

Aus der Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. S. Stilgenbauer

Prospektive Studie zur Vitamin D3-Substitution in der OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie

*Prüfung einer sicheren und zuverlässigen Anwendung der Formel nach van
Groningen et al. auf einen Zielwert von 65 ng/ml im Vorfeld einer Rituximab-
Therapie & Evaluation der Wirksamkeit einer Erhaltungsdosis von 20.000 IU*

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von: Jonas Matthias Jabs
geboren am 22.09.1991 in Duisburg



UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes

Tag der Promotion: 03.03.2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. M. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. S. Stilgenbauer

Prof. Dr. J. Reichrath

Zusammenfassung/Abstract

Die Prävalenz des Vitamin D-Mangels in Deutschland ist hoch. Für Patienten, die an einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom erkrankt sind, geht ein Vitamin D-Mangel mit einer schlechteren Prognose einher. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom und Behandlung mit R-CHOP bei Vitamin D-Spiegeln ≤ 8 ng/ml ein signifikant kürzeres Überleben haben. Bei Spiegeln von 65 ng/ml konnte experimentell eine optimierte Wirksamkeit von CD20-Antikörpern ermittelt werden. Eine Substitutionsdosis für Vitamin D3 kann nach der van Groningen et al.-Formel berechnet werden. Diese Arbeit überprüft die Übertragbarkeit der Formel auf den Zielwert von 65 ng/ml an 100 Patienten innerhalb der OPTIMAL >60 /DR.CHOP-Studie. Der Vitamin D-Spiegel wurde zum ersten Staging, Interim-Restaging bzw. Abschluss-Staging sowie nach jeder Substitutionsdosis mit Vitamin D3 bestimmt. Zur Beurteilung der klinischen Sicherheit wurden unerwünschte Ereignisse 3. und 4. Grades bei Patienten mit und ohne hochdosierter Vitamin D3-Substitution gegenübergestellt. Als historische Vergleichsgruppe dienten die ersten 135 Studienpatienten vor Einführung der Vitamin D3-Substitution in der OPTIMAL >60 /DR.CHOP-Studie.

14,3% der Patienten erreichten nach einer Substitutionsdosis den Zielwert von 65 ng/ml, durchschnittlich betrug der Anstieg 27,8 ng/ml, auf $45,6 \pm 18,7$ ng/ml. In weiteren Substitutions-Schritten erreichten die Patienten im Mittel $52,6 \pm 13,8$ ng/ml nach einer zweiten bzw. $56,0 \pm 9,6$ ng/ml nach einer dritten Dosis. In der OPTIMAL >60 /DR.CHOP-Studie wird die Formel nach Amendment Nummer drei in einer modifizierten Variante angewandt. Diese verwendet eine höhere Dosierung, um den Zielspiegel zu erreichen. Mit 20.000 IU Vitamin D3 wöchentlich ließ sich der Mittelwert der gesamten Gruppe bis zum Interim-Restaging bzw. Abschluss-Staging aufrechterhalten. Bei höheren Vorwerten (ab ca. 44 ng/ml) war die Dosierung jedoch nicht vollkommen zuverlässig. Unerwünschte Ereignisse 3. und 4. Grades, insbesondere Hyperkalzämien und assoziierte Beschwerden, traten nach hochdosierter Vitamin D3-Gabe nicht häufiger auf. Dies spricht für eine sichere Anwendung einer Vitamin D3-Substitution in einer nach van Groningen et al. berechneten Dosierung.

Prospective study for vitamin D3 substitution in the OPTIMAL>60/DR.CHOP trial

Examination of a safe and reliable use of the van Groningen et al. formula for a target value of 65 ng/ml ahead of a Rituximab-therapy and evaluation of the efficiency of 20.000 IU weekly for maintaining the vitamin D level.

Abstract

The prevalence of vitamin D deficiency in Germany is high. For patients suffering from diffuse large cell B-cell lymphoma, vitamin D deficiency is associated with a worse prognosis. It was shown that especially patients with diffuse large cell B-cell lymphoma treated with R-CHOP have a significantly shorter survival at vitamin D levels ≤ 8 ng/ml. At levels of 65 ng/ml, an optimal efficacy of CD20 antibodies could be determined experimentally. A substitution dose for vitamin D3 can be calculated according to the van Groningen et al. formula. This work examines the transferability of the formula to the target value of 65 ng/ml in 100 patients within the OPTIMAL>60/DR.CHOP study. The vitamin D level was determined at the first staging, interim or final staging and after each substitution dose with vitamin D3. To assess clinical safety, adverse events of grade 3 and 4 were compared in patients with and without high-dose vitamin D3 substitution. The first 135 study patients before the introduction of vitamin D3 substitution in the OPTIMAL>60/DR.CHOP study served as the historical comparison group.

14.3% of the patients reached the target value of 65 ng/ml after one substitution dose, the average increase was 27.8 ng/ml, to 45.6 ± 18.7 ng/ml. In further substitution steps, patients achieved an average of 52.6 ± 13.8 ng/ml after a second dose and 56.0 ± 9.6 ng/ml after a third dose. Since amendment number three of the OPTIMAL>60/DR.CHOP study, the formula is used in a modified variant. It uses a higher dosage to reach the target level. With 20.000 IU vitamin D3 per week, the mean value of the whole group could be maintained until interim or final staging. However, the dosage was not completely sufficient for higher previous values (from approximately 44 ng/ml). Grade 3 and 4 adverse events, in particular hypercalcemia and associated complaints, did not occur more frequently after high-dose vitamin D3 administration. This indicates a safe application of vitamin D3 in a dosage calculated according to van Groningen et al..

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung/Abstract	I
Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einleitung	12
1.1 Relevanz der Thematik.....	12
1.2 Vitamin D.....	12
1.2.1 Grundlagen.....	12
1.2.2 Endogene Synthese und Serumspiegel.....	13
1.2.3 Abbau und Ausscheidung.....	15
1.2.4 Exogene Zufuhr.....	15
1.2.5 Physiologische Wirkungen.....	16
1.2.6 Assoziation zu Erkrankungen.....	18
1.2.7 Intoxikationsgefahr bei hoher Dosierung.....	20
1.3 Aggressive CD20+ B-Zell-Lymphome.....	21
1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	21
1.3.2 Klassifikation und Stadieneinteilung.....	21
1.3.3 Symptomatik und Diagnostik.....	22
1.3.4 Therapie.....	23
1.4 Die OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie.....	24
1.4.1 Studienfragen.....	24
1.4.2 Staging und Vorphase.....	25
1.4.3 Therapieschemata.....	26
1.5 Zielsetzung der Arbeit.....	29
2 Material und Methodik	30
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
2.2 Patientenkollektiv.....	31
2.3 Klinischer Ablauf.....	32
2.4 Praktischer Ablauf.....	34

2.5 Software und Statistik	34
3 Ergebnisse.....	35
3.1 Vitamin D-Spiegel und -Substitution	35
3.1.1 Werte vor Therapiebeginn	35
3.1.2 Erste Substitution mit Dekristol	37
3.1.3 Zweite und dritte Aufsättigung	39
3.1.4 Werte zum Interim-Restaging/Abschluss-Staging	41
3.1.5 Erhaltungsdosis	42
3.2 AE 3. und 4. Grades bei Vitamin D-Substitution	44
4 Diskussion.....	46
4.1 Vitamin D-Spiegel vor Substitution	46
4.2 Überprüfung der Formel nach van Groningen	46
4.3 Prüfung der Erhaltungsdosis.....	47
4.4 Vergleichsstudien.....	48
4.5 AE 3. und 4. Grades	50
4.6 Fazit/ Ausblick.....	50
4.7 Stärken und Schwächen der Arbeit	51
5 Literaturverzeichnis.....	52
6 Anhang.....	61
7 Dank/Publicationen.....	121
7.1 Dank.....	121
7.2 Publikationen	122

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Synthese und Aktivierung von Vitamin D3; Quelle: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie, Springer, 2014.....	14
Abbildung 2: Funktionen Vitamin D, Eigendarstellung mittels Microsoft PowerPoint .	17
Abbildung 3: Ergebnisse der Patienten aus der Trainingskohorte der RICOVER-60-Studie, die ohne Rituximab (A, C, E) und mit Rituximab (B, D, F) behandelt wurden. EFS (A, B), PFS (C, D) und OS (E, F). Die goldene Linie zeigt Patienten mit 25-OH Vitamin D3-Spiegeln ≤ 8 ng/ml; die blaue Linie zeigt Patienten mit 25-OH Vitamin D3-Spiegeln von mehr als 8 ng/ml. Dargestellt sind die Hazard Ratios (HRs) und P-Werte aus der multivariablen Analyse, die um die Risikofaktoren des Internationalen Prognoseindex bereinigt wurden. Quelle: Bittenbring et al. 2014.....	19
Abbildung 4: Internationaler prognostischer Index, Kriterien, Eigendarstellung mittels Microsoft PowerPoint.....	22
Abbildung 5: Therapiearme und Ablauf der OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie bei den Gruppen F-A/-B, Flussdiagramm, Eigendarstellung mittels Microsoft PowerPoint.....	27
Abbildung 6: Therapiearme und Ablauf der OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie bei den Gruppen LF-A/-B/-C/-D, Flussdiagramm, Eigendarstellung mittels Microsoft PowerPoint	28
Abbildung 7: Verteilung der Therapieschemata nach Geschlecht, Histogramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22	31
Abbildung 8: Vitamin D-Werte vor Substitution, Histogramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22.....	36
Abbildung 9: Calcium-Werte vor Substitution, Histogramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22.....	36
Abbildung 10: Vitamin D-Werte nach korrekt durchgeführter erster Substitution, Histogramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22	37
Abbildung 11: Calcium-Werte nach korrekt durchgeführter erster Substitution, Histogramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22	38
Abbildung 12: Vitamin D-Werte vor und nach korrekt durchgeführter erster Substitution, Streudiagramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22	38

Abbildung 13: Überblick über alle Abläufe zur Vitamin D-Bestimmung und - Substitution, Flussgrafik, Eigendarstellung mittels Microsoft PowerPoint	40
Abbildung 14: Vitamin D-Werte zum (Interim-)Restaging bzw. Abschluss-Staging bei allen Patienten, Histogramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22	41
Abbildung 15: Vitamin D-Werte zum (Interim-)Restaging bzw. Abschluss-Staging bei allen mindestens einmal korrekt substituierten Patienten, Histogramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22	42
Abbildung 16: Vitamin D-Werte vor Beginn einer Erhaltungstherapie mit 20.000 IU (Zwischen Interim-Restaging bzw. Abschluss-Staging und letzter Substitution) und danach (zum Interim-Restaging bzw. Abschluss-Staging), Regressionsgerade, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22	43
Abbildung 17: Datensammlung der Arbeit, Eigendarstellung mittels Microsoft Excel	120

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Patienten auf verschiedene Dosierungen zur Erhaltungstherapie.....	43
Tabelle 2: Häufigkeit von AE 3./4. Grades ohne bzw. mit Vitamin D3-Substitution	45
Tabelle 3: Einschlusskriterien OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie, Quelle: Studienprotokoll OPTIMAL>60/DR.CHOP DSHNHL 2009-1, Amendment 5, V08.0-F, Stand 09.03.2018, EudraCT-Nr. 2010-019587-36.....	61
Tabelle 4: Ausschlusskriterien OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie, Quelle: Studienprotokoll OPTIMAL>60/DR.CHOP DSHNHL 2009-1, Amendment 5, V08.0-F, Stand 09.03.2018, EudraCT-Nr. 2010-019587-36.....	62
Tabelle 5: Chi-Quadrat Test zum Vergleich von AE 3./4. Grades bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm64	
Tabelle 6: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Panzytopenien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	66
Tabelle 7: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Leukopenien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	68
Tabelle 8: Chi-Quadrat Test zum Vergleich des Auftretens von Neutropenien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	70
Tabelle 9: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Lymphopenien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	72
Tabelle 10: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Anämien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	74
Tabelle 11: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Leukozytosen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	76

Tabelle 12: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Thrombopenien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	78
Tabelle 13: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Hyperkalzämien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	80
Tabelle 14: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Thrombembolien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	82
Tabelle 15: exakter Test nach Fisher zum Vergleich des Auftretens von Fieber bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	84
Tabelle 16: Chi-Quadrat Test zum Vergleich des Auftretens von Infektionen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	86
Tabelle 17: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Gastroenteritis bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	88
Tabelle 18: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Arrhythmien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	90
Tabelle 19: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von kardialen Störungen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	92
Tabelle 20: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Muskelschwächen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	94
Tabelle 21: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Duodenalulcera bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	96
Tabelle 22: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Nierenversagen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	98

Tabelle 23: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Tumorlysesyndrom bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	100
Tabelle 24: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Hyperglykämien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	102
Tabelle 25: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Fatigue bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	104
Tabelle 26: Chi-Quadrat Test zum Vergleich von Polyneuropathien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	106
Tabelle 27: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Nausea bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	108
Tabelle 28: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Erbrechen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	110
Tabelle 29: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Obstipation bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	112
Tabelle 30: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Frakturen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm.....	114

Abkürzungsverzeichnis

1 α ,25(OH) ² Vitamin D	Am ersten und 25. Kohlenstoffatom hydroxyliertes Vitamin D, Calcitriol
25-OH Vitamin D	Am 25. Kohlenstoffatom hydroxyliertes Vitamin D, Calcidiol
ADCC	Antibody dependent cellular cytotoxicity
AE	Adverse events/unerwünschte Ereignisse
BMI	Body Mass Index
C1-Hydroxylase	Enzym mit dem Produkt 1 α ,25(OH) ² Vitamin D
CD20	Cluster of differentiation 20 (immunphänotypisches Oberflächenmerkmal)
CMV	Zytomegalievirus
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CYP24A1	Cytochrom P450 24A1
DBP	Vitamin D-bindendes Protein
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
F-A/B	Favourable Gruppe A/B
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
IPI	Internationaler prognostischer Index
IU	Internationale Einheiten/International units
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
LF-A/B/C/D	Less favourable Gruppe A/B/C/D
LDH	Laktatdehydrogenase
MED	Minimale Erythemdosis (Sonnenstrahlungsdosis, welche bei Ablesung nach 24 Stunden ein geringfügiges Erythem hervorruft)
mg	Milligramm
mmol/l	Millimol pro Liter

MRT	Magnetresonanztomographie
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
nmol/l	Nanomol pro Liter
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OS	Overall survival/Gesamtüberleben
P.	Punkt
PDIA3	Protein-disulfideisomerase-associated 3
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie- Computertomographie
PFS	Progression free survival/progressionsfreies Überleben
PR-Rate	Rate of partial responses/partielle Anprechrte
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Oncovin (Vincristin), Predniso(lo)n
R-CHLIP	Siehe R-CHOP, liposomales statt konventionelles Vincristin
SAE	Serious adverse events/ernsthafte unerwünschte Ereignisse
CR-Rate	Rate of complete remissions/komplette Remissionsrate
RXR	Retinoidsäure X-Rezeptor
EFS	Event-free survival/ereignisfreies Überleben
SUV	Standardized uptake value
MTV	Metabolic tumor volume
TLG	Total lesion glycolysis
UVA-Strahlung	Nahes ultraviolettes Licht (Wellenlänge 380-315 nm)
UVB-Strahlung	Mittleres ultraviolettes Licht (Wellenlänge 315-280 nm)
Δ Vit D3	Differenz aus Zielwert des Vitamin D- und aktuellem Spiegel

1 Einleitung

1.1 Relevanz der Thematik

"Vitamin D deficiency is a risk factor for elderly patients with DLBCL treated with R-CHOP" [5]

Diese wichtige Erkenntnis gibt Hoffnung auf eine nebenwirkungsarme und zugleich effiziente Verbesserung der Wirksamkeit von gegen cluster of differentiation 20 (CD20) gerichteten Antikörpern durch zusätzliche Gabe von Vitamin D-Präparaten. In einer Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Ernährung wird bei geschätzt 78% der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands eine unzureichende Vitamin D-Versorgung beschrieben [41], weltweit wird in einem Review ein Anteil von 88,1% beschrieben [21]. In Deutschland konnte bei 12,5% bis 17% der Bevölkerung ein schwerer Mangel nachgewiesen werden [35] [22]. Demnach können unter Umständen viele Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) von einer Vitamin D-Substitution profitieren. Eine Schwierigkeit besteht in der Ermittlung einer geeigneten Dosis, um einen gewünschten Spiegel zügig zu erreichen, ohne eine Intoxikation zu riskieren. Diese Arbeit beschäftigt sich deshalb mit der zuverlässigen und sicheren Aufsättigung des Vitamin D-Spiegels bei Patienten über 60 Jahren mit DLBCL sowie mit der Aufrechterhaltung dieses Spiegels.

