPR Werte bei Patienten, die Supplemente einnahmen, geringer waren, als bei Patienten, die kein Vitamin D supplementierten. Dies könnte daran liegen, dass gerade die Patienten, die Vitamin D supplementierten eine hohe Compliance in der medizinischen Therapie zeigten. Die klinische Aktivität könnte, aufgrund von normalen CRP Werten, falsch als Remission klassifiziert worden sein. Dies kann zum Teil erklären, warum es keinen fallenden Trend bezüglich der CRP Werte gab. Die Autoren geben auch an, dass Rauchen ein prädisponierender Faktor in der Steigung der Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn sein kann. Sonnenlichtexposition und Ernährungsgewohnheiten wurden nicht in die Studie mit aufgenommen. Die Autoren gehen aber davon aus, dass dies nur einen geringen Bias darstellt, da es in Dänemark keine Lebensmittel gibt, die mit Vitamin D angereichert werden und meist eine kurze UV-B Strahlenexposition ausreicht, um Vitamin D zu bilden (Jørgensen et al., 2013).

Ham et al. (2014) untersuchten zusätzlich die Funktion der Infliximab Therapie auf den Vitamin D Status. Durch die Infliximab Therapie kann die Schleimhautentzündung abklingen und die Absorption von Nährstoffen verbessert werden, sodass auch Vitamin D in höheren Mengen aufgenommen werden kann. So kann nicht nur die Vitamin D Konzentration steigen, sondern die Krankheitsaktivität wird ebenfalls reduziert. Dieses Ergebnis könnte darauf hinweisen, dass der Vitamin D Mangel bei Morbus Crohn Patienten aufgrund der Krankheitsaktivität auftritt, und nicht umgekehrt. Bei aktivem Morbus Crohn sind TNF- α , IFN- γ und IL-1 erhöht, welches die CYP27B1 Expression von Monozyten im entzündlichen Milieu induziert. Die Anwesenheit dieses Enzyms erlaubt die Umwandlung von 25(OH)D zu 1,25(OH) $_2$ D und die Aktivierung von VDR, um lokale immunoregulatorische Effekte hervorzurufen. Die CD4 $^+$ T-Zellen (überwiegend CD25 $^+$ -Zellen) traten vermehrt

in der Gegenwart von erhöhten Vitamin D Werten auf. $CD4^+CD25^+$ T-Zellen haben suppressive funktionelle Eigenschaften auf $CD25^-$ T-Zellen. Vitamin D erhöht die Proliferation von $CD4^+CD25^+$ T-Zellen und allgemein $CD4^+$ T-Zellen. Patienten in aktiver Krankheitsphase hatten geringere Vitamin D Spiegel. Dies wurde ausgeglichen durch eine kompensatorische Zunahme der PBMC, des VDR und CYP27B1, um die Produktion von Vitamin D_3 zu maximieren. Vitamin D Werte sollten nicht isoliert betrachtet werden, sondern immer im Kontext mit der Krankheitsaktivität (Ham et al., 2014).

Die Studie von Abreu-Delgado et al. (2016) fand in Puerto Rico statt. Trotz des sonnigen, warmen Wetters, wurde eine Vitamin D Insuffizienz in beiden Kohorten festgestellt. Umweltfaktoren und genetische Polymorphismen beeinflussen den Vitamin D Stoffwechsel. Obwohl $1,25(OH)_2D$ die VDR Expression reguliert, ist der Mechanismus zur Regulierung der Kolon VDR Expression in Bezug auf Vitamin D weiterhin unklar. Eine verringerte Kolon VDR Expression wurde mit höheren histologischen Entzündungswerten assoziiert, welche die Krankheitsaktivität in der erkrankten Schleimhaut widerspiegelte. Es wurde keine Assoziation zwischen den Vitamin D Werten und der VDR Expression in der erkrankten Schleimhaut gefunden. Gründe hierfür wären zum Beispiel, dass die Kolon VDR Expression durch eine positive Rückkopplung reguliert wird oder der Krankheitsprozess das Vitamin D – VDR System in erkrankten Gegenden im Kolon stört. Die Studie hat einige Limitationen: Die Studienpopulation war klein und die Kontrollgruppe war älter, als die CED Gruppe (Abreu-Delgado et al., 2016).

Ananthakrishnan et al. (2013) erläuterten, dass der Vitamin D Statuts kein Marker der Krankheitsaktivität ist, sondern ein biologisch relevanter Parameter. Die Ergebnisse zeigten, dass ein Vitamin D Spiegel über 30 ng/ml mit einem reduzierten Risiko für (Morbus Crohn bezogene) Operationen einhergeht. Obwohl die Studie eine große Studienpopulation beinhaltete, gab es trotzdem Limitationen. Bei manchen Patienten waren keine $25(OH)D$ Werte verfügbar oder es gab nur eine einzige Messung des $25(OH)D$ Spiegels. Die Patienten, die $25(OH)D$ Werte aufwiesen, waren meist stärker erkrankt als andere. Vitamin D aus der Nahrung und aus Supplementen, Sonnenlichtexposition und körperliche Aktivität wurden nicht erfasst (Ananthakrishnan et al., 2013).

5.7. Einfluss von Vitamin D auf die Remission bei Morbus Crohn

Die Ergebnisse der Studie von Raftery et al. (2015a) sind die vorläufig ersten klinischen Daten, die darauf hindeuten, dass Vitamin D die intestinale Permeabilität (IP) bei Morbus

Crohn Patienten in Remission aufrechterhalten kann. In der Placebogruppe zeigte sich, dass die IP signifikant während der Studie anstieg. In der Interventionsgruppe blieb die IP stabil. Diese verbesserte sich allerdings nicht nach den drei Monaten Vitamin D Therapie. Dies könnte daran liegen, dass die Population der Pilotstudie relativ klein war. Vielleicht hat Vitamin D auch eine herausragende Rolle bei der Aufrechterhaltung der IP. Höhere Vitamin D Werte wiesen auf höhere LL-37 (menschliches Cathelicidin) Konzentrationen hin. Dieses Peptid kann Wundheilung in intestinalen Epithel-Zellen hervorrufen und reduziert die Entzündung in experimenteller Colitis. Die Autoren gehen davon aus, dass ein Vitamin D Spiegel von 100 bis 175 nmol/l erreicht werden muss, damit positive Wirkungen auf das Immunsystem eintreten. Die nicht-signifikante Reduktion des CDAI könnte Grund einer nicht individuell eingestellten Vitamin D Supplementierung sein. Der CDAI ist ein Index zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei Morbus Crohn. Da erst ab 75 nmol/l 25(OH)D Konzentration eine Reduktion von Entzündungsmarkern auftrat, wird vermutet, dass ein Schwellenwert von 75 nmol/l Vitamin D Konzentration im Serum erreicht werden muss, damit immunmodulierende und antientzündliche Wirkungen entstehen (Raftery et al., 2015a). Auch wurde ein signifikant niedriger Wert des FC entdeckt, sobald die 25(OH)D Werte über 75 nmol/l stiegen. Die intestinale Entzündung war dreimal höher bei Patienten mit schwerem Vitamin D Mangel, als bei Patienten mit 25(OH)D Werten von über 75 nmol/l (Raftery et al., 2015b). Auch Jørgensen et al. (2010) stellten in ihrer Studie fest, dass der Schwellenwert über 80 nmol/l Vitamin D liegen sollte, um mögliche Immuneffekte zu erzielen. Ebenso sollen 25(OH)D Werte zwischen 75 und 80 nmol/l eine anti-karzinogene Wirkung aufzeigen und die Knochengesundheit verbessern (Suibhne et al., 2012). Trotzdem ist die Rolle von Vitamin D bei Morbus Crohn weiterhin unklar und wirft einige Fragen auf: Sind niedrige Vitamin D Werte Ursache für eine erhöhte Krankheitsaktivität oder das Resultat bzw. die Konsequenz der Schwere der Krankheit. Obwohl eine Assoziation zwischen einem Vitamin D Mangel und der Krankheitsaktivität bei Tieren festgestellt wurde, konnte in der Studie von Raftery et al. (2015b) kein Zusammenhang gefunden werden. Da diese Studie nur eine Querschnittsstudie war, sollten weitere randomisierte, kontrollierte Studien durchgeführt werden (Raftery et al., 2015b). Die Diskrepanz zwischen der erwarteten und der tatsächlichen Rückfallrate (weniger Rückfall als erwartet) erklären Jørgensen et al. (2010) mit der Verbesserung der medizinischen Behandlung. Die Verwendung von Azathioprin wurde im letzten Jahrzehnt verstärkt eingesetzt, um die Remission bei Morbus Crohn zu halten. Die Einnahme von Vitamin D könnte die Notwendigkeit einer Einnahme von Remissions-induzierenden Medikamenten reduzieren. Die

kleine Anzahl an Studienteilnehmern könnte eine Ursache für die nicht signifikanten Ergebnisse sein (13% Rückfall in Interventionsgruppe, 29% in Kontrollgruppe) (Jørgensen et al., 2010).

Bendix et al. (2015) vermuteten, dass eine längere Vitamin D Einnahme die Entzündungsreaktion von T-Zellen moduliert, was dazu führt, dass die T-Zellenantwort geringer wird und die VDR-Hochregulierung abnimmt. Dadurch können antientzündliche Wirkungen und eine Reduktion der Rückfallrate erzielt werden. Die VDR-Expression in nicht-stimulierenden T-Zellen wurde nicht durch die Vitamin D Therapie beeinflusst, da VDR nur sehr gering in diesen Zellen präsent war. Die Studie zeigte, dass die primären modulierenden Wirkungen auf CD4⁺ T-Zellen der Vitamin D Supplementierung durch die sinkende Hochregulierung des VDR nach T-Zellaktivierung, erfolgt (Bendix et al., 2015).

5.8. Einfluss von Vitamin D auf das Krebsrisiko bei Morbus Crohn

Da ein geringer Vitamin D Spiegel bereits mit einer erhöhten Krankheitsaktivität, sowie einem erhöhten Risiko für Krankenhausaufenthalte und Operationen assoziiert war, untersuchte die Kohortenstudie von Ananthakrishnan et al (2014), das Krebsrisiko bei Morbus Crohn Patienten und bestätigte, dass eine Steigung der Serum 25(OH)D Werte mit einer Reduktion des Krebsrisikos vergesellschaftet ist. Diese Studie lieferte weitere Evidenz dafür, dass eine Einbindung von Routinemessungen der 25(OH)D Konzentration mit Anpassung der Vitamin D Supplementierung in der Behandlung von Morbus Crohn Patienten langfristige Komplikationen verhindern kann. Die antikanzerogene Wirkung von Vitamin D beruht darauf, dass die Produktion von 1,25(OH)₂D die unkontrollierte Zellteilung von Krebszellen hemmt durch Vorgänge, in dem cyclinabhängige Kinase (CDK) Inhibitoren, Wnt/β-Catenin, die mitogen-aktivierte Protein (MAP) Kinase und Nuklear-κB3 involviert sind. 1,25(OH)₂D hemmt die Signalisierung über den Wnt/β-Catenin Signalweg. Des Weiteren fördert 1,25(OH)₂D proapoptotische Mechanismen und die Induktion von Autophagie, welches zum Tod der Krebszelle führt (Ananthakrishnan et al., 2014). Außerdem wird genannt, dass Vitamin D die Differenzierung von Darmkrebszellen durch Induktion der Adhäsionsproteine (z.B. E-Cadherin) verbessert. Diese Grundlage bezieht sich sowohl auf sporadisch auftretendem kolorektalem Karzinom (CRC) als auch auf Colitis-assoziiertem CRC. Es gibt wenig biologische Daten zur Assoziation zwischen Vitamin D und Lungenkrebs. Jedoch kann dies mit dem Konsum von Zigaretten in Verbindung stehen. Das Rauchen allein zeigt keine konsistente Assoziation mit Vitamin D. Die Studie war die erste, die Serum 25(OH)D mit einem Krebsrisiko (besonders CRC) bei einer CED-Kohorte unter-

suchte. Die Reduktion des CRC-Risikos kann durch eine Vitamin D Supplementierung erreicht werden. Diese Ergebnisse sollten jedoch noch durch Studien mit langen Follow-Up Untersuchungen bestätigt werden. Eine Limitation dieser Studie ist, dass die CED-Kohorte aus zwei Zentren rekrutiert wurde. Aufgrund einer höheren Krankheitsaktivität von CED könnte eine mögliche Verzerrung stattgefunden haben. Zudem wurden der BMI und der Zigarettenkonsum nicht dokumentiert, welches beides Risikofaktoren für Malignität und Darmkrebs darstellen können. Weiterhin wurde die Medikamenteneinnahme nicht registriert, obwohl Aspirin und nicht-steriodale Entzündungshemmer inverse Assoziationen mit der Entwicklung von CRC aufweisen. Allerdings ist eine längere Einnahme dieser Medikamente selten, da CED in Schüben verläuft und Phasen der Remission eintreten. Auf die langfristige Einnahme von Mesalazin, als Prophylaxe, wurde nicht eingegangen. Die Krankheitsaktivität wurde ebenfalls nicht erfasst und kann ein Confounder dieser Studie sein (Ananthakrishnan et al., 2014).

In einem Review von Lu et al. (2012) wurde darauf hingewiesen, dass CRC eine hohe Mortalität mit sich bringt und etwa 20% der CED-bezogenen Mortalität ausmacht. Auch hier hat die UV-B Strahlung eine inverse Korrelation mit dem Risiko von CRC (Thorne & Campbell 2008 nach Lu et al., 2012). Die Mortalität soll in Nord-Ost Staaten dreimal höher sein als in sonnigen, südlichen Staaten der USA (Slattery et al., 2004 nach Lu et al., 2012). Patienten mit einem Vitamin D Spiegel von 33 ng/ml oder mehr hatten ein halb so hohes Risiko an CRC zu erkranken, als Patienten mit Vitamin D Konzentration von 12 ng/ml oder weniger (Manson et al., 2011 nach Lu et al., 2012).