1.2 Vitamin D

1.2.1 Grundlagen

Vitamin D ist eines der vier fettlöslichen Vitamine. Die größte Bedeutung hat es für Knochenstoffwechsel und Calcium-Homöostase. [26] [50] Doch auch im Bereich der Onkologie gewinnt Vitamin D durch seine zellzyklusmodulierende Wirkung zunehmend an Bedeutung [8].

1.2.2 Endogene Synthese und Serumspiegel

Das fettlösliche Secosteroid Vitamin D wird in der menschlichen Haut gebildet [26] [50]. Diese Möglichkeit unterscheidet Vitamin D von der allgemeinen Vitamindefinition [50]. Die endogene Synthese wird durch mittleres ultraviolettes Licht (UVB-Strahlung) vermittelt [26] [50] [78]. Eine ausreichende UVB-Strahlung ist in Deutschland etwa sechs Monate im Jahr vorhanden [79]. Sonnenbänke sind aufgrund variabler Anteile von nahem (UVA-Strahlung) und mittlerem ultraviolettem Licht nicht uneingeschränkt als zuverlässige Quelle für die Synthese von Vitamin D₃ empfohlen [38]. In der Leber aus Cholesterol gebildetes und anschließend in den Keratinozyten der Haut abgelagertes 7-Dehydrocholesterol wird durch UVB-Strahlung in Prävitamin D₃ konvertiert [26]. Dieses Prävitamin transformiert sich nun entweder zu den inaktiven Produkten Lumi- und Tachysterol oder wandelt sich per temperaturabhängiger Isomerisierung zum tatsächlichen Vitamin D₃ (Cholecalciferol) um [26]. Durch einen Mechanismus, bei dem nach prolongierter UVB-Exposition vermehrt Lumi- und Tachysterol gebildet werden, schützt sich der Körper vor einer Intoxikation [26]. Umgekehrt werden diese im Fettgewebe gespeicherten Formen in Zeiten einer Unterversorgung erneut in aktive Metaboliten umgesetzt [26]. Das hydrophobe Vitamin D₃ wird an Vitamin D-bindendes Protein (DBP) angelagert und im Serum transportiert [26]. In der Leber wird es durch eine Hydroxylierung am 25. Kohlenstoffatom in 25-OH Vitamin D₃ (Calcidiol) umgewandelt [38]. Diese Form ist ein Indikator des Vitamin D-Status [26] [50] [78]. In der Niere findet eine weitere Hydroxylierung am ersten Kohlenstoffatom zu aktivem 1 α ,25(OH)² Vitamin D₃ (Calcitriol) statt [78] [28]. Dieser Schritt wird reguliert durch Parathormon, Calcium- und Phosphat-Spiegel [50] [28]. Zudem wird die Transkription des zuständigen Enzyms, der C1-Hydroxylase, direkt durch eine hohe Serumkonzentration von aktivem Vitamin D₃ reduziert [50]. In beiden Hydroxylierungsschritten handelt es sich bei den Enzymen um Cytochrom p450-abhängige Hydroxylasen, die ein wasserlöslicheres Produkt hervorbringen [50] [51]. Dennoch wird auch ein Großteil von 1 α ,25(OH)² Vitamin D₃ im Blut gebunden an Transcalciferin, ein in der Leber synthetisiertes Globulin, transportiert [50]. Neben der Niere sind auch zahlreiche weitere Organe, wie beispielsweise Gastrointestinaltrakt, Plazenta, Gehirn und Haut in der Lage, aktives 1 α ,25(OH)² Vitamin D₃ aus zirkulierendem 25-OH Vitamin D₃ zu synthetisieren [79] [38].

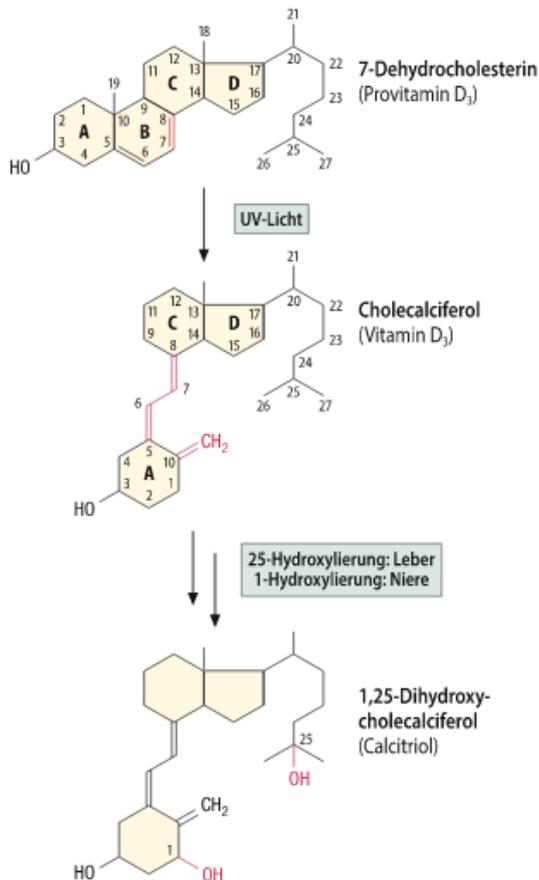


Abbildung 1: Synthese und Aktivierung von Vitamin D₃; Quelle: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie, Springer, 2014

Ein hellhäutiger Mensch produziert in 20-30 Minuten unter direkter Sonneneinstrahlung ein Äquivalent von ca. 20.000 internationalen Einheiten/international Units (IU) oral eingenommenen Vitamin D [16]. Bei der Exposition gegenüber Sonnenstrahlung in Badekleidung und in einer minimalen Erythemdosis (MED) wird ebenfalls ein Anstieg des Vitamin D₃-Spiegels äquivalent zu ca. 20.000 IU beschrieben [28]. Dabei wird die minimale Erythemdosis als jene Dosis definiert, welche bei Ablesung nach 24 Stunden ein geringfügiges Erythem hervorruft [28].

Dunkelhäutige Menschen benötigen deutlich längere direkte Aufenthalte im Sonnenlicht, um eine ähnliche Menge Vitamin D₃ zu synthetisieren [26]. Die Ursache liegt in der Reflexion und Adsorption von UVB-Strahlung durch Melanin [26] [16]. In diesem Zusammenhang spielt auch das Geschlecht eine Rolle. Frauen besitzen, möglicherweise wegen eines erhöhten Vitamin D-Bedarfs in Schwangerschaft und Stillzeit, eine signifikant geringere Hautpigmentation und damit erhöhte Synthesekapazitäten [30]. Mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) sinkt der Vitamin D-Spiegel. Dies erklärt sich vermutlich dadurch, dass 25-OH Vitamin D in Fettkompartimenten gespeichert wird [16] [74]. Umweltfaktoren, wie etwa eine erhöhte Luftverschmutzung, können durch

Zunahme des troposphärischen Ozons und einer damit einhergehenden Adsorption von UVB-Strahlung durchaus auch geringere Serumspiegel nach sich ziehen [25]. Unterschiedliche Spiegel lassen sich zudem durch Ernährungsgewohnheiten erklären [46]. Eine Hauptquelle des Vitamins sind nämlich vor allem ölreiche Fischarten, wie sie in größerem Ausmaß insbesondere in skandinavischen Ländern verzehrt werden [28] [64]. Hautpigmentierung und Ernährung erklären vermutlich das geographische Nord-Süd-Gefälle des Vitamin D-Spiegels, welches in einigen Studien beschrieben wird [46] [64]. Daneben gibt es zahlreiche mit Vitamin D angereicherte Speisen wie Milch und Margarine [26] [28]. Ein signifikant höherer Vitamin D-Spiegel der Bevölkerung Nordamerikas lässt sich wahrscheinlich durch eine häufigere Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin D erklären [64].

Grenzwerte für ausreichende Vitamin D-Spiegel sind aktuell noch nicht global standardisiert [64]. 25-OH Vitamin D-Spiegel <10 ng/ml werden in den meisten Fällen als Defizit bezeichnet [22] [64]. In dieser Arbeit werden Spiegel <30 ng/ml, welche zumeist als Vitamin D-Mangelzustand gelten [35] [3], als insuffizient bezeichnet.

1.2.3 Abbau und Ausscheidung

Die Inaktivierung von aktivem Vitamin D findet durch eine C24-Hydroxylierung statt, diese ist Cytochrom P450 24A1- (CYP24A1) abhängig. $1\alpha,25(\text{OH})^2$ Vitamin D aktiviert diese Reaktion im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus [77]. Letztendlich wird auch 25-OH Vitamin D über ähnliche Stoffwechselwege eliminiert [77]. Die beschriebenen Reaktionen laufen, neben der Niere, in vermutlich allen Zielgeweben des aktiven Vitamin D ab. [28]

1.2.4 Exogene Zufuhr

Bei exogen zugeführtem Vitamin D wird unterschieden zwischen Vitamin D₂ (Ergocalciferol) aus Pflanzen und einigen Fischen sowie tierischem Vitamin D₃ (Cholecalciferol) [38] [28]. Diese unterscheiden sich strukturell lediglich an einer Seitenkette [69]. Nach Resorption im Gastrointestinaltrakt werden diese Produkte per Chylomikron über die Lymphe in den linken Venenwinkel transportiert [28]. Ab hier dient ebenfalls DBP dem Transport zu Leber und Niere, wo dieselben 25- und 1α -Hydroxylierungen stattfinden wie bei endogen synthetisiertem Vitamin D₃ und ein nahezu einheitliches Produkt, $1\alpha,25(\text{OH})^2$ Vitamin D₂ oder D₃, hervorgebracht wird [28] [69]. Ergebnisse darüber, welche der beiden Formen, Ergocalciferol oder Cholecalciferol, zur oralen Substitution

vorzuziehen ist, sind relativ eindeutig. Auch wenn eine 2013 durchgeführte Studie beispielsweise eine gleichwertige Wirkung auf den 25-OH Vitamin D-Spiegel feststellte [3], beschrieben mehrere Reviews [80] [4] und eine Studie aus dem Jahr 2011 [19] eine Überlegenheit von Vitamin D3. Nach aktueller Studienlage ist bei Vitamin D-Mangel im Allgemeinen somit eine Substitution mit Vitamin D3 zu bevorzugen [15]. Insbesondere bei einer Substitution in Bolusform zeigte sich ein signifikant höherer Spiegelanstieg gegenüber Vitamin D2 [15]. Ergocalciferol scheint schneller an seinem 24. Kohlenstoffatom hydroxyliert und damit inaktiviert zu werden, wohingegen Katalysatoren derartiger Reaktionen bei Cholecalciferol weniger effektiv zu sein scheinen [69] [4]. Zudem wird vermutet, dass Vitamin D3 das bevorzugte Substrat der hepatischen Hydroxylierung am 25. Kohlenstoffatom ist [69]. Eine Zufuhr von 400 bis 800 IU täglich wird aktuell empfohlen, um einen Vitamin D-Mangel zu vermeiden [35]. Körpergewicht und Vitamin D-Vorwert haben sich als wesentliche Einflussfaktoren des Ansprechens auf eine orale Substitution herausgestellt [70].

1.2.5 Physiologische Wirkungen

Die aktive Form, $1\alpha,25(\text{OH})^2$ Vitamin D, übt viele ihrer Funktionen über die Bindung eines intrazellulären Vitamin D-Rezeptors aus. Dieser hochaffine nukleäre Rezeptor ähnelt den Steroidhormonrezeptoren. [26] Er hat eine Zinkfinger-Domäne und wirkt als Transkriptionsfaktor [56]. Bis zu 2000 Gene werden auf diese Weise direkt oder indirekt beeinflusst [28].

Vitamin D reguliert die Calcium- und Phosphat-Homöostase durch Erhöhung der Calcium- und Phosphat-Resorption im Gastrointestinaltrakt sowie der Calcium-Rückresorption in der Niere [28]. Die Mineralisation des Knochens wird stimuliert [50] [38].

Der Vitamin D-Rezeptor lässt sich beispielsweise in Immunzellen, Neuronen, Kardiomyozyten, vaskulären Endothelzellen und pankreatischen Beta-Zellen finden [70]. Das Spektrum biologischer Wirkungen des Vitamins reicht von Proliferationshemmung durch eine gesteigerte Synthese der Zellzyklusregulatoren p21 und p27 bis zu proapoptischen Effekten, Hemmung von Angiogenese und Förderung der Zellreifung [50] [28] [16]. Makrophagen werden in ihrer Funktion der Immun- und Tumorantwort durch eine Vitamin D-abhängig gesteigerte Produktion antimikrobieller Substanzen beeinflusst [8]. Einen Überblick gibt die folgende Abbildung:



Abbildung 2: Funktionen Vitamin D, Eigendarstellung mittels Microsoft PowerPoint

1.2.6 Assoziation zu Erkrankungen

Bei Vitamin D-Mangel bestehen Hinweise für eine Assoziation zu Erkrankungen wie Typ I [28] und II Diabetes mellitus [17], arterieller Hypertonie [73], kardiovaskulären Erkrankungen [17], gastrointestinalen Malignomen [16], Depressionen, Schwangerschaftskomplikationen, Autoimmunerkrankungen, Allergien und allgemeiner Gebrechlichkeit [28]. Eine erhöhte Gesamtsterblichkeit sowie eine gesteigerte Inzidenz und Mortalität einiger Krebserkrankungen bei Vitamin D-Mangel konnte in einigen Studien gezeigt werden [16] [15] [45]. Nach aktueller Studienlage profitieren vermutlich insbesondere Patienten mit Ausgangswerten unterhalb gewisser Grenzwerte (für das Risiko oberer Atemwegsinfekte beispielsweise 10 ng/ml) von einer Substitution mit Vitamin D [61]. Bei einigen Non-Hodgkin-Lymphomen kann ein Vitamin D-Mangel wahrscheinlich sowohl ein erhöhtes Risiko für die Krankheitsentstehung [16] [40] als auch eine schlechtere Prognose bedingen [68]. Dies gilt insbesondere für DLBCL [13]. In aktivierten T-Lymphozyten lässt sich eine 1α -Hydroxylase zur Aktivierung des Hormons nachweisen [37]. Dies legt eine Verknüpfung von Vitamin D und immunologischen Prozessen nahe. Es konnte gezeigt werden, dass Vitamin D-Spiegel ≤ 8 ng/ml für an DLBCL erkrankte und mit R-CHOP behandelte ältere Patienten einen unabhängigen Risikofaktor darstellen und mit einem signifikant kürzeren Überleben assoziiert sind [5].