6. Fazit und Handlungsempfehlungen

Das Ziel der Verbesserung der Vitamin D Konzentration bei Patienten mit Morbus Crohn ist, die Krankheitsaktivität und das Krebsrisiko (insbesondere CRC) zu reduzieren und die Lebensqualität zu erhöhen. Im Folgenden werden Handlungsempfehlungen für die Bereiche Vitamin D Supplementierung, Ernährung, UV-B Exposition und Lebensstilfaktoren ausgesprochen. Der optimale Zielwert des Serum Vitamin D Spiegels wird unterschiedlich aufgefasst. Das Institute of Medicine (IOM) hat einen allgemeinen Wert von über 20 ng/ml (50 nmol/l) festgelegt, welcher jedoch nur für gesunde Menschen gilt (Ross et al., 2011). Raftery et al. (2015b) legen den Zielwert bei Morbus Crohn Patienten bei 75 nmol/l fest, während Jørgensen et al. (2010) den optimalen Wert bei 80 nmol/l ansetzen. Die maximale Unterdrückung von PTH und die optimale Calcium Absorption können nur ermöglicht

werden, wenn Serum 25(OH)D Werte über 32 ng/ml (80 nmol/l) steigen (Pappa et al., 2014). Die höchste gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden bei einem 25(OH)D Wert von 50 ng/ml (>100 nmol/l) gezeigt (Hlavaty et al., 2014). Zusammenfassend sollten Patienten einen 25(OH)D Wert zwischen 75 und 100 nmol/l anstreben, damit antikanzerogene, immunmodulierende und antientzündliche Wirkungen eintreten können (Suibhne et al., 2012, Raftery et al., 2015a; Raftery et al., 2015b; Jørgensen et al., 2010; Garg et al., 2012).

6.1. Vitamin D Supplementierung

Die S3-Leitlinie für Morbus Crohn empfiehlt bei einem schweren und langjährigen Verlauf eine Untersuchung auf 25(OH)D (Preiß et al., 2014). Laut den aktuellen Studien ist jedoch eine Messung des 25(OH)D Spiegels schon zu Beginn der Erkrankung ratsam (Prosnitz et al., 2013). Bei allen Patienten mit Morbus Crohn, die Glucocorticoide oder Immunsuppressiva einnehmen, eine Resektion und/oder einen akuten Schub des terminalen Ileums haben oder eine Malnutrition aufweisen, soll die 25(OH)D Konzentration gemessen werden. Der Vitamin D Spiegel ist besonders dann niedrig, wenn das terminale Ileum reseziert wurde oder entzündlich verändert ist. Weitere Risikogruppen sind Patienten mit erhöhter Krankheitsaktivität. Der Vitamin D Status kann durch eine Vitamin D Supplementierung verbessert werden (Preiß et al., 2014). Eine Supplementierung von mindestens 1500 bis 2000 IE pro Tag ist erforderlich, um den Vitamin D Spiegel auf 75 nmol/l (30 ng/ml) zu erhöhen. Patienten, die Glucocorticoide einnehmen, sollten zwei bis dreimal mehr Vitamin D zu sich nehmen als gesunde Menschen, um den Bedarf von Vitamin D im Körper zu decken (Holick et al., 2011). Erwachsene sollten bei einer Einnahme von Glucocorticoide, Mesalazin oder Azathioprin 3000 bis 6000 IE täglich einnehmen, da Vitamin D die antientzündliche Wirkung der Glucocorticoide unterstützen kann (Gröber & Holick, 2012, S 251). Die S3-Leitlinie empfiehlt 600 bis 1000 IE pro Tag bei pädiatrischen Patienten und 1500 bis 2000 IE täglich ab dem 18. Lebensjahr (Preiß et al., 2014). Jørgensen et al. (2010) konnten ein vermindertes Rezidivrisiko durch 1200 IE Vitamin D täglich feststellen. Auch die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin empfiehlt eine orale Vitamin D Zufuhr von 800 bis 2000 IE/Tag bei Kindern und Jugendlichen und 800 bis 1200 IE/Tag bei erwachsenen Patienten (Stange, 2016, S.262). Dagegen erläutern Yang et al. (2013), dass eine Supplementierung von 5000 IE notwendig ist, um 40 ng/ml 25(OH)D zu erreichen. Für die Primärprävention werden 800 IE täglich als erfolgreiche Reduzierung des Morbus Crohn Risikos empfohlen (Ananthakrishnan et al., 2012). Die Supplementierung sollte jedoch individuell sein und an das Körpergewicht des Patienten angepasst werden, da Vitamin D im

Körperfett gespeichert wird (Pappa et al., 2014, Raftery et al, 2015a). Pappa et al. (2014) fanden heraus, dass selbst eine durchschnittliche Supplementierung von 1645 IE täglich bei 26% der Patienten nicht ausreichte, um eine 25(OH)D Konzentration von über 20 ng/ml zu erreichen. Der Vitamin D Status sollte nicht isoliert bewertet werden, sondern auch in Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität gebracht werden. Auch Patienten in Remission sollten die Vitamin D Konzentration regelmäßig messen lassen (Ham et al., 2014). Es wird eine dreimonatige Serum Vitamin D Kontrolle empfohlen (Yang et al., 2013). Garg et al. (2012) stellten in ihrem Review ein Algorithmus für die Vitamin D Supplementierung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen auf. Es soll jedoch auch beachtet werden, dass es individuelle Unterschiede gibt und dies nur eine allgemeine Aussage ist. Der 25(OH)D Zielwert (Target) basiert auf der jetzigen Datenlage und kann sich durch den Fund von weiterer klinischer Evidenz verändern (Garg et al., 2012). Die empfohlene Vitamin D Supplementierung zum Erreichen des Zielwertes bei Morbus Crohn ist in Abbildung 15 dargestellt.

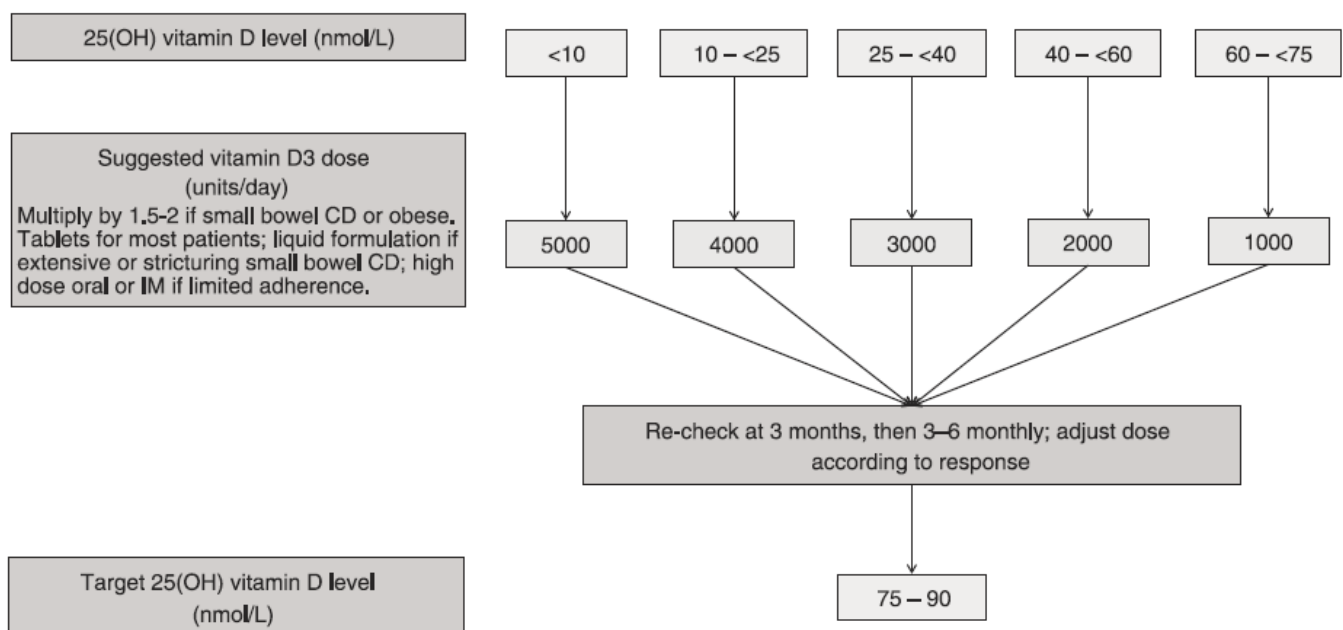


Abbildung 15: Empfohlene Vitamin D Supplementierung bei Morbus Crohn zum Erreichen des Zielwertes (Grafik aus: Garg et al., 2012)

Beschreibung: Je niedriger die Serum 25(OH)D Konzentration bei Morbus Crohn Patienten ist, desto höher soll die empfohlene Supplementierungsdosis sein. Diese Dosis soll bei übergewichtigen Patienten oder Patienten mit einem Kurzdarmsyndrom auf das 1,5 bis 2-fache erhöht werden. Nach der dreimonatigen Supplementeneinnahme soll die Serum 25(OH)D Konzentration überprüft und die Dosis der Vitamin D Supplemente gegebenenfalls angepasst werden, damit der Zielwert von 75 bis 90 nmol/l 25(OH)D erreicht werden kann.

6.2. UV-B Strahlen Exposition

Die einfachste und kostengünstigste Möglichkeit, den Vitamin D Spiegel zu erhöhen, ist durch die Produktion von Vitamin D₃ in der Haut mithilfe von UV-B Strahlen (Basson, 2014). Der Aufenthalt in der Sonne zur Deckung des Vitamin D Bedarfs ist abhängig von der Jahres- und Tageszeit, den Wetterbedingungen, dem geografischen Breitengrad, der Kleidung, der Aufenthaltsdauer im Freien, dem Verwenden von Sonnenschutzmitteln und der Hautpigmentierung (DGE, BfR und MRI, 2012; Gröber & Holick, 2012, S.117). Ein fünf- bis zehnminütiger Aufenthalt in der Sonne im Juni zwischen 11 und 15 Uhr auf dem 48. Breitengrad führt zur Produktion von etwa 3000 bis 5000 IE Vitamin D (Gröber & Holick, 2012, S.117). Ausreichende Mengen von Vitamin D₃ können in 5 bis 30 Minuten (je nach Jahreszeit) durch Sonneneinstrahlung auf die Haut gebildet werden. Hierbei sollten zweimal pro Woche (auch an bewölkten Tagen) Gesicht, Arme, Beine oder Rücken der Sonne ausgesetzt werden. Allerdings muss die Sonnenexposition bei Menschen mit dunkler Haut um das 5 bis 16-fache erhöht werden, da der hohe Melaningehalt in der Haut die UV Permeation reduziert (Basson, 2014). Die Tabelle 4 zeigt die Dauer der Sonnenbestrahlung zur Vitamin D Produktion bei einem Breitengrad von 50 bis 75 N°. In Deutschland (Breitengrad 47 bis 55 N°) kann nur im Sommer (April bis September) über die Sonnenexposition ein optimaler Vitamin D Spiegel erreicht werden (DGE, BfR und MRI, 2012).

	Dauer der Sonnenlichtbestrahlung bei Hauttyp I/II (helle Hautfarbe)	Dauer der Sonnenlichtbestrahlung bei Hauttyp III (mittlere Hautfarbe)
März bis Mai	10 bis 20 Minuten	15 bis 25 Minuten
Juni bis August	5 bis 10 Minuten	10 bis 15 Minuten
September bis Oktober	10 bis 20 Minuten	15 bis 25 Minuten

Tabelle 4: Dauer der zur körpereigenen Vitamin D Bildung empfohlenen Sonnenlichtbestrahlung bei verschiedenen Hauttypen in Abhängigkeit von der Jahreszeit (Grafik aus: DGE, BfR und MRI, 2012)

Das Gesicht macht 9% der Körperoberfläche aus und sollte mit einem Sonnenschutzmittel eingecremt werden, da es der meisten UV-B Strahlen ausgesetzt ist. Das Sonnenbaden sollte nie zu einem Sonnenbrand führen. Je nach Hauttyp sollte nach maximal 30 Minuten in der Mittagssonne im Sommer eine Sonnencreme mit einem Lichtschutzfaktor (LSF) von 30 aufgetragen werden, damit die schädigende Wirkung der Sonnenstrahlen verhindert wird (Gröber und Holick, 2012, S.117). Das Tragen eines Sonnenschutzmittels mit dem

LSF 30 reduziert die Vitamin D Synthese um 95% (Holick et al., 2011). Es gibt keine Berichte über eine Vitamin D Toxizität durch chronische UV-B Exposition (Garg et al., 2012).

6.3. Ernährung

10% bis 20% des Vitamin D wird über Nahrungsmittel aufgenommen (Ehlers, 2013). Zu den Lebensmitteln, die am meisten Vitamin D enthalten gehören in erster Linie fettreiche Lebensmittel, wie fettreicher Fisch, Milchprodukte, Eier und Margarine. Aber auch Pilze weisen einen Vitamin D Gehalt auf. Diese sind in den Tabellen aufgeführt. Die Werte stammen aus der GU Nährwert Kalorientabelle (Elmadfa et al., 2016).