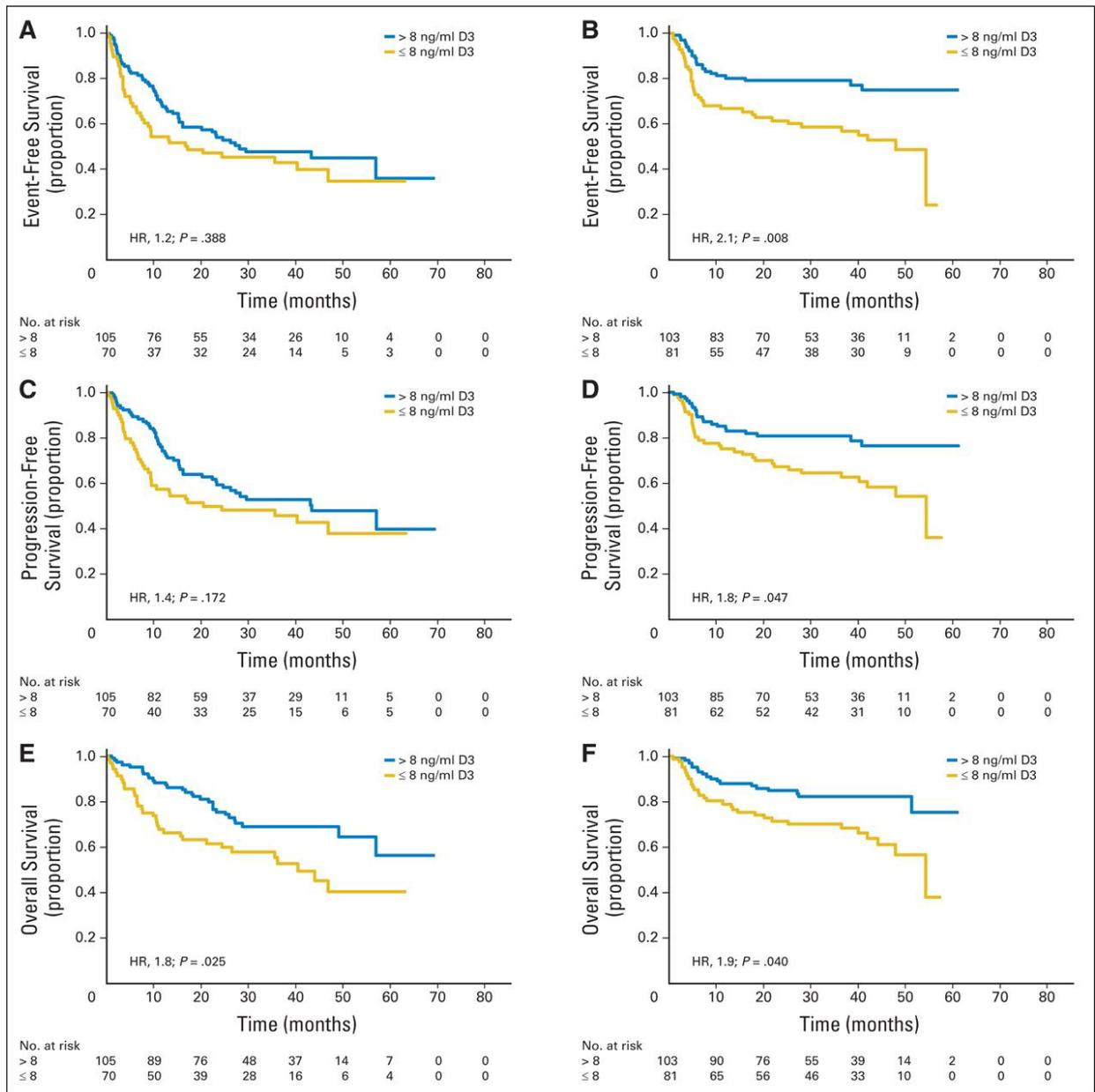


Abbildung 3: Ergebnisse der Patienten aus der Trainingskohorte der RICOVER-60-Studie, die ohne Rituximab (A, C, E) und mit Rituximab (B, D, F) behandelt wurden. EFS (A, B), PFS (C, D) und OS (E, F). Die goldene Linie zeigt Patienten mit 25-OH Vitamin D3-Spiegeln ≤ 8 ng/ml; die blaue Linie zeigt Patienten mit 25-OH Vitamin D3-Spiegeln von mehr als 8 ng/ml. Dargestellt sind die Hazard Ratios (HRs) und P-Werte aus der multivariablen Analyse, die um die Risikofaktoren des Internationalen Prognoseindex bereinigt wurden. Quelle: Bittenbring et al. 2014

Zudem konnte eine verbesserte antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) nach Substitution mit Vitamin D gezeigt werden [5]. Die hierbei verwendeten Antikörper waren die CD20-Antikörper Rituximab und Obinutuzumab. Experimentell konnte daraufhin eine optimale ADCC der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) bei einem Vitamin D-Serumspiegel von 65 ng/ml gezeigt werden [6] [49]. Bei niedrigeren, der klinischen Situation ähnlichen Serumspiegeln des CD20-Antikörpers zeigten sich stärkere Effekte [49]. Klinisch konnte bereits eine Verbesserung des EFS (event-free survival/ereignisfreies Überleben) bei mit Rituximab behandelten Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen nach Vitamin D-Substitution gezeigt werden [23].

1.2.7 Intoxikationsgefahr bei hoher Dosierung

Eine toxische Dosierung liegt langfristig vermutlich bei etwa 10.000 bis 40.000 IU täglich [64] [71]. Die Gefahr besteht hierbei insbesondere in der Entwicklung einer Hyperkalzämie [64]. Diese präsentiert sich beispielsweise mit einer verkürzten QT-Zeit und kardialen Arrhythmien, Bewusstseinsstörungen, Verlust von Appetit und Gewicht, Nierensteinen und Weichteilverkalkungen [64]. Zudem bestehen Hinweise auf eine erhöhte Gesamtmortalität bei Vitamin D-Überschuss [15].

1.3 Aggressive CD20+ B-Zell-Lymphome

Aggressive B-Zell-Lymphome gehören zu den am häufigsten auftretenden Lymphomen [47]. Im folgenden Abschnitt wird näher auf Epidemiologie, Ätiologie, Klassifikation, Stadieneinteilung, Symptomatik, Diagnostik sowie Therapie der Erkrankungen eingegangen.

1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Mit aktuell etwa 12,4 Fällen pro 100.000 Einwohner in Europa und den USA nimmt die Inzidenz dieser Erkrankungen, vermutlich durch eine zunehmende Alterung der Bevölkerung und eine damit einhergehende Immunschwäche, zu [33].

1.3.2 Klassifikation und Stadieneinteilung

Aggressive B-Zell-Lymphome sind von den indolenten, langsam proliferierenden Formen abzugrenzen [24]. Aktuell gilt für Non-Hodgkin-Lymphome die WHO-Klassifikation von 2016. Diese beurteilt gesunde Vorläuferzellen, Gestalt, Teilungsrate, Genetik und Oberflächenmarker der Zellen [65]. Das häufigste aggressive Lymphom ist das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) [24]. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation, die neben Anzahl und Art der befallenen Regionen (nodal oder extranodal) auch Lokalisation und eine gegebenenfalls vorhandene B-Symptomatik berücksichtigt [42]. Risiko und Prognose können mit dem internationalen prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden. Dabei werden die Patienten nach Alter, Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group ((ECOG)- Grad 0 = uneingeschränkte Aktivität bis Grad 4 = Bettlägerigkeit), Ann-Arbor-Stadium, extranodalem Befall und Laktatdehydrogenase- (LDH-) Spiegel in vier Gruppen, von niedrigem bis hohem Risiko, eingeteilt [67].

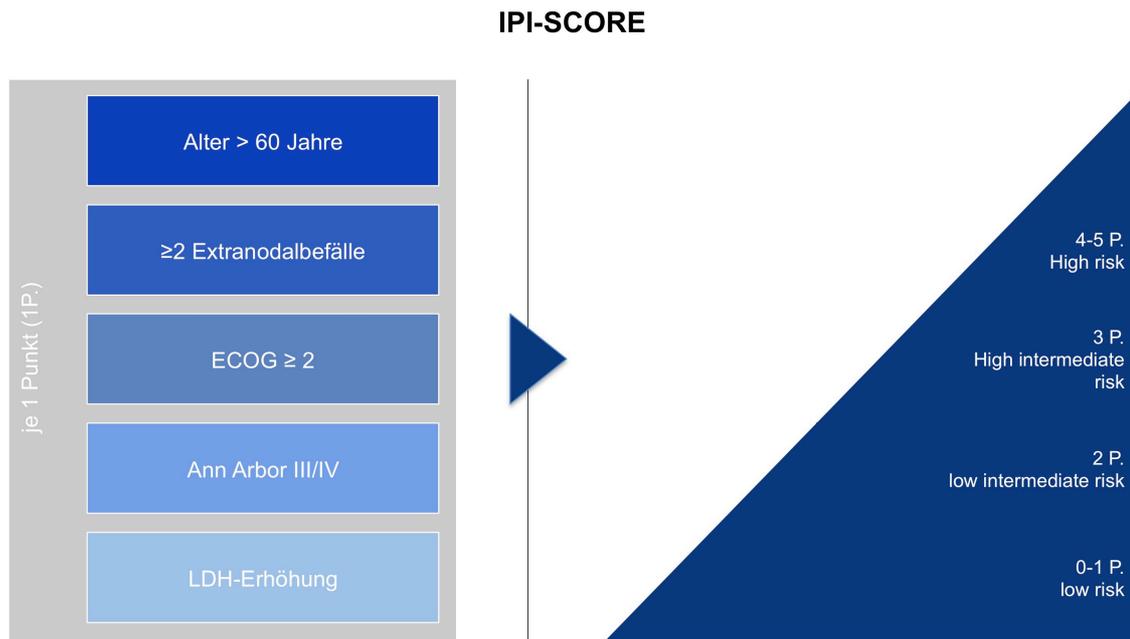


Abbildung 4: Internationaler prognostischer Index, Kriterien, Eigendarstellung mittels Microsoft PowerPoint

1.3.3 Symptomatik und Diagnostik

B-Symptomatik, Lymphknotenvergrößerungen, Splenomegalie sowie seltener eine Hepatomegalie können Symptome und Zeichen eines Lymphoms sein. Neben umfangreichen Laboruntersuchungen sollte eine Schnittbildgebung (Computertomographie (CT) oder/und Magnetresonanztomographie (MRT)) sowie eine Lymphknotenexstirpation oder zumindest eine Biopsie erfolgen. Eine höhere Sensitivität als die konventionelle Computertomographie hat die Kombination aus Positronen-Emissionstomographie und Computertomographie (PET-CT). Diese gilt international als Standard im Staging und zur Beurteilung des Therapieansprechens maligner Lymphome. Letzteres wird mithilfe der Cheson-, Lugano- und Recil-Response Kriterien beurteilt. [10] [11] [76] Bei Diagnose sollte eine Echokardiographie erfolgen, um ein therapiebedingtes Entstehen von Kardiomyopathien zu erkennen [7].

1.3.4 Therapie

Unbehandelt führt ein aggressives B-Zell-Lymphom innerhalb weniger Monate zum Tod, deshalb ist bei Therapiefähigkeit eine kurative Chemotherapie nach dem R-CHOP-Schema indiziert [12]. Diese Abkürzung steht für **R**ituximab, **C**yclophosphamid, **H**ydroxydaunorubicin (Doxorubicin), **O**ncovin (Vincristin) und **P**redniso(lo)n [12]. Der chimäre monoklonale Antikörper Rituximab richtet sich gegen den Oberflächenmarker CD20 auf B-Lymphozyten [12]. Durch Rituximab konnte eine deutliche Verbesserung der Heilungsrate erreicht werden [24] [12] [52] [53]. Rituximab besitzt eine geschlechtsspezifische Pharmakokinetik. Es wurden bei älteren Männern entscheidend niedrigere Spiegel gemessen als bei älteren Frauen [54]. Die Ursache beruht auf einer signifikant verlängerten Rituximab-Elimination älterer Frauen [54]. Bei männlichen Patienten führten Dosiserhöhungen von Rituximab zu verbessertem PFS und OS bei gleichbleibender Toxizität [54]. Eine verlängerte Expositionszeit gegenüber Rituximab konnte EFS und OS bei männlichen Patienten und schlechter Prognose verbessern [55].

Bei über 60-jährigen Patienten gilt eine Verabreichung von sechs Zyklen CHOP kombiniert mit acht Rituximab-Gaben in einem 14-tägigen Rhythmus, bekannt als 6xR-CHOP-14 + 2xR, aktuell als Standard der deutschen Studiengruppe hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) [53]. Durch eine Strahlenbehandlung bei initialem Lymphombulk (>7,5 cm) kann die Therapie verbessert werden [20]. Allerdings wird vermutet, dass auf eine Bestrahlung bei negativem PET-CT nach Immunochemotherapie verzichtet werden kann. [62] [63]

Insbesondere bei älteren Patienten geht die Chemotherapie mit erheblichen Nebenwirkungen und Risiken einher. Um diesen entgegenzuwirken, erhalten ältere Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand beziehungsweise Patienten mit einer hohen Tumorlast daher in der Regel für eine Woche eine Vorphase-Behandlung mit 100 Milligramm (mg) Predniso(lo)n täglich, um einerseits den Allgemeinzustand zu verbessern und andererseits einem Tumorlysesyndrom vorzubeugen [53].

1.4 Die OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie

Die OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie ist eine prospektive, multizentrische, offene, randomisierte Phase-III Studie der DSHNHL mit 2x2 faktoriellem Design, um neue Therapiestandards für ältere Patienten mit DLBCL zu definieren. Es ist geplant, 1152 Patienten zwischen 60 und 80 Jahren einzuschließen.

1.4.1 Studienfragen

Grundsätzlich wird liposomales Vincristin gegen konventionelles Vincristin randomisiert. Liposomale Arzneimittelformen verändern das pharmakologische Verhalten der Wirkstoffe. Sie bewirken eine längere Zirkulation, hauptsächlich beschränkt auf das Plasma-Kompartiment, und eine langsamere Freisetzung. Von liposomalem Vincristin erhofft man sich einen höheren therapeutischen Index durch erhöhte Akkumulation im Tumorgewebe ohne Anstieg der Toxizität. [75] [58]

288 Patienten mit günstiger Prognose (Keine IPI-Risikofaktoren abgesehen vom Alter und keine "bulky disease" (Tumormasse >7,5cm Durchmesser)), Gruppe F-A respektive -B genannt, erhalten ein weniger intensives Therapieregime mit Randomisation in eine Dosisreduktion bei negativem PET; 864 Patienten mit ungünstiger Prognose bei mindestens einem IPI-Risikofaktor oder "bulky disease", deren Gruppen LF-A/-B/-C und -D genannt werden, erhalten eine intensivierete Therapie und werden in Standard vs. optimiertem Rituximab (ein sich aus drei Studien [55] [53] [48] ergebendes optimiertes Applikationsschema von zwölf Rituximab Einzeldosen) randomisiert.

Primärer Endpunkt der Studie ist das PFS.

Sekundäre Endpunkte der Studie sind unter anderem CR-Rate (complete remission rate/komplette Remissionrate), PR-Rate (partial-response rate/partielle Ansprechrage), primäre Progressionsrate, Rezidivrate, EFS, OS, Häufigkeit und CTC-Grade von Polyneuropathien. Des Weiteren werden die Pharmakokinetik von Rituximab untersucht, die prognostische Wertigkeit einer vor Therapie stattfindenden Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) geprüft und die Aussagekraft dreier aus FDG-PET Bildern abgeleiteten Biomarker (Metabolisches Tumervolumen/metabolic tumor volume (MTV), standardized uptake value (SUV) und total lesions glycolysis (TLG)) zum jeweiligen Verlauf verglichen.

In der OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch einen Vitamin D-Wert von 65 ng/ml, welcher die ADCC der NK-Zellen experimentell optimiert [6] [49], eine Verbesserung der Wirksamkeit der Immunochemotherapie erreicht werden kann. Somit ist ein schnelles Anheben des Spiegels auf diesen Zielwert vor Therapiebeginn zur Prüfung der Hypothese notwendig. Da der Anteil insuffizienter und sogar defizitärer Spiegel bei Patienten in Deutschland hoch ist, stellt die Höhe der Substitutionsdosis einen wichtigen Aspekt der Studie dar. 250 Patienten, denen kein Vitamin D3 verabreicht wurde (vor dem Amendment zwei DR.CHOP), dienen als historische Vergleichsgruppe. Die tägliche Dosis zur Vitamin D-Substitution ist kontrovers und hängt von der Zielsetzung ab. Generell gilt eine Dosis von 400-800 IU pro Tag als ausreichend, um den Knochenstoffwechsel zu optimieren und einen Mangelzustand zu vermeiden [35] [23]. Diese Dosen wirken allerdings eher langfristig [70] und sind nicht geeignet, einen Spiegel von über 30 ng/ml aufrecht zu erhalten [28]. 1000 IU Vitamin D pro Tag können den 25-OH Vitamin D-Spiegel im Serum um etwa 10 ng/ml anheben [14]. Große, auf wenige Tage verteilte Dosen bei oraler Supplementierung scheinen den 25-OH Vitamin D-Wert nicht nur schneller anzuheben, sondern gewährleisten auch eine bessere Einnahmehäufigkeit als tägliche Substitutionen [32]. Spitzenspiegel wurden in verschiedenen Studien nach einer bis vier Wochen erreicht, wobei eine Dosierung von 200.000-300.000 IU notwendig war, um zuverlässig einen Spiegel im mittleren Normbereich zu erreichen [32]. 2010 wurde von van Groningen et al. eine Formel publiziert, die neben dem Zielwert auch das Körpergewicht und den bestimmten Basiswert von 25-OH Vitamin D enthält [70]. Diese Formel wird in der OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie genutzt. Für ein Anheben und Aufrechterhalten des 25-OH Vitamin D-Spiegels ist ein Vitamin D3-Präparat aufgrund seiner Effektivität einem Vitamin D2 Präparat vermutlich vorzuziehen [16] [32] ([Kapitel 1.2.4 Exogene Zufuhr](#)).