Lebensmittel	Vitamin D (Calciferol) in µg/100g
Champignon, roh	1,9
Morchel, roh	3,1
Pfifferling, roh	1,9
Steinpilz, roh	3,1

Tabelle 5: Vitamin D Gehalt in Pilzen (Elmadfa et al., 2016, S. 82)

Lebensmittel	Vitamin D (Calciferol) in µg/100g
Kuhmilch, 3,5% Fett	0,1
Schlagsahne, 30% Fett	1,1
Emmentaler, 45% Fett i. Tr.	1,1
Gouda, 45% Fett i. Tr.	1,3
Parmesan, 37% Fett i. Tr.	0,7
Schmelzkäse, 45% Fett i. Tr.	3,1

Tabelle 6: Vitamin D Gehalt in Milch und Milchprodukten (Elmadfa et al., 2016, S. 83)

Lebensmittel	Vitamin D (Calciferol) in µg/100g
Hering	25
Sprotte	13
Thunfisch	4,5
Flussaal	20
Seelachs	7,5
Geräucherter Aal	90
Forelle	8

Tabelle 7: Vitamin D Gehalt in Fisch (Elmadfa et al., 2016, S. 83-84)

Lebensmittel	Vitamin D (Calciferol) in µg/100g
Gans	1
Hühnerbrust mit Haut	0,4
Rinderfilet	0,1
Schweinekotelett	0,1

Tabelle 8: Vitamin D Gehalt in Geflügel, Rind- und Schweinefleisch (Elmadfa et al., 2016, S. 84)

Lebensmittel	Vitamin D (Calciferol) in µg/100g
Hühnerei (gesamt)	2,9
Hühnereigelb	5,6
Butter	0,3-2,5
Margarine	2,5

Tabelle 9: Vitamin D Gehalt in Ei und Fetten (Elmadfa et al., 2016, S. 85)

Es gibt zurzeit keine Ernährungsempfehlung für Vitamin D-haltige Lebensmittel bei Patienten mit Morbus Crohn. Die DGE empfiehlt zweimal pro Woche fetten Seefisch zu verzehren, der neben Vitamin D auch Omega-3-Fettsäuren und Jod enthält (DGE, BfR und MRI, 2012). Es sollten bis zu drei Eier in der Woche und 15 bis 30 g Margarine oder Butter täglich verzehrt werden (DGE, 2017). Eine Portion Steinpilz (150g) deckt nahezu die empfohlene Vitamin D Zufuhr bei gesunden Menschen. Da Pilze kalorienarm sind und einen hohen Wasser-, Ballaststoff- und Folatgehalt besitzen ist ein regelmäßiger Verzehr von Pilzen ratsam. Wildpilze dagegen können Schwermetalle, wie Cadmium oder Quecksilber enthalten. Deshalb sollten nicht mehr als 250 g Wildpilze pro Woche verzehrt werden (Restemeyer in DGE aktuell, 2011). Allgemein wird für Morbus Crohn Patienten eine ausgewogene und verträgliche Kost entsprechend der leichten Vollkost empfohlen. Auf weitere Nährstoffmangelzustände sollte geachtet werden (Kasper, 2014).

In den USA und in Kanada werden bereits Lebensmittel mit Vitamin D angereichert, um den Vitamin D Spiegel in der allgemeinen Bevölkerung zu erhöhen oder aufrechtzuerhalten. Dazu gehören Milch und Milchprodukte, wie Joghurt und Käse, Brot, Orangensaft und Müsli. In Europa ist das Anreichern von Vitamin D in Milch nicht erlaubt, da es einen Ausbruch von Vitamin D Intoxikation bei Kindern in den 1950er Jahren gab. Trotzdem gibt es in Finnland und Schweden Vitamin D angereicherte Milch und einige europäische Länder setzen Vitamin D in Brot, Müsli und Margarine ein (Holick et al., 2011).

Ein weiterer neuer Ansatz, um den Vitamin D Gehalt bei Patienten zu erhöhen, sind mit UV Strahlen bestrahlte essbare Pilze, die gerade bei Vegetariern und Veganern den Vitamin D Gehalt steigern könnten. Pilze sind reich an Ergosterol, dem Provitamin des Vitamin D₂, welches durch UV-B und UV-C Strahlen (Wellenlänge von <315 nm) zu Ergocalciferol (Vitamin D₂) umgewandelt wird. Obwohl wilde Pilze hohe Konzentrationen an Vitamin D₂ enthalten, haben kultivierte Pilze eine minimale Vitamin D₂ Konzentration, da in Innenräumen keine UV Strahlung vorhanden ist. UV Strahlen haben das Potential, den Vitamin D Gehalt in Pilzen zu verbessern. Die mit UV Strahlen behandelten Pilze können nicht nur als Lebensmittel konsumiert werden, sondern auch getrocknet und zu Pulver verarbeitet werden und finden somit Anwendung in verschiedenen Produkten (Cashman et al., 2016; Urbain et al., 2011). Eine Metanalyse von Cashman et al. (2016) untersuchte die Wirkung der UV-bestrahlten Pilze auf den 25(OH)D Spiegel. Es konnte nur eine nicht signifikante Steigerung des 25(OH)D Spiegels festgestellt werden (Cashman et al., 2016). Eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie von Urbain et al. (2011) konnte jedoch einen signifikanten Anstieg feststellen. Die 25(OH)D Konzentration stieg um 3,9 nmol/l pro Woche ($p > 0,0001$) und war signifikant höher, als die der Placebogruppe ($p = 0,001$). Die Autoren erläutern, dass es einen Anstieg von 0,5 nmol/l Serum 25(OH)D für jede 100 IE mehr gibt (Urbain et al., 2011). Somit könnten UV-bestrahlte Pilze einen kleinen Beitrag zur Erhöhung der Vitamin D Konzentration bei gesunden Menschen, als auch bei Patienten mit Morbus Crohn leisten.

6.4. Weitere Lebensstilfaktoren

Weiterhin wird empfohlen sich ausreichend im Freien zu bewegen, um nicht nur vermehrt Sonnenstrahlen aufzunehmen, sondern auch um Gewicht zu verlieren oder zu halten. Je weniger Fettgewebe vorhanden ist, desto weniger wird Vitamin D gespeichert. Durch den Abbau von Fettgewebe, kann die Bioverfügbarkeit des Vitamin D gesteigert werden. Dadurch kann ein Vitamin D Mangel behoben werden (Frigstad et al., 2016; de Bruyn et al., 2014). Da der Konsum von Zigaretten ebenso mit einem Vitamin D Mangel assoziiert wurde, sollten Patienten mit Morbus Crohn das Rauchen einschränken oder beenden (Frigstad et al., 2016; Jørgensen et al., 2013). De Bruyn et al. (2014) empfehlen auch Urlaube in sonnigen Gegenden und das Benutzen eines Solariums, um einem Vitamin D Mangel vorzubeugen.

6.5. Ausblick

Es sollten randomisierte placebo-kontrollierte Studien mit einer großen Studienpopulation, sowie Teilnehmern mit verschiedenen Hauttypen in verschiedenen Breitengraden der Erde über eine längere Zeit durchgeführt werden. Dabei sollte auf eine individuell angesetzte Vitamin D Supplementierung bei Morbus Crohn Patienten geachtet werden, die sich an Körpergewicht und Krankheitsaktivität/Remission orientiert. Dies ist allerdings schwierig, bzw. nicht möglich, da die Studienarme nicht mehr vergleichbar wären. Ebenfalls sollten die Sonnenlichtexposition, körperliche Aktivität, Konsum von Zigaretten, Medikamenteneinnahme und Nahrungsaufnahme dokumentiert und in Bezug zur Serum Vitamin D Konzentration gesetzt werden. Um die Krankheitsaktivität zu beurteilen, sollten Entzündungsmarker wie CPR, ESR, FC und standardisierte Fragebögen, wie IBDQ und CDAI eingesetzt werden. Neben der Messung des 25(OH)D Wertes, sollte auch die PTH- und Calcium Konzentrationen beachtet werden. Eventuell könnte auch die Knochenmineraldichte gemessen werden, um Auswirkungen der Vitamin D Konzentration auf die Knochengesundheit zu bewerten. Zur Untersuchung der präventiven Wirkung von Vitamin D bei Morbus Crohn sollten neben dem Messen des 25(OH)D Spiegels auch Entzündungsparameter bei Risikopatienten erfasst werden.

7. Literaturverzeichnis

Abreu-Delgado, Y., Isidro, R.A., Torres, E.A., González, A., Cruz, M.L., Isidro, A.A., González-Keelan, C.I., Medero, P., Appleyard, C.B. (2016). Serum vitamin D and colonic vitamin D receptor in inflammatory bowel disease. In: *World J Gastroenterol*. **22**(13): 3581-3591.

Ananthakrishnan, A.N. (2015). Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: A Review. In: *Dig Dis Sci*. **60**(2): 290–298.

Ananthakrishnan, A.N., Cagan, A., Gainer, V.S., Cai, T., Cheng, S-C., Savova, P., Xia, Z., De Jager, P.L., Shaw, S.Y., Churchill, S., Karlson, E.W., Kohane, I., Plenge, R.M., Murphy, S.N., Liao, K.P. (2013). Normalization of Plasma 25-hydroxy Vitamin D is Associated with Reduced Risk of Surgery in Crohn's Disease. In: *Inflamm Bowel Dis*. **19**(9): 1921–1927

Ananthakrishnan, A.N., Cheng, S.C., Cai, T., Cagan, A., Gainer, V.S., Szolovits, P., Shaw, S.Y., Churchill, S., Karlson, E.W., Murphy, S.N., Kohane, I., Liao, K.P. (2014). Association Between Reduced Plasma 25-hydroxy Vitamin D and Increased Risk of Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. **12**(5): 821–827.

Ananthakrishnan, A.N., Khalili, H., Higuchi, L.M., Bao, Y., Korzenik, J.R., Giovannucci, E., Richter, J.M., Fuchs, C.S., Chan, A.T. (2012). Higher Predicted Vitamin D Status Is Associated With Reduced Risk of Crohn's Disease. In: *Gastroenterology*. **142**(3): 482–489.

Ardesia, M., Ferlazzo, G., Fries, W. (2015). Vitamin D and Inflammatory Bowel Disease. In: *BioMed Research International*. Volume 2015, Article ID 470805, 16 pages

Bancil, A.S., Poullis, A. (2015). The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease. In: *Healthcare*. **3**: 338-350.

Basson, A. (2014). Vitamin D and Crohn's Disease in the Adult Patient: A Review. In: *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **38**(4): 438–458.

Bendix, M., Dige, A., Deleuran, B., Dahlerup, J.F., Jørgensen, S.P., Bartels, L.E., Husted, L.B., Harsløf, T., Langdahl, B., Agnholt, J. (2015). Flow cytometry detection of vitamin D receptor changes during vitamin D treatment in Crohn's disease. In: *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*. **181**: 19–28.

Cashman, K.D., Kiely, M., Seamans, K.M., Urbain, P. (2016). Effect of Ultraviolet Light–Exposed Mushrooms on Vitamin D Status: Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Reanalysis of Biobanked Sera from a Randomized Controlled Trial and a Systematic Review plus Meta-Analysis. *J Nutr* **146**: 565-575.

de Bruyn, J.R., van Heeckeren, R., Ponsioen, C.Y., van den Brink, G.R., Löwenberg, M., Bredenoord, A.J., Frijstein, G., D’Haens, G.R. (2014). Vitamin D deficiency in Crohn's disease and healthy controls: A prospective case–control study in the Netherlands. In: *Journal of Crohn's and Colitis*. **8**: 1267–1273.

Del Pinto, R., Pietropaoli, D., Chandar, A.K., Ferri, C., Cominelli, F. (2015). Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Inflamm Bowel Dis* **0**: 1–10.

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (2007) [Online]. Evidenzklassen der evidenzbasierten Medizin. <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/evidenzklassen.jpg/view> Stand: 11.04.2017

DGE, BfR und MRI (2012) [Online]. Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D. <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/faq/FAQ-VitaminD-DGE-BfR-MRI.pdf>. Stand: 16.05.2017

DGE (2017) [Online]. DGE-Ernährungskreis. <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/ernaehrungskreis/>. Stand: 16.05.2017

Dias de Castro, F., Magalhães, J., Boal Carvalho, P., Moreira, M.J., Mota, P., Cotter, J. (2015). Lower levels of vitamin D correlate with clinical disease activity and quality of life in inflammatory bowel disease. In: *Arq Gastroenterol*. **52**(4): 260-265.

Dumitrescu, G., Mihai, C., Dranga, M., Prelipcean, C.C. (2014). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and inflammatory bowel disease characteristics in Romania. In: *World J Gastroenterol* **20**(9): 2392-2396.

Ehlers, A. (2013) [Online]. Vitamin D – der aktuelle D-A-CH-Referenzwert aus Sicht der Risikobewertung. Bundesinstitut für Risikobewertung. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/vitamin-d-der-aktuelle-d-a-ch-referenzwert-aus-sicht-der-risikobewertung.pdf>. Stand: 07.04.17

Elmadfa, I., Aign, W., Muskat, E., Fritzsche, D. (2016). *Die große GU Nährwert Kalorien Tabelle*. München: GRÄFE UND UNZER Verlag.

Frigstad, S.O., Høivik, M., Jahnsen, J., Dahl, S.R., Cvancarova, M., Grimstad, T., Berset, I.P., Huppertz-Hauss, G., Hovde, Ø., Torp, R., Bernklev, T., Moum, B., Jelsness-Jørgensen, L-P. (2016). Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a Norwegian outpatient population. In: SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY.

Garg, M., Lubel, J.S., Sparrow, M.P., Holt, S.G., Gibson, P.R. (2012). Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease – established concepts and future directions. In: *Aliment Pharmacol Ther.* **36**: 324–344.

Gasparetto, M., Guariso, G. (2014). Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. In: *World J Gastroenterol.* **20**(37): 13219-13233.

Gröber, U., Holick, M.F. (2012). *Vitamin D – Die Heilkraft des Sonnenvitamins*. 1. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH

Grunbaum, A., Holcroft, C., Heilpern, D., Gladman, S., Burstein, B., Menard, M., Al-Abbad, J., Cassoff, J., MacNamara, E., Gordon, P.H., Szilagyi, A. (2013). Dynamics of vitamin D in patients with mild or inactive inflammatory bowel disease and their families. In: *Nutrition Journal.* **12**(145): 1-11.

Ham, M., Longhi, M.S., Lahiff, C., Cheifetz, A., Robson, S., Moss, A.C. (2014). Vitamin D Levels in Adults with Crohn's Disease Are Responsive to Disease Activity and Treatment. In: *Inflamm Bowel Dis.* **20**(5): 856–860

Hlavaty, T., Krajcovicova, A., Koller, T., Toth, J., Nevidanska, M., Huoarka, M., Payer, J. (2014). Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases. In: *World J Gastroenterol.* **20**(42): 15787-15796.

Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., Weaver, C.M. (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* **96**(7): 1911–1930

Jørgensen, S.P., Agnholt, J., Glerup, H., Lyhne, S., Villadsen, G.E., Hvas, C.L., Bartels, L.E., Kelsen, J., Christensen, L.A., Dahlerup, J.F., (2010). Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. In: *Aliment Pharmacol Ther.* **32**: 377-383.

Jørgensen, S.P., Hvas, C.L., Agnholt, J., Christensen, L.A., Heickendorff, L., Dahlerup, J.F. (2013). Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. In: *Journal of Crohn's and Colitis* **7**: e407–e413.

Kasper, H. (2014). *Ernährungsmedizin und Diätetik*. 12. Auflage. München: Elsevier GmbH.

Kini, G.P., Young, B., Herbison, P., Schultz, M. (2014). Does seasonal level of serum 25-OH vitamin D correlate with the activity of Crohn's disease?. In: *NZMJ.* **127**(1394): 51-59.

Limketkai, B.N., Bayless, T.M., Brant, S.R., Hutfless, S.M. (2014). Lower regional and temporal ultraviolet exposure is associated with increased rates and severity of inflammatory bowel disease hospitalization. In: *Aliment Pharmacol Ther.* **40**: 508–517.

Limketkai, B.N., Bechtold, M.L., Nguyen, D.L. (2016). Vitamin D and the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. In: *Curr Gastroenterol Rep.* **18**: 52

Lu, R., Wu, S., Xia, Y., Sun, J. (2012). The Vitamin D Receptor, Inflammatory Bowel Diseases, and Colon Cancer. In: *Curr Colorectal Cancer Rep.* **8**(1): 57–65.

Marques dos Santos, G., Silva, L.R., Santana, G.O. (2014). Nutritional impact of inflammatory bowel diseases on children and adolescents. In: *Rev Paul Pediatr.* **32**(4):403–411.

Meeker, S., Seamons, A., Maggio-Price, L., Paik, J. (2016). Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. In: *World J Gastroenterol.* **22**(3): 933-948.

Middleton, J.P., Bhagavathula, A.P., Gaye, B., Alvarez, J.A., Huang, C.S., Sauer, C.G., Tenjarla, G., Schoen, B.T., Kumar, A., Prasad, M., Okou, D.T., Ifeadike, W.C., Dhere, T.A., Conneely, K.N., Ziegler, T.R., Tangpricha, V., Kugathasan, S. (2013). Vitamin D Status and Bone Mineral Density in African American Children with Crohn's Disease. In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **57**(5): 1-15.

- Mouli, V.P., Ananthkrishnan, A.N. (2014). Review article: vitamin d and inflammatory bowel diseases. In: *Aliment Pharmacol Ther.* **39**(2): 1-19.
- Narula, N., Marshall, J.K. (2012). Management of inflammatory bowel disease with vitamin D: Beyond bone health. In: *Journal of Crohn's and Colitis.* **6**: 397–404.
- Owcarek, D., Domagala-Rodacka, R., Cibor, D., Mach, T. (2016). Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. In: *World J Gastroenterol.* **22**(3): 895-905.
- Palmer, M.T., Weaver, C.T. (2013). Linking Vitamin D Deficiency to Inflammatory Bowel Disease. In: *Inflamm Bowel Dis.* **19**(10): 2245–2256.
- Pappa, H.M., Mitchell, P.D., Jiang, H., Kassiff, S., Filip-Dhima, R., DiFabio, D., Quinn, N., Lawton, R.C., Bronzwaer, M.E.S., Koenen, M., Gordon, C.M. (2014). Maintenance of Optimal Vitamin D Status in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Clinical Trial Comparing Two Regimens. In: *J Clin Endocrinol Metab.* **99**(9): 3408-3417.
- Prosnitz, A.R., Leonard, M.B., Shults, J., Zemel, B.S., Hollis, B.W., Denson, L.A., Baldasano, R.N., Cohen, A.B., Thayu, M. (2013). Changes in Vitamin D and PTH Metabolism in Incident Pediatric Crohn Disease. In: *Inflamm Bowel Dis.* **19**(1): 45–53.
- Preiß, J.C., Bokemeyer, B., Buhr, H.J., Dignaß, A., Häuser, W., Herrlinger, K.R., Kaltz, B., Kienle, P., Kruis, W., Kucharzik, T., Langhorst, J., Schreiber, S., Siegmand, B., Stallmach, A., Stange, E.F., Stein, J., Hoffmann, J.C. (2014). Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des M. Crohn“.
- Raftery, T., Martineau, A.R., Greiller, C.L., Ghosh, S., McNamara, D., Bennett, K., Meddings, J., O’Sullivan, M. (2015a). Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn’s disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. In: *ueg journal.* **0**(0): 1-9.
- Raftery, T., Merrick, M., Healy, M., Mahmud, N., O’Morain, C., Smith, S., McNamara, D., O’Sullivan, M. (2015b). Vitamin D Status Is Associated with Intestinal Inflammation as Measured by Fecal Calprotectin in Crohn’s Disease in Clinical Remission. In: *Dig Dis Sci.*

- Raftery, T., O'Sullivan, M. (2015). Optimal vitamin D levels in Crohn's disease: a review. In: *Proceedings of the Nutrition Society*. **74**: 56–66.
- Rebouças, P.C., Netinho, J.G., Cunrath, G.S., Ronchi, L.S., Caixeta de Melo, M.M., de Assis Gonçalves Filho, F., Muniz, R.C.C., Martins, A.T.S., Andrade de Oliveira, R., Costa Junior, R.M. (2016). Hypovitaminosis D in patients with Crohn's disease. In: *J Ccoloproctol, (rio J)*. **36**(2): 59–63.
- Restemeyer, S. (2011). Hauptsaison für Wildpilze. Presseinformation der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. In: *DGE aktuell*. <https://www.dge.de/uploads/media/DGE-Pressemeldung-aktuell-04-2011-Wildpilze.pdf>. Stand: 16.05.2017
- Richman, E., Rhodes, J.M. (2013). Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. In: *Aliment Pharmacol Ther*. **38**: 1156–1171.
- Ross, A.C., Manson, J.E., Abrams, S.A., Aloia, J.F., Brannon, P.M., Clinton, S.K., Durazo-Arvizu, R.A., Gallagher, C., Gallo, R.L., Jones, G., Kovacs, C.S., Mayne, S.T., Rosen, C.J., Shapses, S.A. (2011). The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. **96**(1): 53–58.
- Sadeghian, M., Saneei, P., Siassi, F., Esmailzadeh, A. (2016). Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. In: *Nutrition*. **32**: 505–514.
- Stange, E.F. (2009). *Colitis Ulcerosa – Morbus Crohn*. 3. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag AG.
- Stange, E. F. (2016). *Entzündliche Darmerkrankungen*. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer GmbH, pp.
- Stangl, G. (2015). *Vitamin D Mangel – ein unterschätztes Krankheitsrisiko*. Band 32. Heft 6. Leipzig: Sächsische Akademie der Wissenschaften zu Leipzig. S. Hirzel Verlag Stuttgart/Leipzig.
- Suibhne, T.N., Cox, G., Healy, M., O'Morain, C., O'Sullivan, M. (2012). Vitamin D deficiency in Crohn's disease: Prevalence, risk factors and supplement use in an outpatient setting. In: *Journal of Crohn's and Colitis* **6**: 182-188.

Szabó, D., Hosszú, E., Arató, A., Müller, K.E., Béres, N., Lakatos, P.L., Papp, M., Deszöfi, A., Szabó, A.J., Szűs, D., Veres, G. (2015). Seasonal variability of vitamin D and bone metabolism in infliximab-treated paediatric Crohn's disease. In: *Digestive and Liver Disease*. **47**: 652-657.

Urbain, P., Singler, F., Ihorst, G., Biesalski, H.K., Bertz, H. (2011). Bioavailability of vitamin D₂ from UV-B-irradiated button mushrooms in healthy adults deficient in serum 25-hydroxyvitamin D: a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition* **65**: 965–971.

U.S. National Library of Medicine. (2016). Fact Sheet The National Library of Medicine. U.S. National Library of Medicine. <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/nlm.html>. Stand: 11.04.17

U.S. National Library of Medicine. (2016). Fact Sheet PubMed®: MEDLINE® Retrieval on the World Wide Web. U.S. National Library of Medicine. <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/pubmed.html>. Stand: 11.04.17

Veit, L.E., Maranda, L., Fong, J., Nwosu, B.U. (2014). The Vitamin D Status in Inflammatory Bowel Disease. In: *PLOS ONE*. **9**(7): e101583

Veit, L.E., Maranda, L., Nwosu, B.U. (2015). The nondietary determinants of vitamin D status in pediatric inflammatory bowel disease. In: *Nutrition*. **31**: 994-999.

Vossoughinia, H., Saadatnia, H., Pournaghi, S-J., Khosravi, A., Hatefi, A., Sahebari, M., Farrokhi, F., Abedini, S. (2013). Association between Serum 25 (OH) Vitamin D Concentrations and Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) Activity. In: *Med J Malaysia* **68**(1): 34-38.

Wang, L., Wang, Z.T., Hu, J.J., Fan, R., Zhou, J., Zhong, J. (2014). Polymorphisms of the vitamin D receptor gene and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. In: *Genetics and Molecular Research*. **13** (2): 2598-2610.

White, J.H. (2016). Vitamin D deficiency and the pathogenesis of Crohn's disease. In: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*

Yang, L., Weaver, V., Smith, J.P., Bingaman, S., Hartman, T.J., Cantorna, M.T. (2013).
Therapeutic Effect of Vitamin D Supplementation in a Pilot Study of Crohn's Patients. In:
Clinical and Translational Gastroenterology. **4**: e33.

Anlage

Anlagenverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis der Picortabelle.....	72
1. Anlage: Picortabelle - Einfluss von Vitamin D in der primären Prävention von Morbus Crohn.....	1
2. Anlage: Picortabelle - Einfluss von Vitamin D bei pädiatrischen Morbus Crohn Patienten.....	2
3. Anlage: Picortabelle - Prävalenz eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn.....	9
4. Anlage: Picortabelle - Einfluss von Vitamin D auf die Krankheitsaktivität/Remission bei Morbus Crohn.....	14
5. Anlage: Picortabelle - Einfluss von Vitamin D auf das Krebsrisiko.....	30
6. Anlage: Picortabelle - Metaanalysen.....	31

I. Abkürzungsverzeichnis der Picortabelle

25(OH)D	-	25-Hydroxyvitamin D
1,25(OH) ₂ D	-	1,25-Dihydroxyvitamin D
ALT	-	Alanine transaminase
bCL	-	beta-CrossLaps
BID	-	Calcitriol
BMD	-	bone mineral density
BMI	-	body mass index
CD	-	Crohn's Disease
CDAI	-	Crohn's Disease Activity Index
CI	-	Confidence Interval
CPR	-	C-reactive protein
CYP27B1	-	1-alpha hydroxylase
ESR	-	Erythrocyte sedimentation rate
FC	-	faecal calprotectin
hBD2	-	human beta-defensin
HBI	-	Harvey Bradshaw Index
(HR)QoL	-	(health-related) Quality of life
IBD	-	Inflammatory bowel disease
(s)IBDQ	-	(short) Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IFX	-	Infliximab
IL	-	Interleukin(s)
IP	-	Intestinal permeability
IU	-	International units
LL-37	-	human Cathelicidin
LTFU	-	Long-term Follow-Up
mRNA	-	messenger ribonucleic acid

NIS	-	Nationwide Inpatient Sample
NOAA	-	National Oceanic and Atmospheric Administration
OR	-	Odds Ratio
PBMC	-	peripheral blood mononuclear cells
PCDAI	-	pediatric Crohn's Disease Activity Index
PTH	-	Parathyroid hormone
RXR α	-	Retinoid X receptor alpha
SD	-	Standard Deviation
TCR	-	T cell receptor
TNF- α	-	Tumor necrosis factor alpha
UC	-	Ulcerative Colitis, Colitis Ulcerosa
UV	-	Ultraviolet
VDR	-	Vitamin D Receptor