1.4.2 Staging und Vorphase

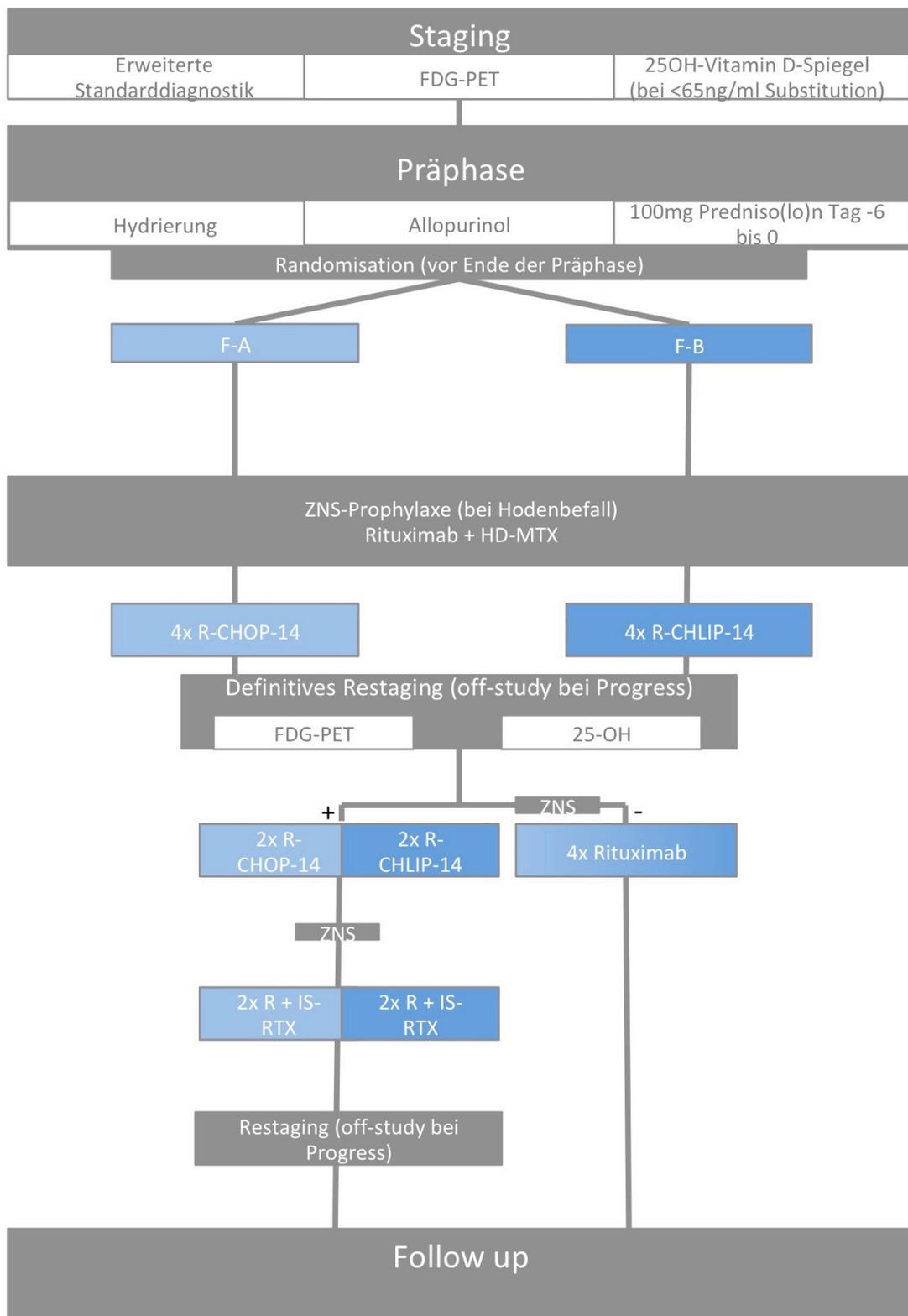
Zur Zeit des Stagings vor Therapiebeginn werden ein Vitamin D-Spiegel und das Calcium im Plasma gemessen. Nach Abschluss des Stagings startet die Vorphase mit 100 mg Prednisolon pro Tag.

1.4.3 Therapieschemata

Patienten in den prognostisch günstigen Gruppen erhalten eine Induktion mit vier R-CHOP-14 (favourable Gruppe A (F-A)) respektive vier R-CHLIP-14 (F-B, liposomales statt konventionelles Vincristin). Auf die Induktion folgt ein Restaging, das der Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie dient. Je nach Ergebnis einer hier durchgeführten FDG-PET-Untersuchung erhalten die Patienten noch vier weitere Gaben Rituximab (bei negativem PET) oder, im Falle eines positiven PET-CTs, zwei weitere Zyklen R-CHOP/CHLIP-14 plus zwei zusätzliche Rituximab-Gaben und eine Bestrahlung aller initial befallenen Lokalisationen. Mit diesem Vorgehen soll geprüft werden, ob eine Dosisreduktion und der Verzicht auf die Bestrahlung bei FDG-PET-negativen Fällen möglich ist.

Die Patienten der prognostisch ungünstigen Gruppen hingegen erhalten entweder sechs Zyklen R-CHOP-14 (less favourable Gruppe A (LF-A)) respektive R-CHLIP-14 (LF-B) mit zwei anschließenden Rituximab-Gaben oder sechs Zyklen CHOP-14 (LF-C) respektive CHLIP-14 (LF-D) und zwölf Rituximab-Gaben im optimierten Rituximab-Schema. Nach drei Zyklen wird bei allen Patienten ein Interim-Restaging durchgeführt. In den prognostisch ungünstigen Gruppen findet nach dem Abschluss-Staging eine Bestrahlung aller initial nachgewiesenen "bulky sites" statt, die im FDG-PET positiv sind.

Zur Prophylaxe vor bakteriellen, viralen, Pilz- und opportunistischen Infektionen erhalten alle Patienten Aciclovir, Co-Trimoxazol, Ciprofloxacin und Amphotericin B-Suspension. Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF) wird aufgrund der Myelotoxizität der Chemotherapie verabreicht. Bei Probanden in den prognostisch günstigen Patientengruppen wird mit einer Gesamtdauer von 17 bis 19 Wochen, bei ungünstiger Prognose mit 14 bis 34 Wochen, je nach Untergruppe, gerechnet.



ZNS ggf. ZNS-Prophylaxe mit HD-MTX

Abbildung 5: Therapiearme und Ablauf der OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie bei den Gruppen F-A/-B, Flussdiagramm, Eigendarstellung mittels Microsoft PowerPoint

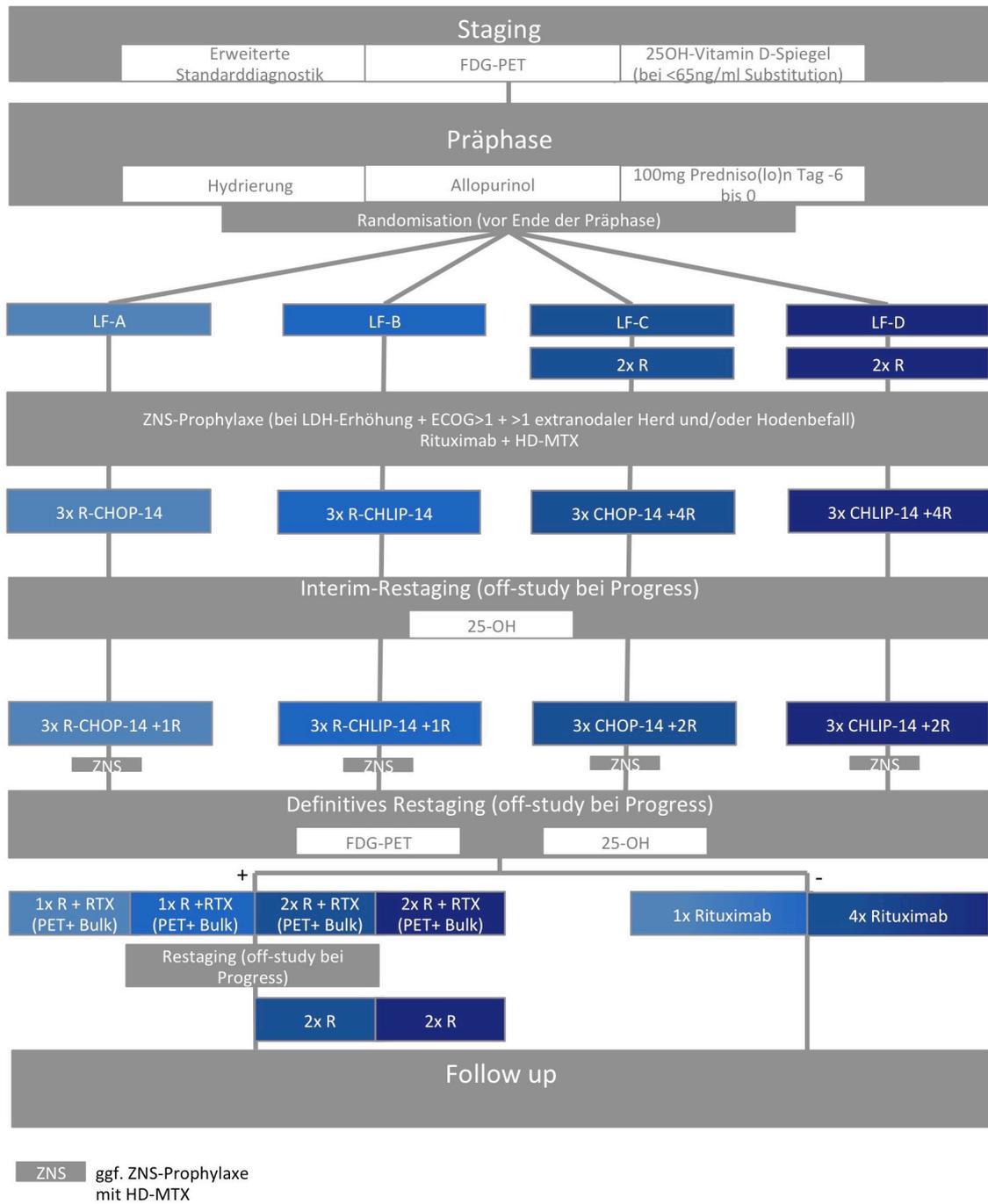


Abbildung 6: Therapiearme und Ablauf der OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie bei den Gruppen LF-A/-B/-C/-D, Flussdiagramm, Eigendarstellung mittels Microsoft PowerPoint

1.5 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit werden Patientendaten der OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie ([Kapitel 1.4 Die OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie](#)) ausgewertet, um zu überprüfen, ob sich van Groningens et al. Formel ([Kapitel 2.4 Klinischer Ablauf](#)) zur Berechnung einer Substitutionsdosis von Vitamin D3 zuverlässig auf einen Zielwert von 65 ng/ml übertragen lässt. Dabei ist die Frage, ob ein Anstieg der 25-OH Vitamin D-Konzentration bei über 60-jährigen Patienten mit aggressivem CD20+ B-Zell-Lymphom zuverlässig sowie schnell genug geschieht, um den gewünschten Spiegel bei Therapiebeginn zu erreichen.

Zudem wird überprüft, ob die Aufrechterhaltung des Vitamin D-Spiegels generell und bei 65 ng/ml oder mehr mithilfe einer wöchentlichen Einnahme von 20.000 IU möglich ist.

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen 3. und 4. Grades (adverse events/AE) der Patienten mit Vitamin D-Substitution, also nach Amendment zwei, wird mit den Patienten der Studie vor Amendment zwei verglichen, die keine Vitamin D3-Substitution erhalten haben.

Zielsetzungen im Überblick:

1. Ist die Formel nach van Groningens et al. ausreichend, um einen Zielspiegel von 65 ng/ml zuverlässig und schnell zu erreichen?
2. Genügen 20.000 IU Dekristol wöchentlich, um den Vitamin D-Spiegel, im Besonderen ab 65 ng/ml, aufrecht zu erhalten?
3. Treten unter hochdosierter Vitamin D3-Verabreichung vermehrt AE 3. und 4. Grades auf? Besteht die Gefahr einer Überdosierung oder Hyperkalzämie?

2 Material und Methodik

Bei den Ergebnissen dieser Dissertation handelt es sich um eine prospektive Datenerhebung aus medizinischen Unterlagen, digital und in Papierform, der prospektiven, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie der DSHNHL-Studiengruppe. Eine komplette Aufstellung der für diese Dissertation erhobenen Daten findet sich im Anhang.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit entsprachen jenen der OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie (siehe Anhang). Das Hauptkollektiv (zur Kontrolle der Formel nach van Groningen et al. und Aufrechterhaltung des Vitamin D-Spiegels) bestand aus insgesamt 100 Patienten, die zwischen November 2014 und Juli 2015 in diese Studie aufgenommen und bei denen ein Vitamin D-Wert bestimmt wurde. Zudem wurden die Daten einer historischen Vergleichsgruppe von 135 Patienten der Studie vor Vitamin D3-Substitution ausgewertet. Dabei wurden alle Patienten betrachtet, ungeachtet des Geschlechts, Alters, Krankheitsstatus oder Vitamin D-Spiegels bei Einschluss.

2.3 Klinischer Ablauf

Vor der ersten Rituximab-Gabe im Rahmen der Induktionstherapie wurden 25-OH Vitamin D-Spiegel und Plasma-Calcium gemessen. Anschließend wurde die zu verabreichende Dosis Vitamin D3 nach van Groningens et al. Formel berechnet: Zur Vitamin D3-Substitution wurden Dekristol-Kapseln mit jeweils 20.000 IU gegeben. Angestrebt war, den Vitamin D3-Zielspiegel von 65 ng/ml vor der ersten Rituximab-Gabe zu erreichen.

Die Dosis zur Vitamin D3-Substitution berechnete sich nach van Groningen et al. [70] dabei wie folgt:

$$\text{IU} = 100 \times \Delta\text{VitD3} \times \text{kgKG}$$

→ Bei Berechnung in ng/ml

$$\text{IU} = 40 \times \Delta\text{VitD3} \times \text{kgKG}$$

→ Bei Berechnung in nmol/l

Erklärung der Formel:

IU = Internationale Einheiten/International Units

$\Delta\text{Vit D3}$ = Differenz aus Zielwert des Vitamin D- und aktuellem Spiegel

kgKG = Kilogramm Körpergewicht

ng/ml = Nanogramm pro Milliliter

nmol/l = Nanomol pro Liter

Die ermittelte Dosis sollte über drei Tage verteilt verabreicht werden, mit einer täglichen Maximaldosis von 200.000 IU. Wurde eine Substitutionsdosis von 600.000 IU überschritten, sollte die Substitution auf mehr als drei Tage verlängert werden.

Beispiel: Ein Patient mit 80kg Körpergewicht hat einen Serumspiegel von 10 ng/ml.

Berechnung:

$$\text{IU} = 100 \times (65 \text{ ng/ml} - 10 \text{ ng/ml}) \times 80 \text{ kg} = 440.000 \text{ IU}$$

An Tag eins und zwei erhält der Patient 200.000 IU, an Tag drei 40.000 IU.