1. Anlage: Picortabelle – Einfluss von Vitamin D in der primären Prävention von Morbus Crohn

Author/Year	Problem	Study population	Study design	Outcome	Result
Ananthakrishnan et al. 2012	USA examine 25(OH)D and dietary intake of vitamin D several years before diagnosis of CD or UC, thus minimizing any biases associated with the nutritional deficiencies associated with preclinical symptoms	included the 72,719 women who returned the 1986 questionnaire with data on dietary intake and physical activity and did not have a prior history of CD, UC, or cancer mean age: 53	prospective cohort study	diagnosis of CD was made based on typical clinical history for 4 weeks or more along with at least one typical finding on endoscopy, radiologic evaluation showing small-bowel involvement, or surgical finding plasma 25(OH)D level lifestyle predictors, which included dietary and supplemental vitamin D intake, exposure to sunlight, race, body mass index, and regional ultraviolet-B radiation intensity	122 cases of CD and 123 cases of UC during 1,492,811 person-years of follow-up evaluation women in the lowest quartile of predicted 25(OH)D level had a significantly higher body mass index, were less physically active, had lower levels of both dietary and supplemental vitamin D intake. For each 1- ng/mL increase in plasma 25(OH)D level, we observed a 6% relative reduction in risk of CD (p=0,03) women in the highest 2 quartiles of predicted 25(OH)D level had a significantly lower risk of CD ((Ptrend=0,09). For vitamin D intake from diet and supplements, each 100-IU/day increase in total vitamin D intake resulted in a 7% reduction in CD risk Intake of vitamin D greater than 800 IU/day (the recommended intake for age > 70 y) resulted in correspondingly greater reductions in risk of incident CD (Ptrend=0,099) the greatest reduction in disease risk for vitamin D intake greater than 800 IU/day, --> predicted levels of prediagnosis plasma 25(OH)D are associated with a significant reduction in risk of incident CD

2. Anlage: Picortabelle – Einfluss von Vitamin D bei pädiatrischen Morbus Crohn Patienten

Author/Year	Problem	Study population	Study design	Outcome	Result
Grunbaum et al. 2013	CANADA compare serum 25[OH] vitamin D levels in a cohort of IBD patients with mild or inactive disease to a cohort of healthy controls compared these levels with a first degree family member and to make a second comparison between IBD families to healthy controls and their families	55 patients (21 UC and 34 CD) along with 55 first degree family members and 48 controls together with 48 of their family members people were approached over the 25 month period	cross-sectional study	114 item diet questionnaire This questionnaire was presented as a 5-page food frequency questionnaire, measure daily dietary calcium [87 items] lactose [27 items] and vitamin D intakes Blood sample: Serum 25[OH]D, age, sex, BMI, race, ethnicity, smoking history, use of tanning salons (relevant in winter only), vacation 1 month prior to blood tests (relevant in winter only), total vitamin D intake, dietary and supplemental vitamin D intake, dairy food intake total calcium intake, corticosteroid intake, duration of disease, and in CD patients, whether colon or small bowel were affected	no significant difference in levels or distribution of vitamin D classifications between CD and UC patients or between IBD group and controls 30,9 % der IBD Patients Vitamin D deficient CD group: 29,4% Vitamin D deficient and in families 12,7% 22,9% controls vitamin D deficient vitamin D levels between patients and controls were similar (71.2 ± 32.8 vs. $68,3 \pm 26,2$ nmol/L) 2/3 of individuals within the group of IBD patients with mild or inactive disease have insufficient or deficient 25[OH] vitamin D levels Controls consumed more daily vitamin D, without statistically significant differences in intake between patients and controls A modest but significant relationship with patients' levels becomes evident during sunny months. Intra-familial vitamin D dynamics do not pose additional risks for development of IBD.

<p>Veit et al., 2014</p>	<p>USA characterize the vitamin D status of patients with IBD by directly comparing their mean serum 25(OH)D concentration to that of a local group of healthy children</p>	<p>Fifty-eight subjects were included in the study. The control group consisted of 116 non-IBD peers (ages 2-20)</p>	<p>case-controlled retrospective study</p>	<p>Height weight BMI Serum 25(OH)D concentration deficiency <20 ng/mL (50 nmol/L), insufficiency 20–29.9 ng/mL (50–74,5 nmol/L), and sufficiency >30 ng/mL (75 nmol/L categorized each subject's date of vitamin D draw according to the seasons as follows: fall (September 22–December 21), winter (December 22–March 21), spring (March 22–June 21), and summer (June 22–September 21)</p>	<p>There was no difference in mean serum 25(OH)D concentration (p=0,196) between the group non-significantly higher prevalence of vitamin D deficiency as defined by a 25(OH)D value of ,50 nmol/L (20 ng/mL) in both the UC and CD compared to controls (p=0,070). 25(OH)D concentration was similar between the normal-weight and overweight/obese IBD patients with IBD and elevated ESR had significantly lower serum 25(OH)D concentration compared to the healthy controls, and subjects with IBD and normal ESR level The overweight/obese controls had significantly lower 25(OH)D concentration compared to the normal-weight controls (p=0,031) subjects with elevated ESR should be monitored for vitamin D deficiency</p>
------------------------------	---	--	--	---	---

<p>Kumari et al., 2010</p>	<p>USA determine the efficacy of calcium absorption in subjects with CD and matched healthy controls in response to increasing doses of calcitriol (1,25(OH)2D3)</p>	<p>African American (4/4 in the CD group, 4/5 in the control group) only male patients (18-50 yrs old) Patients were clinically stable 7day course of calcitriol oral 0.25 mcg BID (calcitriol) twice daily 7 day washoutperiod 7-day course of oral calcitriol 0.5 mcg BID twice a day</p>	<p>prospective case-control study, pilot study</p>	<p>Screening serum (25(OH)D and TNF-α concentrations) and 24 h urine calcium/creatinine values food frequency questionnaire was used to determine mean daily calcium and vitamin D consumption Dual isotope FCA testing was performed for each subject at baseline, the morning after completion of a 7day course of calcitriol 0.25 mcg BID, and the morning after completion of a 7-day course of calcitriol 0,5 mcg BID Serum was collected on the morning of and prior to each FCA test for determination of calcium and 25(OH)D, and creatinine levels</p>	<p>all subjects in the CD and control groups were vitamin D insufficient, Serum calcium levels did not change significantly in response to low- or high-dose calcitriol therapy in the control group nor in CD group CD do not have impaired calcium absorption in response to the hormonal form of vitamin D, 1,25(OH)2D (calcitriol), compared with matched controls. --> stable CD patients may not require increased amounts of calcium and vitamin D supplementation since neither the response to vitamin D nor the intestinal absorption of calcium appears to be impaired FCA in the control and CD group was approximately 35% at baseline, which increased to 60% after calcitriol therapy. No subject developed hypercalcemia or hypercalciuria.</p>
----------------------------	---	---	--	--	--

<p>Pappa et al. 2014</p>	<p>USA</p> <p>compare two supplementation regimens' efficacy and safety in maintaining optimal 25OHD in children with IBD</p>	<p>Patients with IBD: Arm A received 400 IU of oral vitamin D2 daily (n = 32) Arm B received 1000 IU daily in the summer/fall and 2000 IU in the winter/spring (n=31) age: 5-21 years All participants received daily calcium supplementation</p>	<p>randomized, not blinded controlled trial</p>	<p>Primary outcome: probability of maintaining 25OHD of 32 ng/mL or greater in all tri-monthly visits for 12 months return for follow-up visits at 3-month intervals.</p> <p>Visits included anthropometric measurements, physical examination, questionnaire administration (for sun exposure- sunscreen use, travel, outdoor activities, tanning and for adverse effects) nutritional assessment (3day food diary)</p> <p>measure potential harm from VitD (hypercalcemia, hypercalciuria, hyperphosphatemia)</p> <p>laboratory: serum 25OHD, markers of inflammation: ESR, CRP, Phosphorus, Calcium, urinary calcium and urinary creatinine), albumin (tri-monthly)</p> <p>intact PTH , IL-6 CDAI</p>	<p>The data monitoring and safety board voted to stop the trial after 63 participants completed their 12-month visit</p> <p>There was no difference between treatment arms in the primary outcome only 6 of the 63 participants (10%) maintained 25OHD of 32 ng/mL or greater at all four follow-up visits</p> <p>34 subjects with 25OHD available at all four follow-up visits 26 of 34 subjects with 25OHD measured at all four follow-up visits (77%) maintained 25OHD greater than 20 ng/mL, leaving 23% of the subjects with serum 25OHD concentration less than 20 ng/mL in at least one follow-up period</p> <p>--> Oral vitamin D supplementation of up to 2000 IU daily was not successful in attaining serum 25OHD concentration of 32 ng/mL or greater throughout the year.</p> <p>higher vitamin D doses were associated with lower levels of IL-6 (p=0,05), CPR (p=0,04) and not significantly with ESR (p=0,10)</p>
--------------------------	---	---	---	---	--

<p>Veit et al., 2015</p>	<p>USA investigate the relationships between 25(OH)D and markers of non-dietary determinants of vitamin D status in pediatric IBD</p>	<p>Study participants (N = 59) were included if they had a confirmed diagnosis of CD or UC UC (n = 19) or CD (n = 40) 116 Controls age: 2-20</p>	<p>case-control study design 59 IBD Patients 116 Controls</p>	<p>BMI (height and weight) Serum 25(OH)D concentration Albumin concentrations ESR ALT (Alanine transaminase) season- classification</p>	<p>Participants with IBD were older (p<0,001), had lower BMI (p=0,04) and lower albumin concentration (p < 0,001), and had a significantly higher prevalence of vitamin D deficiency (p=0,04) Patients with IBD had significantly lower serum albumin (p<0,001) than controls Within the IBD cohort, serum 25(OH)D concentration was significantly lower in patients with elevated ESR levels (ESR >21 mm/h) compared with those with normal ESR values (p=0,025) Overweight/obese controls had significantly lower 25(OH)D concentration compared with normal-weight controls (p=0,031), whereas 25(OH)D concentration was similar between normal-weight and overweight/obese IBD patients (p=0,883) Patients with IBD and elevated ALT levels (>40 U/L) had non-significantly lower 25(OH)D concentration compared with those with IBD and normal ALT serum 25(OH)D concentration was higher in the summer compared with the winter in both groups (significance only in controls) White skinned patients had significantly higher 25(OH)D concentration for both groups (p=0,025)</p>
--------------------------	---	--	---	---	---

<p>Prosnitz et al. 2013</p>	<p>USA characterize serum 25(OH)D, 1,25(OH)2D, and PTH levels at Crohn disease diagnosis, compared with controls, and to identify correlates of changes in vitamin D and parathyroid hormone (PTH) levels following diagnosis and therapy</p>	<p>Incident Crohn disease participants (n = 78) healthy controls (n=221) (no chronic disease or medication affecting development/growth) ages 5-21 years</p>	<p>prospective Study</p>	<p>Baseline visits: two weeks of diagnosis, and follow-up visits were completed six and twelve months later. Long-term follow up ((LTFU) median range 43 month after diagnosis) PCDAI (scores from 0-100) Data on duration of symptoms at diagnosis, extraintestinal manifestations, medications, and nutritional supplements at each visit, no dietary vitamin D was assessed, weight, height, body lean mass and fat mass, self-assessment questionnaire blood sample: serum hematocrit, ESR, albumin, creatinine, Serum 25(OH)D and 1,25(OH)2D levels, Serum intact PTH and total calcium, Serum TNF-α, IL-6</p>	<p>73, 67, and 52 completed 6-month, 12-month, and LTFU (24-43 months from baseline) study visits PCDAI improved significantly over the study interval (p<0,001) both groups at baseline: baseline, 25(OH)D levels were significantly lower in black (69 % controls and 100% patients deficient) compared with non-blacks participants(26% controls and 36% patients deficient), (both p<0,001). 1,25(OH)2D levels were significantly lower in Crohn disease at baseline, compared with controls (p<0,001) At diagnosis, 42% of CD participants were 25(OH)D deficient (<20 ng/mL). Crohn disease was associated with significantly lower PTH levels, compared with controls (p<0,05) At the final visit, 3% of Crohn disease participants were vitamin D deficient (significant decrease of 42%, p<0,001)</p>
---------------------------------	---	--	--------------------------	---	--

<p>Pappa et al. 2011</p>	<p>USA</p> <p>To report the prevalence of hypovitaminosis D in this population and risk factors associated with low serum (25OHD) concentration in children with IBD.</p>	<p>448 patients with IBD 8 to 22 yrs measured between January 2006 and January 2009</p> <p>288 patients (64.3%) carried the diagnosis of CD, 143 (31.9%) that of UC and 17 (3.8%) carried the diagnosis of indeterminate colitis</p>	<p>retrospective</p>	<p>Serum 25OHD concentration BMI age, gender, ethnicity</p> <p>Vitamin D supplementation in the patients (whose 25OHD serum concentration was measured)</p> <p>serum albumin concentration ESR (if measured within 1 month of serum 25OHD concentration measurement)</p>	<p>Mean weight, height and BMI Z-score was lower, and mean ESR was higher in patients with CD</p> <p>58.3% of pediatric patients with IBD had sub-optimal serum 25OHD concentration (25OHD \leq32 ng/mL), 14.3% had serum 25OHD level at or below 20 ng/mL, and 5.8% at or below 15 ng/mL</p> <p>serum 25OHD concentration was found to be 10.9% higher in summer and fall than in winter and spring (p=0,004), 22% higher in “white” patients than patients with darker skin complexion (p=0,001)</p> <p>18.9% higher among patients who were taking vitamin D supplements (p=0,002)</p> <p>10.9% higher for every g/dL increase in serum albumin concentration (p=0,02) and 11.3% lower in patients with UC than CD (p=0,04)</p> <p>higher ESR was independently significantly associated with lower serum 25OHD (p=0,03)</p> <p>3.4% lower for every 1 SD increase in weight Z-score (p=0,03)</p>
--------------------------	---	--	----------------------	--	---

3. Anlage: Picortabelle – Prävalenz eines Vitamin D Mangels bei Morbus Crohn

Author/year	Problem	Study population	Study design	Outcome	Result
Suibhne et al. 2012	IRELAND to determine the prevalence of vitamin D deficiency in a CD outpatient setting compared with matched healthy controls. Secondly, to determine the dis- ease- and non- disease-related fac- tors associated with deficiency. Finally, to survey the use of vitamin D supplements and its effect on serum 25(OH)D levels.	Adult patients (≥ 18 years) with a con- firmed diagnosis of CD for a minimum of 3 months, matching with healthy controls CD Patients: 81 (68% in remission) healthy controls: 70 (mean age: 36)	prospective case-control study	demographics, socio- economic status and smoking status, Height, weight and body mass index (BMI), vitamin D supple- mentation CDAI A fasting blood sample: Serum 25(OH)D food frequency question- naire	63% CD patients were vitamin D deficient Deficiency rates were higher in patients than controls (not statistically significant) 90% when a higher cut-off criterion was applied ($< 80\text{nmol/L}$) 51% of controls were deficient ($< 50\text{nmol/L}$) In CD, significantly lower serum 25(OH)D levels in winter than in summer ($p=0,01$) mean serum 25(OH)D was significantly lower in winter than summer respectively in CD & controls half of CD patients were vitamin D deficient in summer lower serum 25(OH)D was associated with longer disease duration ($p=0,01$) and smok- ing ($p=0,05$) in CD, in addition to winter season ($p=0,004$). taken level of supplementation did not pre- vent deficiency (low dose vitamin D in mul- tivitamin (200-400IU) 40% of patients used a vitamin D supple- ment (too low to prevent deficiency)

<p>Rebouças et al., 2016</p>	<p>BRAZIL</p> <p>aim to evaluate serum vitamin D levels in patients suffering from Crohn's disease and comparing them to a control group</p>	<p>104 patients with Crohn's disease (mean age:41) 66 controls (mean age: 49)</p>	<p>prospective transversal study comparative analysis</p>	<p>serum vitamin D levels</p>	<p>The average serum vitamin D level among patients with CD was 21,6ng/mL seven (6,7%) presented serum vitamin D values lower or equal 10 ng/mL, thirty three (31,7%) between 11 and 20 ng/mL and twenty nine (27,9%) between 21 and 29 ng/mL 16(15,4%) had adequate values from 30-36 ng/mL (p<0,0001)</p> <p>Among the control group's individuals, the serum vitamin D level was 40.9 ng/mL, with SD of 15,54 (not significant) Serum vitamin D values considered adequate or above normality were presented by 52 patients (78,8%)</p>
------------------------------	--	---	---	-------------------------------	---

<p>Frigstad et al., 2016</p>	<p>NORWAY determine the prevalence of vitamin D deficiency and to identify clinical and epidemiological variables associated with vitamin D deficiency in an outpatient population with IBD</p>	<p>408 patients 230 (56.4%) were diagnosed with CD and 178 (43.6%) with UC</p>	<p>observational, multicenter study</p>	<p>concentration of 25-OH-D reflects the vitamin D provided from sun exposure, dietary intake, supplements and storage CPR Faecal Calprotectin (FC) HBI record: PA, smoking</p>	<p>49% (200/408) of the patients had a 25-OH-D concentration of <50 nmol/L (20 ng/ml), 53% (122/230) of the CD patients Concentrations defined as severe deficiency (<25 nmol/L) were found in 8% (19/ 230) of the CD patients Vitamin D deficiency was not associated with disease behavior or localization, age, gender, disease duration, bowel resection, comorbidities, smoking, physical inactivity, use of prednisolone, immunosuppressant In CD patients, disease activity, measured as the HBI, was inversely associated with vitamin D deficiency no significant association was observed between a lower 25-OH-D concentration and FC > 100 mg/kg (p=0,13) or CRP >5 (p=0,83) CD patients with BMI >25 kg/m2 were almost twice as likely to have vitamin D deficiency compared to those with BMI <25 kg/m2 In univariate analysis CD patients with 25-OH-D concentrations below 50 nmol/L were almost twice as likely to experience more relapses during the previous year compared to CD patients with higher 25-OH-D concentrations Use of vitamin D supplements was associated with higher 25-OH-D concentrations in both disease groups</p>
----------------------------------	---	--	---	---	--

<p>Middleton et al., 2013</p>	<p>USA to compare vitamin D status between African American children with CD, Caucasian children with CD and a healthy African American control group. A secondary goal was to determine the effects of disease severity, history of surgery, body mass index (BMI) and seasonality on vitamin D status in African American children with CD. To evaluate differences in bone health between African American and Caucasian children with CD</p>	<p>52 African American children with CD (9-21 yrs), 64 Caucasian children with CD (8-21 yrs) and 40 African American controls (1-21 yrs). 38 African American patients and 128 Caucasian patients with CD were analyzed for BMD</p>	<p>cross sectional analysis</p>	<p>Serum 25OHD concentration (ng/mL) BMI BMD</p>	<p>Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in African American children with CD was 63% and 98%, compared to 32% and 83% of Caucasians with CD. In control population: 70% and 98% 25OHD concentrations in overweight African Americans with CD were significantly lower than patients with normal and underweight BMI values (p=0,01) lower serum 25OHD concentrations for African Americans in general, but an even larger deficiency in those that are overweight and female (female children are more likely to have hypovitaminosis D) . For Caucasians, the largest predicted deficiency occurs in overweight males. Prevalence of decreased spine BMD in our population of African American children with CD was 32% and in Caucasians it was 43%, while for whole body BMD it was 29% and 39%, respectively. Americans with or without CD disease vitamin D status in African American children with CD is independent of disease severity, healthy African American children have higher bone density than Caucasians</p>
-------------------------------	--	---	---------------------------------	--	---

<p>Szabó et al.,2015</p>	<p>HUNGARY</p> <p>To evaluate the effect of IFX treatment on clinical parameters, bone metabolism, bone mineral density, and vitamin D homeostasis in moderate to severe pediatric CD patients. We also provide a characterization of the seasonal variability of vitamin D levels at baseline and follow-up</p>	<p>1 year 50 children with CD (PCDAI >30) with IFX therapy (mean age: 14,8) and moderate to severe disease control group containing 34 children with CD in clinical and IFX-free remission (mean age 14,5)</p>	<p>Prospective study</p> <p>During treatment, patients (IFX and control groups) received 1000 U/day vitamin D and 500 mg/day calcium supplements.</p>	<p>IFX treatment group received a 5 mg/kg intra-venous infusion of IFX as an induction therapy at week 0, 2 and 6, and as a maintenance therapy at every following 8th week</p> <p>IMPACT-III and PCDAI (measure health-related quality of life)</p> <p>Levels of serum Osteocalcin and beta-cross laps (markers of bone metabolism), - 25hydroxycholecalciferol (vitamin D) quantity were measured at week 0, week 6, week 30 and week 53 seasonal variability of vitamin D level was measured</p>	<p>PCDAI decreased significantly ($p < 0,001$) during the IFX treatment period when compared to the initial scores</p> <p>After one year of IFX therapy, 33/50 of the IFX-treated children were in steroid-free remission (66%, $PCDAI \leq 12.5$) ($p < 0,0001$)</p> <p>IMPACT-III scores were similarly improved after IFX treatment ($p < 0,0001$)</p> <p>After IFX therapy, serum Osteocalcin levels increased significantly ($p < 0,01$)</p> <p>we did not observe significant changes in the serum bCL levels ($p = 0,105$) at any point during the year-long IFX treatment</p> <p>The proportion of patients with a vitamin D deficiency decreased from 57,4% at the onset of the study to 40,0% after one year of IFX</p> <p>At the beginning of the study, 69% of patients were severely deficient and 19% of patients were insufficient in the winter period group, while the 48.6% of patients were deficient and 28,6% were insufficient in the summer period group</p> <p>After one year of IFX treatment, there were no significant differences in the vitamin D level when the initial serum level prior to treatment was compared to the endpoint serum level (</p> <p>no significant changes in BMD Z-scores over time (lumbar and total body BMD Z-scores</p>
--------------------------	---	---	---	---	---

4. Anlage: Picortabelle – Einfluss von Vitamin D auf die Krankheitsaktivität und Remission bei Morbus Crohn

Author/Year	Problem	Study population	Study design	Outcome	Result
Dias de Castro et al., 2015	<p>PORTUGAL</p> <p>To investigate the correlation between serum vitamin D levels and both disease activity and health-related QOL (HRQOL) in a cohort of patients with IBD.</p>	<p>76 patients with IBD were enrolled in this study,</p> <p>72% were female, mean age was 33.8±10.2 years</p> <p>19 had UC (25%) and 57 had CD (75%)</p>	cross-sectional study	<p>All samples were collected during the summer months (July and August)</p> <p>25(OH)D (Vitamin D insufficiency was defined as a level between 20 and 30 ng/mL and deficiency was defined as a level <20 ng/mL)</p> <p>CRP, ferritin, albumin, ESR and hemoglobin levels</p> <p>HRQOL</p> <p>HBI</p>	<p>68% of all patients had insufficient levels of vitamin D (72% of CD patients) and 30% were vitamin D deficient (<20 ng/mL).</p> <p>patients with CD: the location of disease did not have an association with serum vitamin D levels</p> <p>in remission: had higher levels of vitamin D compared with those who were not in remission (p=0,001) Clinical remission was significantly associated with vitamin D sufficiency (p=0,011)</p> <p>lower levels of vitamin D were independently associated with disease activity (p=0,018)</p> <p>IBD patients with low HRQOL (SIBDQ score <50) had significantly lower mean vitamin D levels (p=0,014)</p> <p>A significantly higher proportion of patients with vitamin D insufficiency had higher levels of CRP (p =0,048), but no difference for vitamin D deficiency (<20 ng/mL).</p> <p>IBD patients with SIBDQ scores <50 had significantly lower mean vitamin D levels compared with patients who had SIBDQ scores ≥50 (p=0,041).</p>

<p>Limketkai et al. 2014</p>	<p>USA examine the relationship between UV exposure and IBD severity</p>	<p>289 928 496 hospitalizations in the US between 1998 and 2010 649 932 Crohn's disease (CD), 384 267 ulcerative colitis (UC), and 288 894 297 non-IBD hospitalizations in the US between 1998 and 2010.</p>	<p>retrospective nationwide analysis</p>	<p>UV and hospitalization data from 1998 to 2010 Daily UV radiation data were collected from the NOAA for 57 cities throughout the continental US, Alaska, and Hawaii between 1998 and 2010 The NIS was analyzed for all hospitalizations between 1998 and 2010 NOAA: National Oceanic and Atmospheric Administration NIS: Nationwide Inpatient Sample</p>	<p>The rates of CD and UC hospitalizations were greatest in the lowest UV index group and had a statistically significant trend for more bowel surgeries (P for trend <0,001) Lower UV exposures had a significant trend for more bowel surgeries (P for trend <0,001) significant trend of increasing colectomy rates with lower UV exposures (P for trend <0,001). Low UV exposure is associated with increased IBD hospitalization rates and severity. Low UV groups had greater relative rates of prolonged hospitalizations, bowel surgeries, CD death. Among Non-IBD Patients, low UC exposure was associated with prolonged hospitalization, Death, but not bowel surgery</p>
----------------------------------	--	--	--	---	---

<p>Ananthakrishnan et al. 2013</p>	<p>USA (1) Examine the association between plasma 25(OH)D and risk of subsequent IBD-related surgery or hospitalization (2) analyzing whether normalization of vitamin D status is associated with a reduction in risk for surgery or hospital stays.</p>	<p>3,217 patients (55% CD, mean age 49 yrs)</p>	<p>cohort study</p>	<p>plasma 25(OH)D IBD-related surgery or hospitalization identified using the appropriate procedure ICD-9 codes for surgical procedures or the presence of CD or UC as the primary diagnosis for hospitalizations</p>	<p>10% of CD patients who were never deficient in vitamin D subsequently underwent an IBD-related surgery compared to 13% of those with insufficient levels (Odds ratio (OR) 1.70, 95% confidence interval (CI) 1.24 – 2.34) and 17% of those with deficient levels below 20ng/ml CD, on multivariable analysis, plasma 25(OH)D < 20ng/ml was associated with an increased risk of surgery (OR 1.76 (1.24 – 2.51) and IBD-related hospitalization (OR 0.52, 95% CI 0.38 – 0.69) Supplemental vitamin D use was seen in 52% of those with low vitamin D levels and was associated with a higher likelihood of normalization (OR 1.87, 95% CI 1.31 – 2.66). Non-white race was associated with a significant lower likelihood of normalization (OR 0.53, 95% CI 0.30 – 0.92)</p>
------------------------------------	--	---	---------------------	---	---

<p>Bendix et al. 2015</p>	<p>DENMARK establish a flow cytometry protocol, including nuclear and cytoplasmic VDR expression, and to investigate the effects of vitamin D treatment on T cell VDR expression in CD patients</p>	<p>26 weeks 9 patients receiving vitamin D3 (on the basis of the largest increase in the serum levels of 25-vitD from baseline to week 26) Nine placebo-treated patients seasonally matched</p>	<p>randomized, placebo controlled Placebo(n=9)</p>	<p>anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) VDR, CYP27B1 (1α-Hydroxylase) and RXRa (retinoid X receptor alpha) mRNA (messenger ribonucleic acid) expression levels in CD4⁺ T cells were measured by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction. The flow cytometry protocol enabled detection of cytoplasmic and nuclear VDR expression confocal microscopy and supported by correlation with VDR mRNA expression</p>	<p>Vitamin D treatment did not influence the flow cytometry VDR expression in non-stimulated T cells or the cytokine secretion in PBMC supernatants. 26 weeks of vitamin D treatment reduced CD4⁺ T cell VDR up regulation by 30% in response to TCR (T cell receptor) stimulation compared to the placebo (p=0,027) Vitamin D treatment decreased the activation-induced VDR up-regulation in CD4⁺ T cells by 30% compared to placebo VDR expression was correlated with in-vitro interferon-g production in stimulated PBMCs (p=0,01) --> Vitamin D treatment in CD patients reduces T cell receptor-mediated VDR up-regulation</p>
-------------------------------	---	---	--	---	--