Etwa eine Woche nach Abschluss der Substitution sollten Vitamin D-Spiegel und Plasma-Calcium erneut bestimmt werden. Lag der 25-OH Vitamin D-Spiegel nach wie vor unter 65 ng/ml, sollte erneut substituiert werden (nach neuer Berechnung). Dieses Prozedere sollte nach Studienprotokoll so lange durchgeführt werden, bis ein 25-OH Vitamin D-Spiegel von 65 ng/ml oder mehr erreicht wurde. Nach Erreichen dieses Wertes sollte eine Erhaltungsdosis von 20.000 IU wöchentlich gegeben werden, in Fällen unzureichender Stabilisierung des Spiegels gegebenenfalls eine höhere Dosierung. Weitere Messungen des 25-OH Vitamin D-Spiegels sollten zu den Restaging-Untersuchungen (etwa Tag 20 nach Beginn des 4. Zyklus (Gruppen mit günstiger Prognose) beziehungsweise des 6. Zyklus (Gruppen mit ungünstiger Prognose)) und zum Interim-Restaging der prognostisch ungünstigen Gruppen (etwa zwei Wochen nach Beginn des 3. Zyklus) stattfinden. Zuletzt sollten diese Werte beim Einjahres-Follow-up bestimmt werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in dieser Arbeit jedoch nicht weiter betrachtet. Aufgrund von Protokollverstößen wurden nicht alle vorgesehenen Vitamin D3-Werte bestimmt, Probleme gab es insbesondere zum letzten Bestimmungszeitpunkt. Ein Kontrollwert von Vitamin D wurde in einigen Fällen erst nach Therapiebeginn, in einigen Fällen überhaupt nicht, bestimmt. Die in dieser Arbeit betrachteten Kontrollwerte nach Substitution liegen entsprechend zwischen Staging und Restaging, nicht jedoch gezwungenermaßen vor der ersten Rituximab-Verabreichung. Auch eine Erhaltungsdosis wurde nicht in allen Fällen verabreicht. Das Auftreten von AE jeden Grades sollte bei allen Patienten zu jedem Chemotherapiezyklus dokumentiert werden. In dieser Arbeit erfasst wurden dabei die AE 3. und 4. Grades.

2.4 Praktischer Ablauf

Die Werte wurden per telefonischem und E-Mail-Kontakt in 52 beteiligten Zentren der Studie deutschlandweit zu den Zeitpunkten Staging und Restaging jeweils erfragt sowie aus den onkologischen Akten am Standort Homburg entnommen. Der nach Studienprotokoll optimale Ablauf von Vitamin D-Substitution und Spiegelbestimmung wurde in einigen Fällen zusätzlich per E-Mail an die Studienzentralen verschickt.

Ausgewertet wurden Vitamin D-Spiegel und Calciumwert im Plasma zwischen Staging und Interim-Restaging (bei Patienten in den prognostisch ungünstigen Gruppen) beziehungsweise Abschluss-Staging (bei Patienten in den prognostisch günstigen Gruppen). Der Effekt einer hochdosierten Dekristol-Verabreichung wurde ausgewertet. Die verabreichte Erhaltungsdosis pro Woche wurde ebenso wie die Veränderung des Vitamin D-Spiegels erfasst. Das Auftreten von AE 3. und 4. Grades zu den Chemotherapiezyklen wurde ausgewertet. Hierbei wurden die Häufigkeiten der einzelnen AE und das Gesamtaufreten von AE 3. und 4. Grades von dem mit Vitamin D3 substituierten Hauptkollektiv und der historischen Vergleichsgruppe gegenübergestellt.

2.5 Software und Statistik

Die biometrische Verarbeitung der im Rahmen dieser Arbeit gesammelten Daten erfolgte mithilfe der Software IBM SPSS Statistics Version 22 (Armonk, New York, Vereinigte Staaten). Dabei wurde deskriptive und analytische Statistik angewandt.

Die verwendeten Graphen und Tabellen wurden ebenfalls mit IBM SPSS Statistics Version 22 sowie mit Microsoft PowerPoint (Redmond, Washington, Vereinigte Staaten) angefertigt. Die Entwicklung des Vitamin D-Wertes wurde mithilfe deskriptiver Statistik sowie graphischer Darstellung durch Histogramme ausgewertet. Zum Vergleich der Häufigkeit von AE 3. und 4. Grades nach Common Toxicity Criteria (CTC) Version 4.03 zwischen dem Hauptkollektiv und der historischen Vergleichsgruppe ohne Vitamin D3-Substitution wurden bei nominalskalierten Daten Kreuztabellen mit χ^2 -Test (Chi-Quadrat Test nach Pearson) bzw. exaktem Test nach Fisher (bei erwarteter Zelhäufigkeit < 5) und Phi-Wert ausgewertet. Der p-Wert wurde bei multiplem Testen mit der Bonferroni-Holm-Methode korrigiert. Die Prüfung einer Aufrechterhaltung des Vitamin D-Spiegels durch wöchentliche Substitutionen erfolgte durch Regressionsgeraden. Bei einem p-Wert kleiner 0,05 wurde das Ergebnis als signifikant bezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Vitamin D-Spiegel und -Substitution

3.1.1 Werte vor Therapiebeginn

Ein vor der ersten Substitution bestimmter 25-OH Vitamin D-Wert lag bei 99 der 100 Patienten vor. Die Auswertung ergab in dem Kollektiv einen mittleren Wert von $17,8 \pm 12,7$ ng/ml. Bei insgesamt 84,8% der Patienten bestand eine Vitamin D-Insuffizienz (<30 ng/ml) und bei 29,3% der Patienten bestand ein Vitamin D-Defizit (<10 ng/ml). Kein Patient erreichte 65 ng/ml vor Substitution, der Maximalwert betrug 60 ng/ml. Das Plasma-Calcium wurde bei 90 von 100 Patienten ermittelt, der Mittelwert betrug hier $2,31 \pm 0,14$ mmol/l. In den folgenden Abschnitten werden lediglich Werte von Patienten betrachtet, bei denen eine protokollgerechte Messung der Werte sowie Substitution stattgefunden hat.

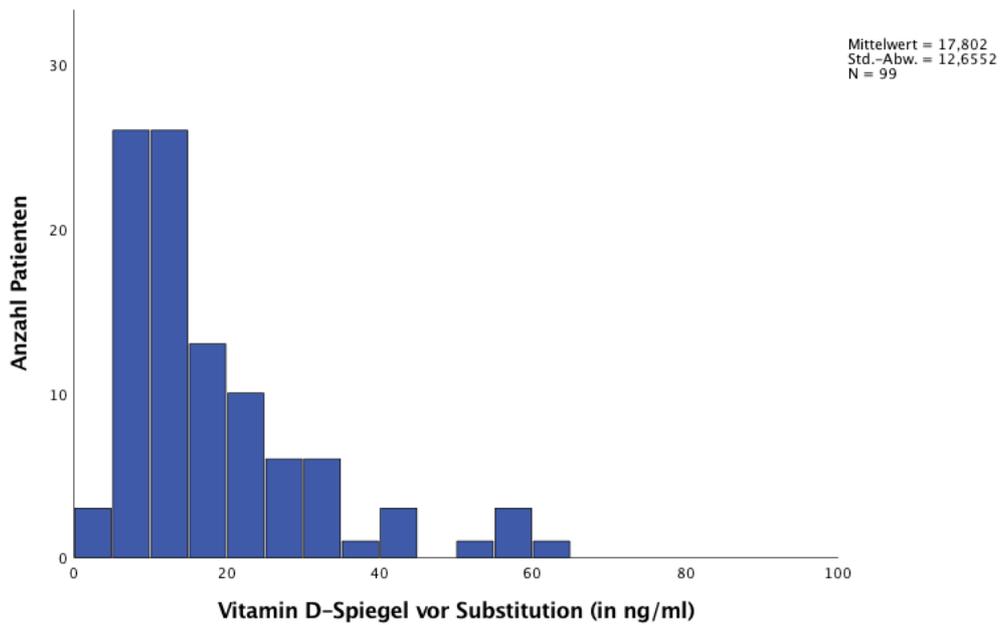


Abbildung 8: Vitamin D-Werte vor Substitution, Histogramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22

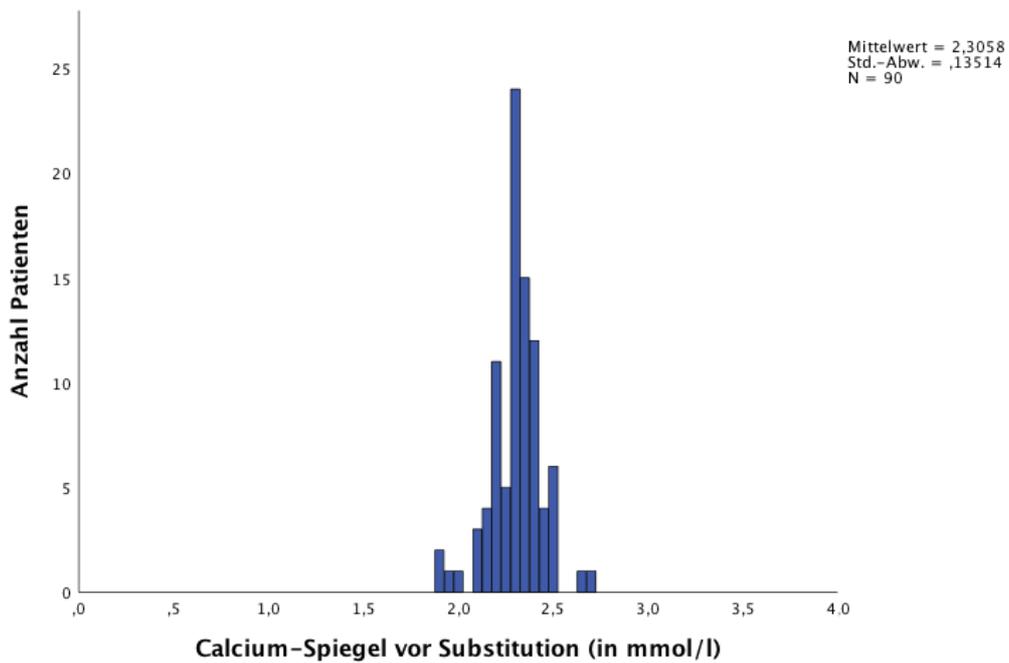


Abbildung 9: Calcium-Werte vor Substitution, Histogramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22

3.1.2 Erste Substitution mit Dekristol

Der Mittelwert der ersten Substitutionsdosis aller korrekt substituierten Patienten lag bei 386.176 ± 137.526 IU. Der 25-OH Vitamin D-Mittelwert betrug im Anschluss $45,6 \pm 18,7$ ng/ml. Dies entspricht einer Zunahme von durchschnittlich 27,8 ng/ml im Vergleich zum Vorwert. 14,3% (9 von 63) der Patienten erreichten zu diesem Zeitpunkt einen 25-OH Vitamin D-Wert von 65 ng/ml oder mehr. In 22,2% (14 von 63) der Fälle wurden Werte von 58,5 ng/ml (10% Abweichung vom Zielwert) oder mehr gemessen.

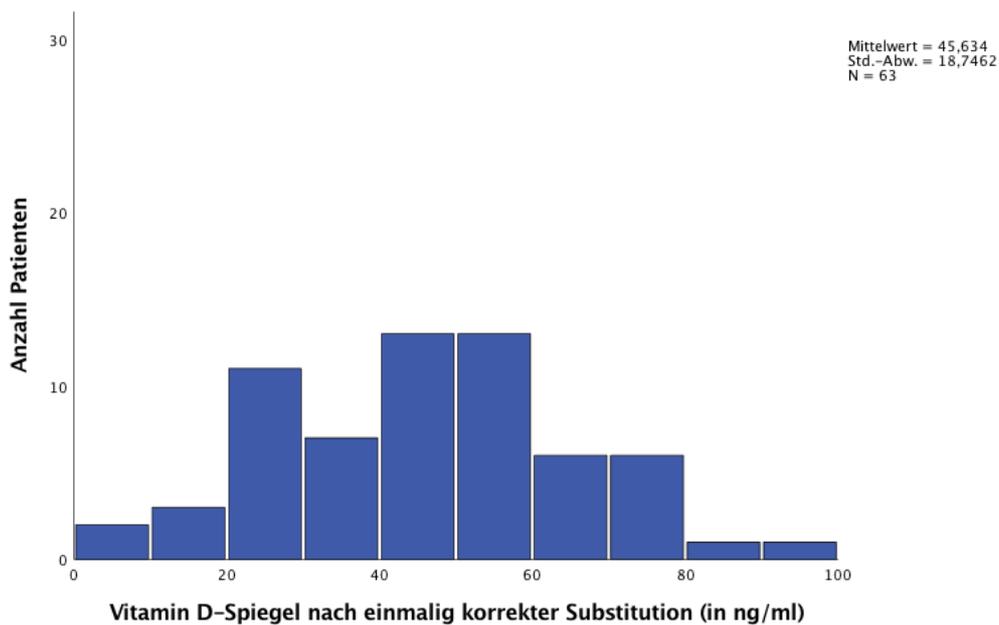


Abbildung 10: Vitamin D-Werte nach korrekt durchgeführter erster Substitution, Histogramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22

Der Calcium-Wert lag nach erster korrekt durchgeführter Substitution bei $2,29 \pm 0,19$ mmol/l im Mittel.

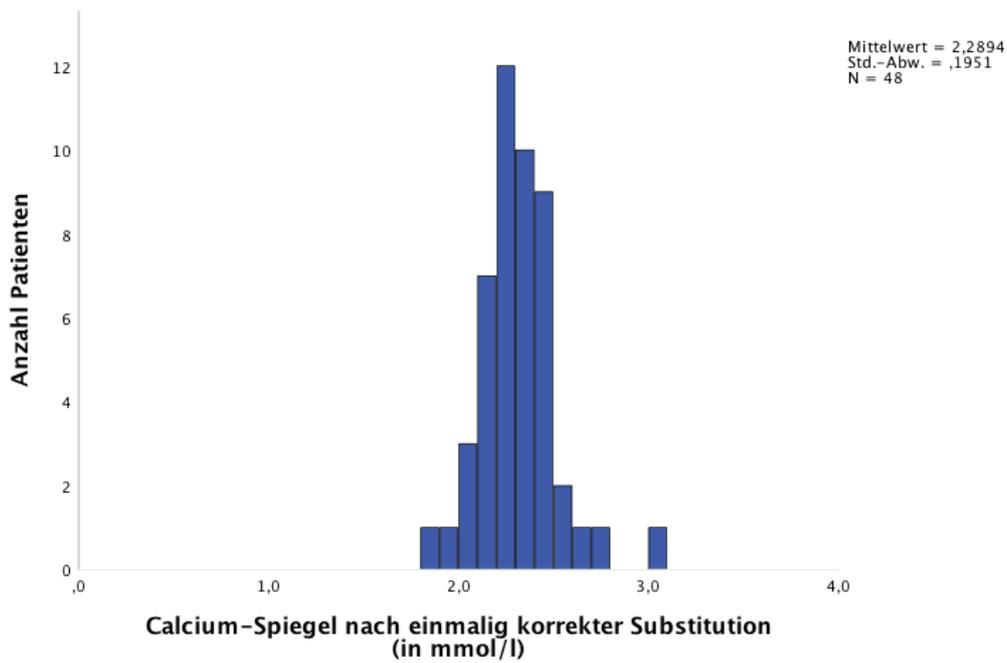


Abbildung 11: Calcium-Werte nach korrekt durchgeführter erster Substitution, Histogramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22

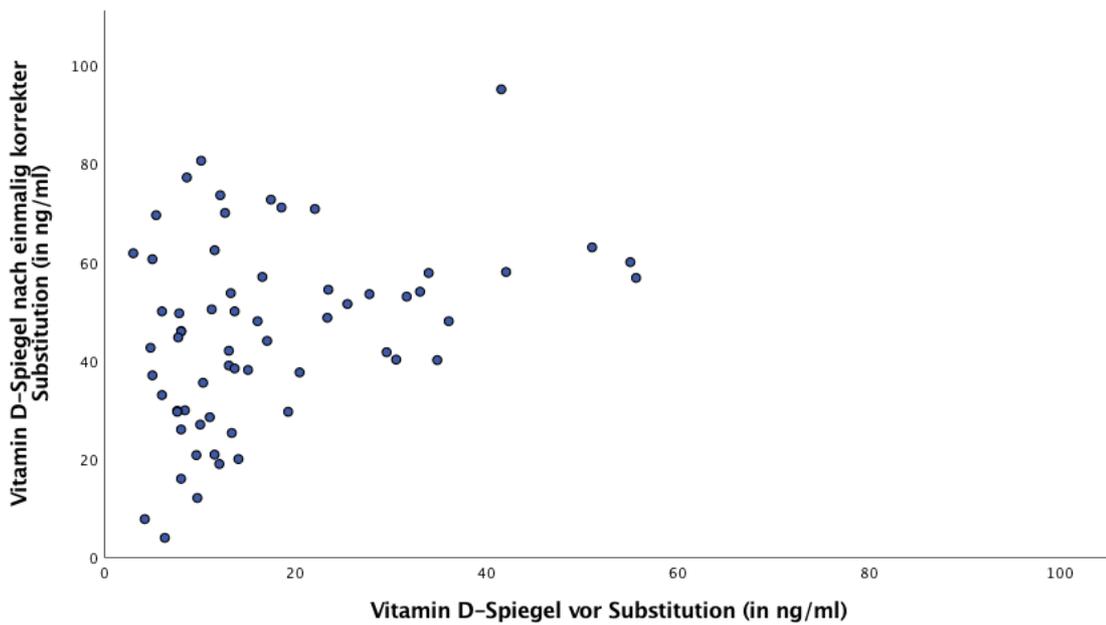


Abbildung 12: Vitamin D-Werte vor und nach korrekt durchgeführter erster Substitution, Streudiagramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22

3.1.3 Zweite und dritte Aufsättigung

In einer protokollgerechten zweiten Substitution wurden im Mittel 188.000 ± 102.062 IU verabreicht. Der 25-OH Vitamin D-Mittelwert der substituierten Patienten betrug anschließend $52,6 \pm 13,8$ ng/ml, was einer Zunahme von 7 ng/ml entspricht. 10% (2 von 20) dieser Patienten hatten einen Wert von 65 ng/ml oder mehr. In 30% (6 von 20) der Fälle erreichten die Patienten einen 25-OH Vitamin D-Spiegel über 58,5 ng/ml. Das Plasma-Calcium lag nach der zweiten Aufdosierung im Schnitt bei $2,29 \pm 0,15$ mmol/l.