<p>Vossoughinia et al., 2013</p>	<p>IRAN</p> <p>To evaluate the correlation between serum 25(OH)D concentrations and IBD activity in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease.</p>	<p>Sixty IBD patients (34 UC, 26 CD)</p>	<p>cross-sectional prospective study</p>	<p>Validated questionnaires, including True-love for Ulcerative Colitis and Crohn Disease Activity Index (CDAI) for Crohn disease. Serum 25(OH)D concentrations</p> <p>25(OH)D\leq10 (ng/ml) was considered as VitD deficiency and 11\leq25(OH)D$<$29(ng/ml) as VitD insufficiency.</p>	<p>No association between vitamin D deficiency and disease activity in a relatively small number of IBD patients in a short period of time.</p> <p>Mean concentration of serum 25(OH)D was 13,1</p> <p>In this study, 95% of IBD patients were VitD deficient.</p> <p>Serum vitamin D concentrations in active disease were lower than inactive disease (not significant)</p> <p>Frequency of VitD deficiency was 60% in active disease group and 45,7% in inactive disease group. (not significant)</p> <p>serum VitD concentrations were significantly lower in IBD patients with a history of intestinal surgery compared with those without it (p=0,001)</p>
----------------------------------	--	--	--	---	--

<p>Jørgensen et al., 2010</p> <p>REMISSION</p>	<p>DENMARK</p> <p>effectiveness of an oral vitamin D3 (cholecalciferol) treatment in Crohn's disease patients in remission with regard to improved disease course (reduce clinical relapse rate and side effects like hypercalcemia)</p>	<p>108 patients with Crohn's disease in remission (CDAI: less than 150) and normal calcium levels</p> <p>Patients were randomized to receive either 1200 IU vitamin D3 (n = 46) and 1200 mg of calcium or</p> <p>The primary endpoint was clinical relapse.</p> <p>3 Tablets, intake once daily with a meal</p> <p>mean age: 38</p>	<p>Multi-center study (4 hospitals) randomized double-blind placebo-controlled trial</p> <p>placebo 1200 mg calcium (n = 48) once daily during 12 months.</p>	<p>Patients were assessed at 0, 3, 6, 9 and 12 months.</p> <p>Blood samples (CRP, hematocrit, calcium and albumin)</p> <p>CDAI</p> <p>primary endpoint: CDAI > 150</p>	<p>high dose vitamin D (1200 IU) supplement resulted in mean serum 25(OH)D of 96 nmol/L (from mean 69 nmol/L) after 3 months (p<0,001)</p> <p>increase was sustained throughout the 12-month treatment period</p> <p>and a trend for reduced relapse rates at 12 months (13% v 29%, p=0,06)</p> <p>six of 46 patients (13%) in the vitamin D group had clinical relapse compared with 14 of 48 patients (29%) in the placebo group (p=0,06)</p> <p>Serum 25OHD remained unchanged in the placebo group</p> <p>Authors say: Oral intake of 1200 IU vitamin D3 once daily increased serum 25OHD levels significantly and insignificantly reduced the CD relapse rate</p> <p>Larger clinical trials are needed to establish whether vitamin D3 significantly reduces relapse risk in CD</p>
--	--	---	---	---	---

<p>de Bruyn et al. (2014)</p>	<p>NETHERLANDS</p> <p>assess whether CD patients have lower vitamin D levels than healthy controls, and to determine risk factors for vitamin D deficiency</p>	<p>101 patients with CD (69% female, mean age 41 years) 41 healthy controls (89% female, mean age 28 years)</p>	<p>Prospective case-control study</p>	<p>standardized questionnaire, containing demographic data, sunlight exposure, dietary vitamin D intake, smoking habits and medication use</p> <p>HBI, Montreal Classification und bowel resection (if applicable)</p> <p>Serum concentrations of 25(OH)D, CRP calcium, phosphate, alkaline phosphatase and albumin</p>	<p>81% of CD patients and 73% of Control had suboptimal Vitamin D Concentrations (<75 nmol/L)</p> <p>In CD patients, non-Caucasian Ethnicity (p=0,00), azathioprine use (p=0,04), born outside Europe (p=0,002), no sunny or active holiday during the previous year (p=0,04), and never using a tanning bed (p=0,00), BMI (p=0,04), Sun protection behavior (p=0,05) were significantly associated with levels of 25(OH)D below 50 nmol/L</p> <p>In Control group: never using a tanning bed (P=0,01), Ethnicity (non-Caucasian vs. Caucasian) (p=0,05), BMI (p=0,02) were associated with suboptimal vitamin D levels</p> <p>The importance of vitamin D intake (from UV-B exposure and dietary intake) should be stressed</p> <p>disadvantages of UV-B radiation with regard to potential carcinogenic and photoaging skin effects should be taken into consideration</p>
-------------------------------	--	---	---------------------------------------	---	---

<p>Hlavaty et al. 2014</p>	<p>SLOVAKIA</p> <p>Investigate the effect of vitamin D (VD) concentrations and VD supplementation on health related quality of life in inflammatory bowel disease (IBD) patients.</p>	<p>220 IBD patients (141 CD patients and 79 UC patients) - VD serum concentrations of 116 IBD patients (80 CD patients and 36 UC patients) were determined in both the summer/autumn period and the winter/spring period.</p>	<p>retrospective study of a cohort of IBD</p>	<p>Serum concentration of 25(OH)D (≥ 30 ng/mL = normal. 20-29,9 ng/mL = VD-insufficient; < 20 ng/mL = VD-deficient) short inflammatory bowel disease questionnaire (sIBDQ) score</p>	<p>mean VD serum concentration was significantly higher in the summer/autumn period than in the winter/ spring period ($p=0,002$)</p> <p>In the winter/spring period, the mean sIBDQ score was significantly higher for CD patients that had a normal VD serum concentration than for those that had a low VD serum concentration ($P=0,04$)</p> <p>VD supplementation did not significantly affect the mean VD serum concentration in the summer/autumn period</p> <p>In CD: 40% in summer & 26% in Winter 25(OH)D >30ng/ml</p> <p>HRQoL was the highest in patients with VD serum concentrations of 50-59 ng/mL</p> <p>Supplementation with a median of 800 IU/d VD did not influence VD serum concentration or the sIBDQ score</p>
--------------------------------	---	---	---	--	---

<p>Jørgensen et al., 2013</p>	<p>DENMARK</p> <p>To investigate whether active CD was associated with low serum levels of 25OHD, and to compare 25OHD levels in CD patients with healthy individuals in a cross-sectional design. Furthermore, we aimed to investigate whether disease behavior, body mass index, and smoking habits influenced 25OHD levels in CD</p>	<p>182 CD patients (105 women and 77 men), 62 healthy individuals (32 women and 30 men) were used in this study. Median ages for CD patients and healthy controls were 36 and 32 years</p>	<p>cross-sectional study</p>	<p>For CD patients, the following biochemical and clinical parameters were recorded: CPR, CDAI</p> <p>In all participants 25OHD, age, gender, weight, height, smoking status and vitamin D supplement use were recorded.</p>	<p>In CD patients with CDAI (<150), the median serum level of 25OHD was 64 nmol/l whereas the level seen in mild disease was 49 nmol/l and 21 nmol/l in moderately active disease, respectively (P<0,01)</p> <p>serum 25OHD level of 68 nmol/l in CD patients in remission compared with 74 nmol/l in patients with slightly elevated CRP and 35 nmol/l in patients with moderately elevated CRP (p<0,05)</p> <p>In CD patients registered as smokers, we observed a statistically significantly lower median 25OHD level (51 nmol/l) than in CD patients registered as nonsmokers (76 nmol/l) (p<0,01)</p> <p>In CD patients who used vitamin D supplements, 25OHD level was statistically significantly higher (77 nmol/l) than among non-users (55 nmol/l) (p<0,01)</p> <p>CD patients had 25OHD levels comparable to those in healthy controls (p=0,95)</p> <p>Vitamin D supplementation was more frequent in CD patients (44%) than in controls (10%) (p<0,05)</p>
-------------------------------	---	--	------------------------------	--	---

Kini et al.,2014	New Zealand aimed to review seasonal vitamin D levels in CD patients in correlation with disease activity	Thirty-two patients (19 female, mean age 39±16, range 18–73 years)—identifying themselves as New Zealand European and of fair skin type	observation study	first questionnaire enquired about sun exposure and the use of sunblock when outside, and whether they took vitamin D supplement second questionnaire enquired about the symptoms to complete the Crohn’s disease activity index score (CDAI) blood taken for 25(OH)D levels, hematocrit in both seasons	In winter 76% of the participants had serum 25(OH)D levels classified as deficient (<50 nmol/L) and all of them had insufficient 25(OH)D (<75 nmol/L) in winter. In summer, serum 25(OH)D levels were deficient in 10% and insufficient in 55% of the participants 70% of the patients were in clinical remission (CDAI <150) in winter compared with 86% in summer. Mean CDAI score was 103,9 in the winter (range - 10–262, SD 76,9) and 90,2 in the summer (no statistically significant correlation between CDAI and seasonal level of 25(OH)D) no statistically significant correlation between seasonal levels of serum 25(OH)D and the activity of Crohn’s disease.
------------------	--	---	-------------------	--	--

<p>Raftyery et al., 2015a REMISSION</p>	<p>IRELAND investigate the effect of 3 mos. VitD supplementation on IP, LL-37 and markers of disease activity, namely, CDAI and quality of life</p>	<p>Intervention (n=13): active treatment consisted of 2000 IU/d of vitD3 Control (n=14): Placebo daily dose was one tablet, which patients were instructed to take with a meal Patient inclusion criteria: disease remission CDAI <150, CRP<5 mg/L and stable CD therapy for a minimum of 3 months</p>	<p>randomized, double-blind, placebo controlled pilot study placebo capsule: magnesium stearate and microcrystalline cellulose, organoleptically identical to the active treatment, 1 tablet daily to take with a meal</p>	<p>patient data collected at baseline and at the 3-month follow-up oral administration and subsequent 24-h urinary collection of sugar probes, which selectively characterize permeability from different regions of the gut Lactulose and Mannitol were used as markers of small intestine permeability, sucrose as a marker of gastro-duodenal permeability, and sucralose as marker of combined small- and large bowel permeability Serum 25(OH)D LL-37 (Human Cathelicidin) serum hBD2 (human β-Defensin) CDAI CPR Faecal Calprotectin validated Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</p>	<p>25(OH)D concentrations were significantly higher in the VitD-treated group (91,6 nmol/L), compared to the placebo group (40,4 nmol/L (p<0,001)) at 3 months All of those in the placebo group had 25(OH)D concentrations <75 nmol/L at 3 months Intra-group analysis showed increased LL-37 concentrations (p=0,050) and maintenance of IP measures in the treated group. In contrast, in the placebo group, the small bowel (p=.,018) and gastro-duodenal permeability (p=0,030) increased from baseline VitD-treated group, LL-37 levels increased from baseline to 3 months For hBD2 concentrations, no changes were observed for VitD nor placebo treatment in both groups: no significant difference in disease activity markers: CDAI (p=0,568), CRP (p=0,304), QoL (p=0,519) and FC (p=0,706) at 3 months no clinical relapses were documented during the 3-months study period patients with 25(OH)D levels >75 nmol/L had significantly higher concentrations of LL-37 (p<0,001) and QoL scores (p=0,037), significantly lower CRP (p=0,019) and non-significantly lower CDAI (p=0,082)</p>
---	---	--	--	---	---

<p>Raftery et al., 2015b</p>	<p>IRELAND</p> <p>aim of the present study was to investigate the association between vitamin status and markers of CD activity, including intestinal inflammation (FC), disease activity (CAI), and systemic inflammation (CRP)</p>	<p>119 participant (98 in remission, 21 had active disease) median age of 30 years with median disease duration of 11 years</p>	<p>cross-sectional study</p>	<p>serum blood sample for the analysis of CRP, hemoglobin, and vitamin D (25(OH)D), to provide a stool sample for analysis of FC, and to complete a symptom diary for calculation of CDAI</p> <p>Demographic data, clinical data, and anthropometric measures [including height (cm) and weight (kg)]</p>	<p>The majority (74.8 %) had 25OHD levels <75 nmol/L.</p> <p>One-third (n=43) were vitamin D deficient with 25OHD levels <50 nmol/L. 38.7 % had levels between 50 and 74 nmol/L and 4.2 % (n = 5) had very low levels (<25 nmol/L)</p> <p>FC was lower in patients with 25OHD levels >75 nmol/L compared with levels <25 nmol/L (p=0,004). Association between of vitamin D on FC was independent of season.</p> <p>No statistically significant difference in serum 25OHD between different BMI categories (p=0.382).</p> <p>No significant correlation between vitamin D and either CDAI or CRP was observed in this cohort</p> <p>Consistent with those in remission as classified by FC, 25OHD was significantly higher in those in remission compared with those with active disease (p<0,001)</p>
------------------------------	--	---	------------------------------	---	---