Bei einer dritten Substitution nach Studienprotokoll wurden im Mittel 91.428 ± 56.399 IU Vitamin D3 verabreicht. 14,2% (1 von 7) der Patienten erreichten hiernach den Zielwert von 65 ng/ml 25-OH Vitamin D, bei einem Mittelwert von $56,0 \pm 9,6$ ng/ml. Dies entspricht einem Anstieg von 3,4 ng/ml. Nach einer dritten Substitution wurden in 42,9% (3 von 7) der Fälle Werte von 58,5 ng/ml oder mehr gemessen.

In durchschnittlich 12,8% der Fälle konnte nach Substitution mit Dekristol in einer nach van Groningen et al. berechneten Dosierung ein 25-OH Vitamin D-Spiegel im Zielbereich erreicht werden. Der Zielwert konnte im Mittel nicht erreicht werden.

Zur Übersicht über alle Substitutionen und anschließend bestimmte Vitamin D-Werte dient folgende Abbildung:

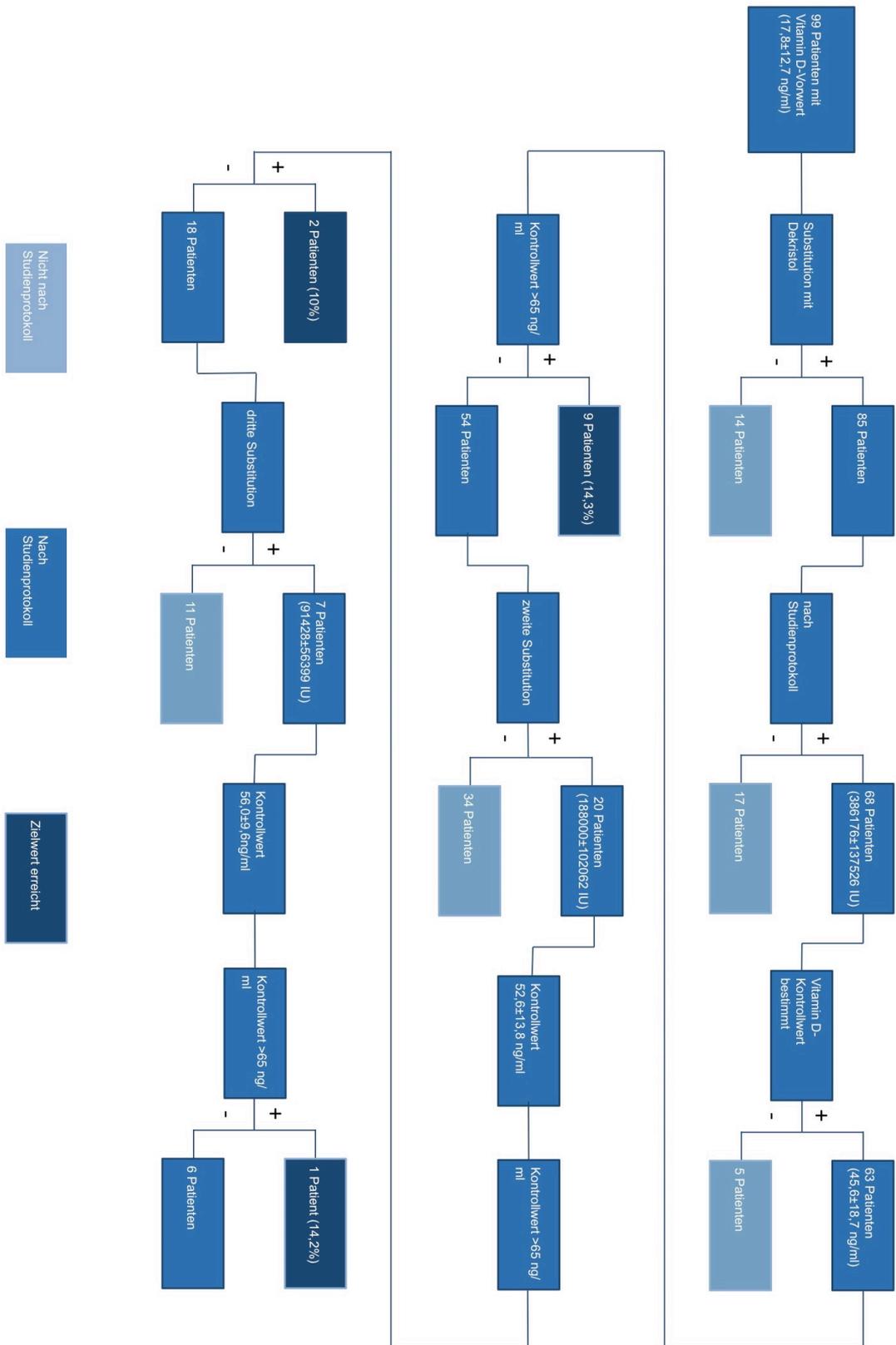


Abbildung 13: Überblick über alle Abläufe zur Vitamin D-Bestimmung und -Substitution, Flussgrafik, Eigendarstellung mittels Microsoft PowerPoint

3.1.4 Werte zum Interim-Restaging/Abschluss-Staging

Ein zum Interim-Restaging oder Abschluss-Staging bestimmter 25-OH Vitamin D-Wert lag in 78 Fällen vor und bei durchschnittlich $45,2 \pm 18,1$ ng/ml. Plasma-Calcium lag bei $2,28 \pm 0,12$ mmol/l. Bei 73,1% dieser Patienten wurde zumindest einmalig korrekt substituiert. Der Mittelwert dieser Gruppe betrug $47,9 \pm 16,8$ ng/ml. Bei der Patientengruppe, die zuvor den Zielspiegel erreichte (20,5%), lag der Mittelwert bei $57,7 \pm 19,9$ ng/ml.

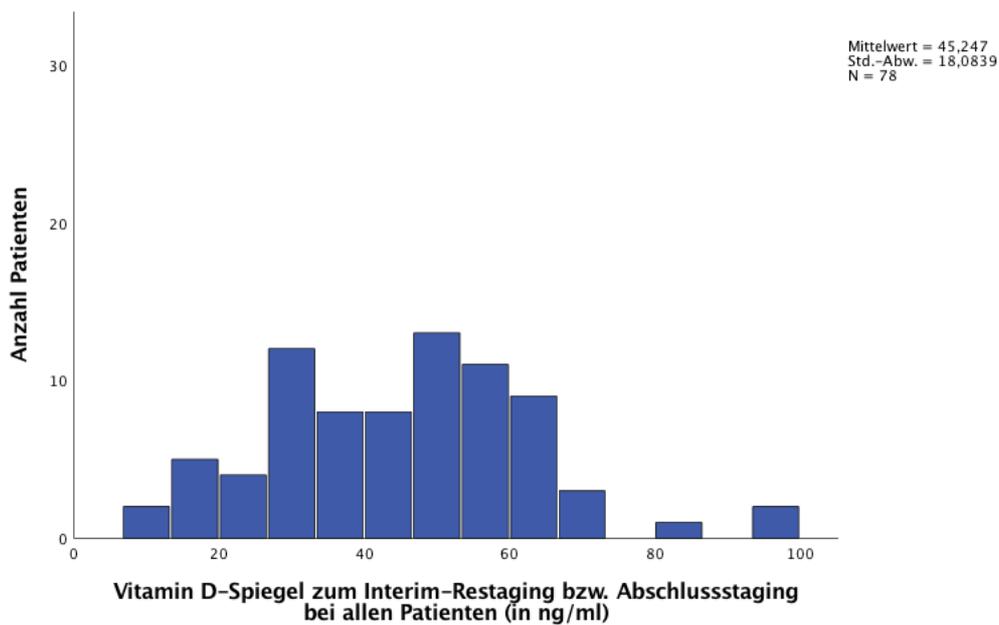


Abbildung 14: Vitamin D-Werte zum (Interim-)Restaging bzw. Abschluss-Staging bei allen Patienten, Histogramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22

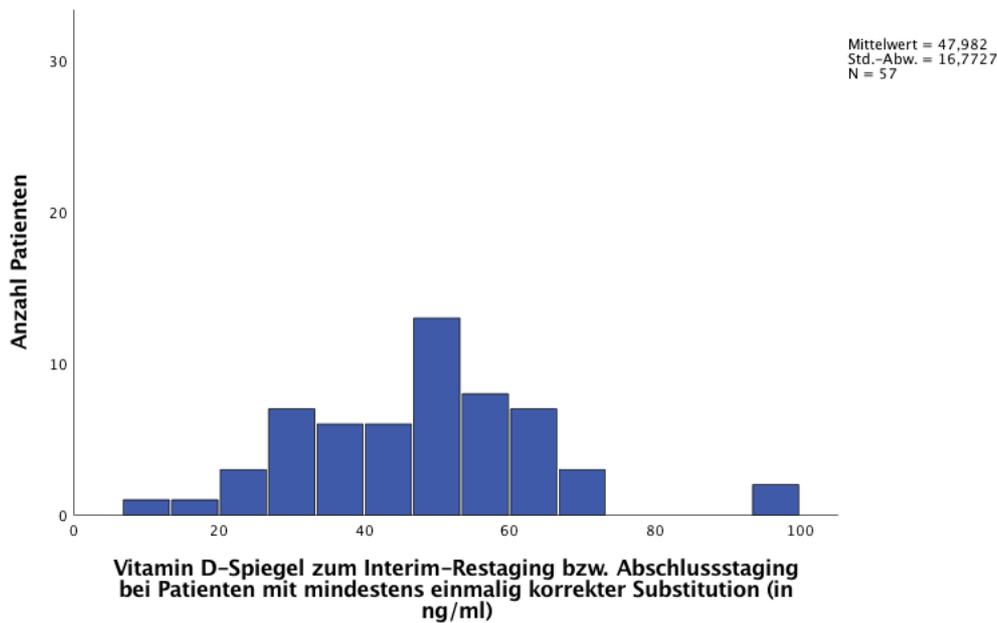


Abbildung 15: Vitamin D-Werte zum (Interim-)Restaging bzw. Abschluss-Staging bei allen mindestens einmal korrekt substituierten Patienten, Histogramm, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22

3.1.5 Erhaltungsdosis

Eine wöchentliche Vitamin D₃-Verabreichung fand bei insgesamt 80 der 100 Patienten statt. Bei 49 Patienten waren zusätzlich vergleichbare Vor- und Kontrollwerte von 25-OH Vitamin D vorhanden. Bei diesen 49 Patienten wurden vier verschiedene Erhaltungsdosierungen gewählt. 20.000 IU wöchentlich wurde am häufigsten genutzt, entsprechend 91,8% der Patienten (siehe Tabelle 3). Im Folgenden werden Patienten betrachtet, bei denen ein Vitamin D-Wert zwischen Aufdosierung und Einleitung der Erhaltungstherapie sowie ein Wert zum Interim-Restaging oder Abschluss-Staging bestimmt wurde. Ebenso werden die Messergebnisse von Patienten ausgewertet, bei denen entsprechende Werte vorlagen und lediglich eine Erhaltungstherapie mit Vitamin D, ohne Aufdosierung, erfolgte.

	Anzahl Patienten	In Prozent (%)
7.000 IU/Woche	2	4,1
20.000 IU/Woche	45	91,8
40.000 IU/Woche	1	2,0
60.000 IU/Woche	1	2,0

Tabelle 1: Verteilung der Patienten auf verschiedene Dosierungen zur Erhaltungstherapie

Bei einer wöchentlichen Dosierung von 20.000 IU blieb 25-OH Vitamin D im Mittel stabil ($44,9 \pm 20,1$ ng/ml vor Einleitung der Erhaltungstherapie, $43,9 \pm 16,8$ ng/ml zum Interim-Restaging oder Abschluss-Staging). Der Spiegel fiel bei 4,4% (2 von 45) dieser Patienten aus dem Normbereich auf unter 30 ng/ml zum Interim-Restaging oder Abschluss-Staging. Die folgende Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf des 25-OH Vitamin D-Wertes bei allen 45 Patienten, die eine Erhaltungstherapie in einer Dosierung von 20.000 IU erhalten haben.

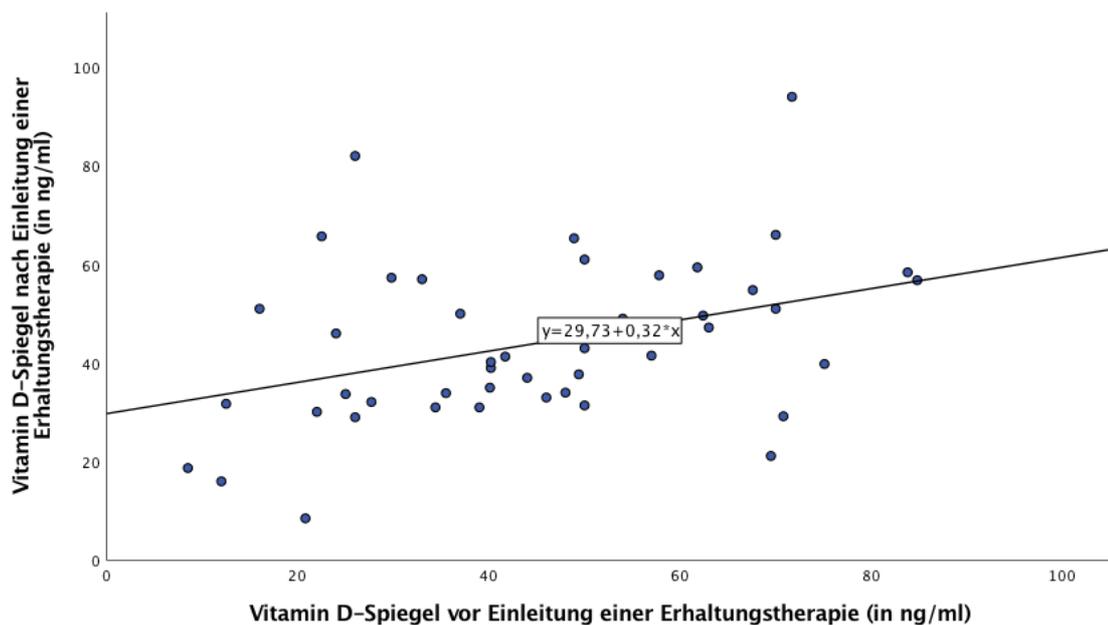


Abbildung 16: Vitamin D-Werte vor Beginn einer Erhaltungstherapie mit 20.000 IU (Zwischen Interim-Restaging bzw. Abschluss-Staging und letzter Substitution) und danach (zum Interim-Restaging bzw. Abschluss-Staging), Regressionsgerade, Eigendarstellung mittels IBM SPSS Version 22

Mit einer Substitution in einer Dosierung von 40.000 IU pro Woche konnte der Spiegel eines Patienten bei 63 ng/ml aufrechterhalten werden. Eine Substitution mit 60.000 IU pro Woche führte zu einer Zunahme von 58 ng/ml auf 63 ng/ml. In einem Fall einer Substitution mit 7000 IU wöchentlich konnte der Spiegel nicht auf einem stabilen Niveau gehalten werden und fiel von 22 ng/ml auf 10,1 ng/ml, in einem Fall stieg der 25-OH Vitamin D-Wert von 13 ng/ml auf 30 ng/ml an.