<p>Abreu-Delgado et al., 2016</p>	<p>PUERTO RICO examine the relationship between serum vitamin D levels, colonic VDR expression, and histologic disease activity</p>	<p>10 controls and 10 patients with IBD (7 Crohn's disease) ≥ 21 years old</p>	<p>Cross-sectional study</p>	<p>Two colon biopsies were collected from IBD patients (visually diseased mucosa and normal appearing mucosa) Controls provided one colonic biopsy serum blood sample was collected from all patients (25-hydroxyvitamin D levels) inflammation scores, VDR expression Hematoxylin and eosin stained tissue sections from colonic biopsies were classified histologically as normal or colitis (active/inactive), and scored for the degree of inflammation present (0-3, inactive/absent to severe). Tissue sections from colonic biopsies were also stained by immunohistochemistry for VDR, for which representative diagnostic areas were photographed and scored for staining intensity using a 4-point scale</p>	<p>twice as many IBD patients (4/10) had vitamin D deficiency (< 20 ng/mL) compared to controls (2/10) higher percentage of IBD patients (7/10) had insufficient levels of vitamin D (< 30 ng/mL) compared to controls (5/10) Serum vitamin D levels did not significantly correlate with colonic inflammation scores visually diseased mucosa from IBD patients had significantly higher inflammation scores than normal-appearing mucosa from IBD ($P < 0,05$) or controls ($P < 0,01$) Statistically significant differences in VDR immunohistochemistry scores were not observed compared to mucosa and to colonic tissue positive correlation between serum vitamin D levels and VDR expression in normal appearing colonic mucosa ($p < 0,05$) and a negative correlation between VDR expression and inflammation in diseased mucosa</p>
-----------------------------------	---	--	------------------------------	--	--

<p>Yang et al., 2013</p>	<p>determine the oral dose of vitamin D3 required to raise 25(OH)D3 levels above 40 ng/ml in patients with mild-to-moderate Crohn's disease USA</p>	<p>CDAI scores between 150 and 400 and serum levels of 25(OH)D3 > 40 ng/ml 24 weeks 18 Crohn's disease patients started on 1,000 IU/d of vitamin D3 orally once daily for 2 weeks, after which the vitamin D status was evaluated and patients with serum levels of 25(OH)D3 <40 ng/ml had the dose raised to 2,000 IU/d (1,000 IU more every 2 weeks until 25OHD >40 ng/ml were achieved) mean age of 38 years</p>	<p>open labeled prospective clinical trial vitamin D3 supplement (cholecalciferol)</p>	<p>BLOOD: Serum 25(OH)D3, Serum transaminases, serum calcium, PTH, alkaline phosphatase, and albumin, ESR, Serum vascular endothelial growth factor, TNF-a, IL-10, and IL-17 All patients were evaluated at baseline, 2 weeks, 12 weeks, and 24 weeks DIARY: daily bowel function, abdominal pain, sense of general well-being, and antidiarrheal medication for 7 days before office visits to calculate the CDAI score, adverse effect, change of meds IBD QUESTIONNAIRE (IBDQ) measure disease-specific quality of life PHYSICAL ACTIVITY International Physical Activity Questionnaire DIETARY INTAKE: unannounced three telephone 24-h recalls (two weekday and one weekend day) BONE MINERAL DENSITY of proximal femur</p>	<p>Baseline vitamin D status of the Crohn's population was low even among those consuming multivitamin supplements (including vitamin D) Vitamin supplementation for 24 weeks effectively and significantly raised serum 25(OH)D3 levels to 45±19 ng/ml from 16±10 ng/ml 2 weeks of 1,000 IU/d of vitamin D3 was not adequate for raising 25(OH)D3 levels in any of the 18 individuals in the study. In 14 of the 18 patients (78%), the maximal dose of 5,000 IU/d was needed for the 24-week study. Even on the maximum dose of 5,000 IU/d dose for 24 weeks half of the participants failed to achieve serum 25(OH)D3 levels above 40 ng/ml improvement in serum vitamin D status was not associated with a change in serum PTH, calcium and alkaline phosphatase insignificant increase in the BMD of both the right and left hip after 24 weeks of vitamin D3 intake PTH and calcium values were all within the normal range both at the start and at the end of the study After 24 weeks of vitamin D, the CDAI scores were < 150 for 67% of the participants IBDQ scores significantly higher at week 24 than at baseline (p<0,0004) CRP, ESR, TNF-a, IL-17, IL-10, and vascular endothelial growth factor were all found not to be affected by the vitamin D supplementation nor PA --> 24 weeks effectively improved vitamin D status, decreased CDAI scores, and improved IBDQ scores in 18 patients</p>
--------------------------	---	--	--	--	---

<p>Ham et al., 2014</p>	<p>measure vitamin D, VDR, and CYP27B1 levels in the peripheral blood of patients with CD, correlate with biomarkers, and to determine how these were affected by anti-TNF treatment</p>	<p>Thirty-seven patients were enrolled in the study, 20 with active disease and 17 in remission subset of the cohort was enrolled before commencement of infliximab loading and had HBI and vitamin D measured at enrollment, and 2 weeks later</p>	<p>prospective cohort study</p>	<p>Each patient had 10 mL of heparinized whole blood and 5 mL of serum collected at enrollment, and the subset had a second sample collected 2 weeks later. Serum vitamin D levels (25(OH)D) Related gene expression was determined by polymerase chain reaction in T cells. The effect of vitamin D on the proliferation of isolated CD4+ cells was determined measured expression of these genes in the CD4+ PBMCs of patients with CD. flow cytometry to measure the proportion of CD25+ and CD39+ T cells in the CD4+ pool</p>	<p>Serum vitamin D levels were not significantly different between seasons or according to supplement use patients with active disease was 27 ng/mL (± 2) compared with 38 ng/mL (± 3) in those in remission ($P = 0,02$ by t test) Mean serum vitamin D levels were 23 ng/mL (± 3) before anti-TNF and 40 (± 4) ng/mL 2 weeks later ($P < 0,005$) Seven of the 8 had higher serum vitamin D level after infliximab, and 5 of the 8 had a significant decline in the HBI scores Mean CRP after infliximab (3.2 mg/L, SD = 2.4) was significantly lower than pre-infliximab levels ($P = 0,04$) Mean gene expression (fold change) of VDR and CYP27B1 in PBMCs was higher in those with active CD when compared with those with inactive CD ($P = 0,057$) no correlation between serum vitamin D levels and VDR expression in these samples proportion of CD25+ cells among the stimulated CD4+ population increased by 3-fold in the presence of vitamin D at 50 nM, but the proportion of CD39+ cells remained unchanged Patients with active CD exhibit lower vitamin D levels, counter-balanced by a compensatory increase in PBMC, VDR, and CYP27B1 to maximize vitamin D3 production. From a clinical viewpoint, low levels of vitamin D should not be interpreted in isolation</p>
-------------------------	--	---	---------------------------------	---	--

<p>Dumitrescu et al. 2014</p>	<p>ROMANIA describe the relationship between vitamin D levels and inflammatory bowel disease (IBD) characteristics in northeastern Romanian patients</p>	<p>47 IBD patients and 94 healthy volunteers were included in this study. Thirty-three of the IBD patients had UC and 14 had CD</p>	<p>prospective cohort study</p>	<p>Serum vitamin D levels (vitamin D levels as sufficient (> 30 ng/mL), insufficient (20-29 ng/mL), and deficient (< 20 ng/mL)) markers of inflammation (e.g., CRP, fibrinogen level, and ESR) disease duration smoking status,</p>	<p>Vitamin D levels were significantly lower in IBD patients compared to healthy controls (P<0,05) newly diagnosed patients tended to have a lower vitamin D level than patients with established cases in the CD group (18 ng/ml vs. 27ng/ml) CD patients with moderate to severe disease activity had significantly lower vitamin D levels than patients in remission or with mild disease activity (16 ± 6 ng/mL vs. 26 ± 7; 16 ± 6 ng/mL vs. 31 ± 9 ng/mL, respectively, P < 0,05). no statistically significant associations between vitamin D levels and smoking or medication status, or with serum levels of CRP or fibrinogen, or ESR 21% of CD patients and 50% of healthy subjects were vitamin D sufficient</p>
-------------------------------	--	---	---------------------------------	---	---

5. Anlage: Picortabelle – Einfluss von Vitamin D auf das Krebsrisiko

Author/Year	Problem	Study population	Study design	Outcome	Result
Ananthakrishnan et al. 2014	USA examine association between plasma 25(OH)D and risk of specific subtypes of cancer	Multi-institutional IBD cohort, 2,809 IBD patients with a median age of 46 years women (61%) and a majority were white (87%)	prospective cohort study follow-up 11 years	plasma 25(OH)D primary outcome: diagnosis code in the electronic medical record (EMR) of any malignancy excluding non-melanoma skin cancers	one-third of the cohort were deficient in vitamin D (< 20ng/mL), and a similar proportion had insufficient (20–29,9ng/mL) levels follow-up of 11 years, 210 patients (7,5%) developed cancer and 3% metastatic cancer median interval between measurement of 25(OH)D and first diagnosis code for cancer was 627 days The mean plasma 25(OH)D in patients who subsequently developed cancer was 5ng/mL lower than in those who did not develop cancer Each 1ng/mL increase in plasma 25(OH)D was associated with a similar reduction in risk of non-metastatic (OR 0.97, 95% CI 0.95–1.00) and metastatic cancer (OR 0.98, 95% CI 0.96–1.00, p < 0,05 for both) The strongest inverse association was identified for colorectal cancer with an 6% reduction in risk for each 1ng/mL increase in plasma 25(OH)D (OR 0.94, 95% CI 0.91 – 0.97); p=0,01) Significant association with lung cancer Assessment of vitamin D (p=0,02) status should routinely be part of comprehensive care of patients with IBD.

6. Anlage: Picortabelle – Metaanalysen

Author/Year	Problem	Inclusion criteria	Results
Sadeghian et al., 2016	<p>IRAN</p> <p>conduct a meta-analysis of observational studies to summarize the available data on the association between serum vitamin D levels and Crohn's disease</p> <p>Studies reported a correlation coefficient for 25(OH)D and CD severity were also included in the current analysis. No restrictions in terms of type of biomarkers of vitamin D status were performed</p>	<p>Any observational study conducted on humans examined serum vitamin D levels in CD patients</p> <p>Studies reported a correlation coefficient for 25(OH)D and CD severity were also included in the current analysis. No restrictions in terms of type of biomarkers of vitamin D status were performed</p>	<p>63 studies met the inclusion criteria. A total of 11 cohort, 29 case-control, and 18 cross-sectional studies and a letter were included</p> <p>total number of participants was 129,808 patients and 3711 controls with the age range of 11 to 48 y. Most studies were from United States, Denmark, Canada and Ireland</p> <p>overall prevalence of 57,7%</p> <p>inverse association between serum vitamin D levels and severity of Crohn's disease</p> <p>association of vitamin D status and Crohn's disease, we found that CD patients had lower mean levels of 25(OH)D compared with healthy controls. A significant correlation was seen between latitude and 25(OH)D levels (P=0,004) (Metaregression showed that mean levels of 25(OH)D were decreased 0,09 ng/ml for each unit change of latitude among CD patients compared with healthy controls). Moreover, more than half of the patients with CD had vitamin D deficiency. In addition, individuals with lower concentrations of 25(OH)D had greater disease activity than those with sufficient concentrations</p>

<p>Del Pinto et al., 2015</p>	<p>USA conduct a systematic review and meta-analysis of observational studies looking at the association of IBD and its subtypes with vitamin D deficiency</p>	<p>Case-control, cohort, and cross-sectional studies with a control group that reported dichotomous outcomes of vitamin D deficiency in adult or pediatric subjects. Vitamin D deficiency was defined as circulating 25(OH)D <20 ng/mL (<50 nmol/L), according to the Endocrine Society Guidelines</p>	<p>14 articles with a total of 1891 patients (938 IBD cases and 953 controls) patients with IBD had 64% higher odds of vitamin D deficiency when compared with controls (P < 0,0001) 761 adult participants with IBD had nearly double the odds of vitamin D deficiency when compared with 540 controls, 177 pediatric cases with IBD had a higher, although not significant, odds of vitamin D deficiency compared with 413 non-IBD controls We performed meta-regression analysis on the main meta-analysis (IBD versus controls), which showed that latitude had no effect on the association between IBD and serum vitamin D status (P = 0.34)</p>
-------------------------------	--	--	---

<p>Wang et al., 2014</p>	<p>CHINA evaluate the association of VDR polymorphisms with the occurrence of IBD by a comprehensive meta-analysis of the current literature and to address the potential sources of heterogeneity and publication bias</p>	<p>1) evaluation of at least one studied polymorphism (ApaI, BsmI, FokI, or TaqI) in the VDR gene and the risk for IBD (CD and/or UC); 2) case-control or cross-sectional or nested case-control study design; 3) availability of genotype or allele counts of studied polymorphisms between patients and controls in order to estimate the odds ratio (OR) and its corresponding 95% confidence interval (CI). Meanwhile, reported crude/adjusted ORs of the studied associations were also included.</p>	<p>9 articles which included 1666 cases of ulcerative colitis (UC) cases, 1796 cases of CD, and 2647 controls there were 1902 (940 CD/962 UC) cases and 1468 controls for polymorphism ApaI, 1512 (713 CD/799 UC) cases and 1616 controls for BsmI, 2315 (1098 CD/1217 UC) cases and 1676 controls for FokI, and 3053 (1553 CD/1500 UC) cases, and 2145 controls for TaqI Overall null significant association was found for ApaI polymorphism in allele comparison We failed to find any significant association between BsmI polymorphism and IBD risk in allele comparison No significance was noted in the association between FokI polymorphism and IBD risk in allele comparison, The pooled OR from all included studies indicated a significant association between TaqI polymorphism and IBD risk in allelic comparison In ethnicity-stratified analyses, there was a significant association among Caucasian populations in the allele model no significance was observed in East Asians or Middle Eastern individuals in any kind of comparisons IBD risk estimates associated with VDR polymorphisms were remarkably different across ethnic groups, with Caucasians showing a positive association only for the TaqI polymorphism, but Middle Easterners showing a protective effect of FokI polymorphism. Similarly, for BsmI polymorphism, significance was merely found in East Asians, suggesting that the VDR genetic defects might exert a pleiotropic role in the pathogenesis of IBD or interact with other genetic or environmental factors IBD by indicating that the VDR ApaI polymorphism may increase the risk of CD</p>
------------------------------	---	--	--

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 26.05.2017