Patienten, bei denen vor dem Restaging ein Vitamin D-Wert im Zielbereich gemessen wurde, erhielten alle 20.000 IU wöchentlich. Die Mittelwerte der 25-OH Vitamin D-Konzentrationen lagen vor Beginn der Erhaltungstherapie bei $73,7 \pm 6,3$ ng/ml, nach Einleitung einer Vitamin D3-Erhaltungstherapie, zum Interim-Restaging oder Abschluss-Staging, bei $52,4 \pm 21,4$ ng/ml. In 22,2% (2 von 9) der Fälle zeigte sich ein Abfall auf einen Wert unter 30 ng/ml.

3.2 AE 3. und 4. Grades bei Vitamin D-Substitution

Zur Beurteilung des Risikos einer hochdosierten Vitamin D3-Verabreichung wurde das Auftreten von AE 3. und 4. Grades bei 63 mindestens einmalig korrekt Vitamin D3-substituierten Patienten ausgewertet. Dies wurde dem Auftreten von AE 3. und 4. Grades bei 135 Patienten in der historischen Vergleichsgruppe vor Beginn des DR.CHOP-Amendment gegenübergestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 auf der folgenden Seite dargestellt. Es fand sich kein signifikant häufigeres Auftreten von AE 3./4. Grades nach Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3.

	ohne Substitution	mit Substitution	phi-Wert	p-Wert (Korrigiert nach Bonferroni-Holm)
AE 3./4.° insgesamt	54,8%	52,4%	0,023	1
Panzytopenie	0%	4,76%	0,182	0,806
Leukopenie	1,5%	4,8%	0,097	1
Neutropenie	8,89%	7,94%	0,016	1
Lymphopenie	0%	1,6%	0,104	1
Anämie	1,5%	3,2%	0,056	1
Leukozytose	0%	1,6%	0,104	1
Thrombopenie	0,74%	1,59%	0,039	1
Hyperkalzämien	0%	3,17%	0,148	1
Thrombembolie	5,19%	0%	0,131	1
Fieber	8,15%	1,59%	0,128	1
Infektion	16,29%	7,94%	0,113	1
Gastroenteritis	0%	3,17%	0,148	1
Arrythmie	5,2%	1,59%	0,085	1
Kardiale Störungen	6,67%	1,59%	0,108	1
Muskelschwäche	2,96%	1,59%	0,041	1
Duodenalulcus	0%	1,59%	0,104	1
Nierenversagen	0,74%	0%	0,049	1
Tumorlyse	0,7%	3,2%	0,093	1
Hyperglykämie	4,4%	3,2%	0,03	1
Fatigue	5,2%	4,8%	0,009	1
Polyneuropathie	20,7%	19%	0,02	1
Nausea	3,7%	1,59%	0,058	1
Erbrechen	2,96%	1,59%	0,041	1
Obstipation	2,96%	1,59%	0,041	1
Fraktur	0,74%	0	0,049	1

Tabelle 2: Häufigkeit von AE 3./4. Grades ohne bzw. mit Vitamin D3-Substitution

4 Diskussion

4.1 Vitamin D-Spiegel vor Substitution

Erwartungsgemäß wurde beim Patientengut dieser Arbeit häufig ein Vitamin D-Mangel festgestellt. Der Mittelwert von Vitamin D lag bei $17,8 \pm 12,7$ ng/ml, 84,8% der Patienten hatten mindestens eine Vitamin D-Insuffizienz, 29,3% ein -Defizit. Vitamin D-Mangel stellt einen unabhängigen Risikofaktor bei älteren an DLBCL erkrankten und mit R-CHOP therapierten Patienten dar [5]. Zudem konnte experimentell eine optimierte ADCC von NK-Zellen bei Serumspiegeln von 65 ng/ml nachgewiesen werden [6]. Eine standardmäßig vor Beginn der Therapie geplante Bestimmung des 25-OH Vitamin D-Spiegels scheint demnach sinnvoll. Die Ergebnisse der OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie werden zeigen, ob sich die bisherigen Ergebnisse auf die klinische Situation übertragen lassen und ob eine Vitamin D-Substitution notwendig ist. Auch der notwendige klinische Zielbereich von Vitamin D wird noch definiert werden.

4.2 Überprüfung der Formel nach van Groningen

Nach einer Substitution mit Vitamin D₃ in einer mit van Groningens et al. Formel berechneten Dosierung erreichten durchschnittlich 12,8% der Patienten die angestrebten 65 ng/ml, im Mittel wurde der Zielwert nicht erreicht. Auch ein Wert von 58,5 ng/ml (Toleranz von 10%) konnte mit der Formel nicht zuverlässig erreicht werden. Insbesondere nach der ersten Substitution kam es zu einem suffizienten Anstieg des Spiegels >50%. Somit lässt sich die Formel für eine schnelle Spiegelerhöhung vermutlich anwenden. Sollte eine Anhebung des Vitamin D-Spiegels auf 65 ng/ml oder einen ähnlichen Spiegel tatsächlich notwendig sein, ist eine Anpassung der Formel nach van Groningen et al. geboten.

Zudem scheint es sogenannte Non- oder Minimal-Responder auf die Vitamin D₃-Verabreichung zu geben. Genetische Polymorphismen könnten hier eine bedeutende Rolle spielen [72]. In solchen Fällen muss unter Umständen eine noch höher dosierte Substitution vorgenommen werden.

Nach zweiter und dritter Substitution - und somit bei höheren Ausgangswerten von Vitamin D - zeigte die Substitution trotz Berechnung nach der Formel einen verhältnismäßig geringeren Effekt. Es muss somit davon ausgegangen werden, dass bei höheren Zielspiegeln keine lineare Dosiserhöhung möglich ist und es einen Sättigungseffekt gibt.

Nach Amendment Nummer drei wird in der OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie eine modifizierte van Groningen et al.-Formel verwendet, welche sich klinisch bereits bewährt hat [49]

4.3 Prüfung der Erhaltungsdosis

In der Auswertung zeigte sich ein konstanter Mittelwert der 25-OH Vitamin D-Serumspiegel nach Beginn der Erhaltungstherapie mit 20.000 IU wöchentlich bei allen Patienten. Abbildung 16 zeigt allerdings, dass bei einer Gabe von 20.000 IU wöchentlich der 25-OH Vitamin D-Spiegel bei hohen Vorwerten inkonstant ist (ab ca. 44 ng/ml). Dies zeigt sich in der Gleichung der Regressionsgeraden: $y = 0,32x + 29,73$.

Der Mittelwert konnte bei Vorwerten im Zielbereich nicht aufrechterhalten werden und bei einigen Patienten fielen die Werte sogar in einen Bereich des Vitamin D-Mangels.

Eine wöchentliche Vitamin D3-Dosierung von 20.000 IU ist diesen Daten nach nicht vollkommen zuverlässig, der Mittelwert des gesamten Patientenkollektivs konnte jedoch aufrechterhalten werden.

Neben diesen Ergebnissen zeigte die Substitution mit 60.000 IU und 40.000 IU wöchentlich gute Ergebnisse in der Aufrechterhaltung des Spiegels. In der vorliegenden Untersuchung liegen jedoch nur Einzelfälle vor, deshalb beschäftigt sich diese Arbeit nicht weiter mit diesen Dosierungen.

4.4 Vergleichsstudien

Zu der Fragestellung einer optimalen Vitamin D-Substitution existieren zahlreiche Vergleichsstudien. Vitamin D-Gaben reichten von einer täglichen Substitution mit 1.000 IU bis zu einer Aufdosierung mit 600.000 IU über drei Tage.

In einer Studie von Kim et al. konnten 44% der Frauen, die 1.000 IU täglich einnahmen, keinen ausreichenden Spiegel erreichen [36]. In einer von der Arbeitsgruppe von Khaw durchgeführten Studie war eine Bolusgabe von 100.000 IU Vitamin D3 innerhalb von fünf Wochen in der Lage, den Spiegel defizitärer Patienten in einen insuffizienten Bereich, nicht aber über 30 ng/ml, zu heben [34]. Im Falle von Patienten mit Serumspiegeln im Bereich über 20 ng/ml konnte mit derselben Dosis in einer weiteren Studie nach zwölf Wochen ein suffizienter 25-OH Vitamin D-Spiegel erreicht werden [29]. Bei einer Substitution mit 300.000 IU Vitamin D3 konnte nach vier [57], acht [59] und zwölf [39] Wochen ein 25-OH Vitamin D-Spiegel über 30 ng/ml bei Patienten im vorher defizitären Bereich erreicht werden. Zusammenfassend lässt sich aus diesen Studien erkennen, dass eine Verabreichung von 100.000 IU vermutlich in der Lage ist, den Serumspiegel aus einem defizitären in einen insuffizienten oder aus einem insuffizienten in einen normalen Wertebereich zu erhöhen. Für eine Anhebung des Vitamin D-Spiegels aus dem defizitären in den normalen Bereich scheint eine Substitution mit 300.000 IU passend. Diese Dosierungen wären für den OPTIMAL>60/DR.CHOP-Zielwert von 65 ng/ml nicht ausreichend.

600.000 IU führten in einer Studie von Rossini et al. bei Patienten mit Vorwerten im Mangelbereich im Mittel zu Vitamin D-Spiegeln über 65 ng/ml, allerdings nur für etwa drei Monate. Zudem wird ein Anstieg von Knochenumsatzmarkern sowie ein hiermit assoziiertes erhöhtes Frakturrisiko beschrieben [60]. Eine erhöhte Rate an Frakturen konnte in der vorliegenden Arbeit nach hochdosierter Vitamin D3-Gabe nicht festgestellt werden.

In einer Studie von Tellioglu et al. stiegen die Werte nach einer Applikation von 600.000 IU um etwa 33 ng/ml nach sechs Wochen, nahmen nach weiteren sechs Wochen jedoch bereits erneut um 5 ng/ml ab [66]. Als logische Folge waren dementsprechend auch Dosierungen von 500.000 IU [2] und 540.000 IU [1] Vitamin D3 zu niedrig, um den Vitamin D-Spiegel bei schwerkranken Patienten auf Werte von 65 ng/ml zu erhöhen. Das ältere Patientenkollektiv von Bacon et al. erreichte nach einem Monat im Schnitt 23,2 ng/ml höhere Werte als vor der Substitution mit 500.000 IU. Zudem stellte er einen sichereren und schnelleren Anstieg des Vitamin D-Spiegels bei hochdosierter Bolusgabe im Vergleich zu einer monatlichen Verabreichung eines Zehntels der Dosis fest [2]. Eine Studie mit 250 an Asthma bronchiale erkrankten Patienten von Martineau

et al. versuchte eine zweimonatliche Substitution mit 120.000 IU über zwölf Monate. Das Resultat war ein durchschnittlicher Anstieg um 9,2 ng/ml [43].

Diese Studien mit vergleichbaren Methoden, einer hochdosierten Bolusgabe Vitamin D, hätten, bis auf eine Ausnahme mit einer Dosierung von 600.000 IU [60], alle den Zielspiegel dieser Arbeit von 65 ng/ml nicht erreicht. Bei einer anschließenden Aufrechterhaltung des Spiegels in einer noch zu evaluierenden wöchentlichen Dosis wäre diese Dosierung von Rossini et al. möglicherweise geeignet.

Van Groningens et al. Studie ergab Folgendes: Bei 208 Patienten zwischen 18 und 88 Jahren mit einem Vitamin D-Spiegel unter 20 ng/ml wurden entweder 25.000 IU alle zwei Wochen für zwei Monate (insgesamt 100.000 IU), 25.000 IU wöchentlich für sechs Wochen (insgesamt 150.000 IU) oder 25.000 IU wöchentlich für acht Wochen (insgesamt 200.000 IU) verabreicht. Es ergaben sich Steigerungen um 11,6 ng/ml, 17,2 ng/ml und 27,6 ng/ml. Aus diesen Resultaten entstand die für die OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie und diese Arbeit zentrale Formel zur Berechnung der Substitutionsdosis, allerdings zunächst für einen Spiegel oberhalb 30 ng/ml. [70] Diese Tatsache bestätigt die Ergebnisse dieser Arbeit, nach denen die Formel von van Groningen et al. sich nicht ohne Weiteres auf einen Zielwert von 65 ng/ml übertragen lässt. Inzwischen konnte von Zittermann et al. eine logarithmische Beziehung zwischen Vitamin D-Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht und einem Anstieg des 25-OH Vitamin D-Spiegels festgestellt werden. Zittermann et al. erkannten zudem, dass für einen leichten Anstieg des Vitamin D-Spiegels relativ geringe, bei dem Ziel deutlicherer Spiegelerhöhungen allerdings vergleichsweise höhere, Dosierungen notwendig sind [80]. Der nicht-lineare Zusammenhang zwischen Vitamin D-Zielspiegel und -Dosierung wurde auch durch die Daten dieser Arbeit bestätigt.

Vergleichsstudien zeigen auch gute Ergebnisse bei einer Bestrahlung mit UVB-Licht. Ein Anstieg von 21 ± 3 ng/ml auf 27 ± 4 ng/ml konnte nach acht Wochen Bestrahlung erreicht werden [9]. Zudem könnte eine durch UV-Bestrahlung erreichte 25-OH Vitamin D-Spiegelerhöhung länger auf stabilem Niveau bleiben als durch oral eingenommene Präparate [27].

4.5 AE 3. und 4. Grades

AE 3. oder 4. Grades traten nach Substitution nicht häufiger auf als in der Vergleichsgruppe. Patienten mit Vitamin D3-Substitution litten nicht häufiger unter Hyperkalzämie oder Hyperkalzämie-assoziierten Beschwerden wie Nausea, Erbrechen, Obstipation, Arrhythmien, Muskelschwächen, Duodenalulcera oder Nierenversagen. In anderen Studien wurde eine geringe Korrelation von Vitamin D-Spiegel und Plasma-Calcium bereits beschrieben [44]. Eine potenzielle Erklärung bietet die verminderte Transkription des Parathormon-Gens durch hohe $1\alpha,25(\text{OH})^2$ Vitamin D-Spiegel [50]. Denn während der Abfall des Parathormon-Spiegels zu einer Verminderung des Plasma-Calciums führt, erreicht die durch Vitamin D gesteigerte intestinale Calcium-Resorption bei etwa 32 ng/ml 25-OH Vitamin D sein Maximum [18].

Auch bei anderen Komplikationen konnte keine signifikante Häufung nach Substitution festgestellt werden.

Bei hochdosierter Vitamin D-Gabe sollten dennoch regelmäßige laborchemische Kontrollen, insbesondere des Calcium-Wertes, erfolgen. Insgesamt deuten die Ergebnisse der Arbeit auf eine sichere Anwendung einer hochdosierten Vitamin D3-Verabreichung hin.

4.6 Fazit/ Ausblick

Die Auswertung der Vitamin D3-Substitution dieser 100 Patienten zeigt die Schwierigkeiten einer solchen Substitution auf. Die Adhärenz der Studienzentren ist nicht immer gegeben, individuelle Patienten steigen nicht adäquat an, einige Patienten erreichen nicht den Zielbereich und die Erhaltungsdosis ist nicht immer ausreichend. Eine Modifikation der van Groningen et al.-Formel ($\text{IU} = 200 \times \Delta\text{VitD3} \times \text{kgKG}$) konnte in Studien bereits gute Ergebnisse erzielen und relativ zuverlässig den Vitamin D-Zielwert erreichen [49]. Die klinische Anwendbarkeit dieser modifizierten Formel wird nun nach Amendment Nummer drei in der OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie überprüft.

Die Notwendigkeit einer exponentiellen Dosiserhöhung je nach Höhe des Zielspiegels und ein logarithmischer Zusammenhang mit dem Körpergewicht des Patienten könnten zukünftig ebenfalls Berücksichtigung finden.

Zusätzlich ist auch die Möglichkeit einer neuen Darreichungsform in Gestalt von Calcifediol (25-OH Vitamin D) zu prüfen. Eine Studie ergab bereits eine etwa zwei- bis dreifach höhere Potenz von Calcifediol zur Anhebung des Vitamin D-Spiegels gegen-

über konventionellem Vitamin D3 [31]. Eine Substitution mit aktiven Vitamin D-Formen wird aktuell nur in Sonderfällen, wie etwa Hypoparathyreoidismus oder Niereninsuffizienz, empfohlen [15]. Es wäre auch eine ergänzende, lokal begrenzte UVB-Hautbestrahlung bei geringem Ansprechen auf orale Substitution, zum Beispiel bei Malabsorption, denkbar. Zuletzt könnten in Zukunft genetische Polymorphismen von für den Vitamin D-Stoffwechsel wichtigen Enzymen eine elementare Rolle spielen [72].

4.7 Stärken und Schwächen der Arbeit

Um eine zutreffende Interpretation der gewonnenen Erkenntnisse zu gewährleisten, müssen die Grenzen der empirischen Untersuchung sowie der Ergebnisse dieser Arbeit aufgezeigt werden. Die wichtigsten Stärken und Schwächen werden nachfolgend aufgeführt:

- Der korrekte Ablauf der Substitution und 25-OH Vitamin D-Spiegelbestimmung wurde durch regelmäßige Kontaktaufnahme telefonisch und per E-Mail mit den Studienzentren möglichst protokollgerecht gesteuert. Zudem erhielten die Studienzentren eine Zusammenfassung über den geplanten und nach Studienprotokoll optimalen Ablauf der Vitamin D3-Substitution und -Spiegelbestimmung.
- In den jeweiligen Studienzentren wurde dennoch nicht immer optimal nach Studienprotokoll gearbeitet. Alle Daten, bei denen ein Zweifel auf korrekte Durchführung bestand, fanden in der Arbeit deshalb keine Berücksichtigung. Da es sich um eine prospektive Datenerhebung handelt, konnten auftretende Fehler erkannt und teilweise gebannt werden. Dadurch steigerte sich die Qualität der Erhebung.
- Nicht zu jedem Patienten lagen alle notwendigen Daten vor. Demensprechend reduzierte sich bezüglich einiger statistischer Analysen das Patientenkollektiv. Schlussfolgerungen wurden nur gezogen, wenn das Ergebnis signifikant war.
- Es handelt sich um ein sehr homogenes Patientenkollektiv, was die Vergleichbarkeit der Daten unterschiedlicher Patienten erhöht.

Die Effektivität der R-CHOP-Therapie unter Vitamin D-Substitution in der OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie kann zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht endgültig bewertet werden und war auch nicht Gegenstand dieser Betrachtung. Dies wird bei der Endauswertung der Studie Berücksichtigung finden.

5 Literaturverzeichnis

1. Amrein K, Sourij H, Wagner G, Holl A, Pieber TR, Smolle KH, Stojakovic T, Schnedl C, Dobnig H (2011) Short-term effects of high-dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care* 15:R104
2. Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scott MA, Reid IR (2009) High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int* 20:1407–15
3. Biancuzzo RM, Clarke N, Reitz RE, Trivison TG, Holick MF (2013) Serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in response to vitamin D2 and vitamin D3 supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 98:973–9
4. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, Drezner MK (2011) Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 96:981–8
5. Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, Achenbach M, Reichrath J, Ziepert M, Geisel J, Regitz E, Held G, Pfreundschuh M (2014) Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol* 32:3242–8
6. Bittenbring JT, Pfreundschuh M, Acker F, Neumann F (2015) Optimizing 25-OH-Vitamin D3 Serum Levels for Rituximab- and Obinutuzumab-Mediated Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity. *Blood* 126:2734
7. Bloom KR, Bini RM, Williams CM, Sonley MJ, Gribbin MA (1978) Echocardiography in adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 41:1265–9
8. Bruns H, Büttner M, Fabri M, Mougiakakos D, Bittenbring JT, Hoffmann MH, Beier F, Pasemann S, Jitschin R, Hofmann AD, Neumann F, Daniel C, Maurberger A, Kempkes B, Amann K, Mackensen A, Gerbitz A (2015) Vitamin D-dependent induction of cathelicidin in human macrophages results in cytotoxicity against high-grade B cell lymphoma. *Sci Transl Med* 7:282ra47
9. Chandra P, Wolfenden LL, Ziegler TR, Tian J, Luo M, Stecenko AA, Chen TC, Holick MF, Tangpricha V (2007) Treatment of vitamin D deficiency with UV light in patients with malabsorption syndromes: a case series. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 23:179–85

10. Cheson, BD; Pfistner, B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J clin oncol* 25:579–86
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J clin oncol* 32:3059–68
12. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:235–42
13. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micalfé IN, Kelly JL, Macon WR, Nowakowski GS, Inwards DJ, Johnston PB, Singh RJ, Allmer C, Slager SL, Weiner GJ, Witzig TE, Cerhan JR (2010) Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 28:4191–8
14. Dunlap A, Rudenko A (2012) Correcting vitamin D deficiency using over-the-counter supplements. *Consult Pharm* 27:286–9
15. Ebeling PR, Adler RA, Jones G, Liberman UA, Mazziotti G, Minisola S, Munns CF, Napoli N, Pittas AG, Giustina A, Bilezikian JP, Rizzoli R (2018) Management of endocrine disease: Therapeutics of vitamin D. *Eur J Endocrinol* 179:R239-59
16. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC (2006) Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 98:451–9
17. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB (2008) A prospective Study of 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 168:1174–80
18. Heaney RP (2008) Vitamin D and calcium interactions: functional outcomes. *Am J Clin Nutr* 88:541S–4S
19. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LAG (2011) Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E447-52
20. Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, Bittenbring J, Hänel M, Wilhelm S, Schubert J, Schmitz N, Löffler M, Rube C, Pfreundschuh M (2014) Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 32:1112–8

21. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K (2014) A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 111:23–45
22. Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C (2008) Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 62:1079–89
23. Hohaus S, Tisi MC, Bellesi S, Maiolo E, Alma E, Tartaglia G, Corrente F, Cuccaro A, D'Alo F, Basile U, Larocca LM, De Stefano V (2018) Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Cancer Med* 7:270–81
24. Hohloch K, Zettl F, Trümper L (2015) Aggressive B-Zell-Lymphome bei älteren Patienten. *Onkologe* 21:496–507
25. Holick MF (1995) Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 61:638S–45S
26. Holick MF (2004) Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 80:1678S–88S
27. Holick MF (2008) Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 66:S182–S94
28. Hossein-nezhad A, Holick MF (2013) Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 88:720–55
29. Ilahi M, Armas LAG, Heaney RP (2008) Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 87:688–91
30. Jablonski NG, Chaplin G (2000) The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol* 39:57–106
31. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, Henschkowski J, Bischoff-Ferrari HA (2014) Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone* 59:14–9
32. Kearns MD, Alvarez JA, Tangpricha V (2014) Large, single-dose, oral vitamin d supplementation in adult populations: a systematic review. *Endocr Pract* 20:341–51
33. Kelly JL, Friedberg JW, Calvi LM, Van Wijngaarden E, Fisher SG (2009) Vitamin D and non-Hodgkin lymphoma risk in adults: a review. *Cancer Invest* 27:942–51
34. Khaw KT, Scragg R, Murphy S (1994) Single-dose cholecalciferol suppresses the winter increase in parathyroid hormone concentrations in healthy older men and women: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 59:1040–4

35. Kiely M, Cashman KD (2018) Summary Outcomes of the ODIN Project on Food Fortification for Vitamin D Deficiency Prevention. *Int J Environ Res Public Health* 15:2342
36. Kim JJ, Kim SS, Yoon SJ, Jung JG, Kim JS (2014) Vitamin d status and response to initial vitamin d supplementation in korean women with osteoporosis. *J bone Metab* 21:257–62
37. Kongsbak M, Von Essen MR, Levring TB, Schjerling P, Woetmann A, Ødum N, Bonefeld CM, Geisler C (2014) Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC Immunol* 15:35
38. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S (2009) Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 22:698–706
39. Leventis P, Kiely PDW (2009) The tolerability and biochemical effects of high-dose bolus vitamin D2 and D3 supplementation in patients with vitamin D insufficiency. *Scand J Rheumatol* 38:149–53
40. Lim U, Freedman DM, Hollis BW, Horst RL, Purdue MP, Chatterjee N, Weinstein SJ, Morton LM, Schatzkin A, Virtamo J, Linet MS, Hartge P, Albanes D (2009) A prospective investigation of serum 25-hydroxyvitamin D and risk of lymphoid cancers. *Int J Cancer* 124:979–86
41. Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA, Hintzpeter B, Leschik-Bonnet E, Reichrath J, Stehle P, Volkert D, Wolfram G, Zittermann A (2011) Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE), Bonn
42. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M (1989) Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7:1630–6
43. Martineau AR, MacLaughlin BD, Hooper RL, Barnes NC, Jolliffe DA, Greiller CL, Kilpin K, McLaughlin D, Fletcher G, Mein CA, Hoti M, Walton R, Grigg J, Timms PM, Rajakulasingam RK, Bhowmik A, Rowe M, Venton TR, Choudhury AB, Simcock DE, Sadique Z, Monteiro WR, Corrigan CJ, Hawrylowicz C, Griffiths CJ (2015) Double-blind randomised placebo-controlled trial of bolus-dose vitamin D3 supplementation in adults with asthma (ViDiAs). *Thorax* 70:451–7
44. Medeiros M, Matos AC, Pereira SE, Saboya C, Ramalho A (2016) Vitamin D and its relation with ionic calcium, parathyroid hormone, maternal and neonatal characteristics in pregnancy after roux-en-Y gastric bypass. *Arch Gynecol Obstet* 293:539–47

45. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B (2008) 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 168:1629–37
46. Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J (2009) Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 20:1807–20
47. Mitterlechner T, Fiegl M, Mühlböck H, Oberaigner W, Dirnhofer S, Tzankov A (2006) Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas in Tyrol/Austria from 1991 to 2000. *J Clin Pathol* 59:48–55
48. Murawski N, Pfreundschuh M, Zeynalova S, Poeschel V, Hänel M, Held G, Schmitz N, Viardot A, Schmidt C, Hallek M, Witzens-Harig M, Trümper L, Rixecker T, Zwick C (2014) Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL (I): dose-dense rituximab in the DENSE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL. *Ann Oncol* 25:1800–6
49. Neumann F, Acker F, Schormann C, Pfreundschuh M, Bittenbring JT (2018) Determination of optimum vitamin D3 levels for NK cell-mediated rituximab- and obinutuzumab-dependent cellular cytotoxicity. *Cancer Immunol Immunother* 67:1709–18
50. Nussey S, Whitehead S (2001) *Endocrinology: An Integrated Approach*. Chapter 5, The parathyroid glands and vitamin D. BIOS Scientific Publishers, Oxford
51. Okuda K, Usui E, Ohyama Y (1995) Recent progress in enzymology and molecular biology of enzymes involved in vitamin D metabolism. *J Lipid Res* 36:1641–52
52. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani P-L, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, López-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M (2006) CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7:379–91
53. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N, Bokemeyer C, Eimermacher H, Ho A, Hoffmann M, Mertelsmann R, Trümper L, Balleisen L, Liersch R, Metzner B, Hartmann F, Glass B, Poeschel V, Schmitz N, Ruebe C, Feller AC, Loeffler M (2008) Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 9:105–16

54. Pfreundschuh M, Held G, Zeynalova S, Zwick C, Haenel M, Truemper L, Dreyling MH, Dierlamm J, Loeffler M, Schmitz N, Murawski N (2014) Increased rituximab (R) doses and effect on risk of elderly male patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: Results from the SEXIE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL. *J Clin Oncol* 32:8501
55. Pfreundschuh M, Poeschel V, Zeynalova S, Haenel M, Held G, Schmitz N, Viardot A, Dreyling MH, Hallek M, Mueller C, Wiesen MHJ, Witzens-Harig M, Truemper L, Keller U, Rixecker T, Zwick C, Murawski N (2014) Optimization of rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (II): Extended rituximab exposure time in the SMARTE-R-CHOP-14 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group. *J Clin Oncol* 32:4127–33
56. Pike JW, Meyer MB (2010) The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am* 39:255–69
57. Premaor MO, Scalco R, Da Silva MJS, Froehlich PE, Furlanetto TW (2008) The effect of a single dose versus a daily dose of cholecalciferol on the serum 25-hydroxycholecalciferol and parathyroid hormone levels in the elderly with secondary hyperparathyroidism living in a low-income housing unit. *J Bone Miner Metab* 26:603–8
58. Rodriguez MA, Pytlik R, Kozak T, Chhanabhai M, Gascoyne R, Lu B, Deitcher SR, Winter JN (2009) Vincristine sulfate liposomes injection (Marqibo) in heavily pretreated patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 115:3475–82
59. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D’Erasmus E, Carnevale V, Scillitani A, Minisola S (2008) Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3015–20
60. Rossini M, Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Zanoni S, Adami S (2012) Short-term effects on bone turnover markers of a single high dose of oral vitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E622-6
61. Scragg R (2018) Emerging Evidence of Thresholds for Beneficial Effects from Vitamin D Supplementation. *Nutrients* 10:561
62. Sehn LH, Savage KJ, Hoskins P, Klasa R, Shenkier T, Voss N, Wilson D, Connors JM (2007) Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Patients with a Negative Pet Scan Following Three Cycles of R-CHOP Can Be

- Effectively Treated with Abbreviated Chemoimmunotherapy Alone. *Blood* 110:787
63. Sehn LH, Hoskins P, Klasa R, Shenkier T, Gascoyne RD, Benard F, Wilson D, Morris J, Pickles T, Connors JM, Savage KJ (2010) FDG-PET Scan Guided Consolidative Radiation Therapy Optimizes Outcome In Patients with Advanced-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) with Residual Abnormalities on CT Scan Following R-CHOP. *Blood* 116:854
64. Spiro A, Buttriss JL (2014) Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 39:322–50
65. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein S, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127:2375–90
66. Tellioglu A, Basaran S, Guzel R, Seydaoglu G (2012) Efficacy and safety of high dose intramuscular or oral cholecalciferol in vitamin D deficient/insufficient elderly. *Maturitas* 72:332–8
67. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329:987–94
68. Tretli S, Schwartz GG, Torjesen PA, Robsahm TE (2012) Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: a population-based study. *Cancer Causes Control* 23:363–70
69. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S (2012) Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 95:1357–64
70. Van Groningen L, Opdenoordt S, Van Sorge A, Telting D, Giesen A, De Boer H (2010) Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 162:805–11
71. Vieth R (1999) Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 69:842–56
72. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, Van Meurs JB, Berry D, Kiel DP, Streeten EA, Ohlsson C, Koller DL, Peltonen L, Cooper JD, O'Reilly PF, Houston DK, Glazer NL, Vandenput L, Peacock M, Shi J, Rivadeneira F, McCarthy MI, Anneli P, De Boer IH, Mangino M, Kato B, Smyth DJ, Booth SL,

- Jacques PF, Burke GL, Goodarzi M, Cheung C-L, Wolf M, Rice K, Goltzman D, Hidioglou N, Ladouceur M, Wareham NJ, Hocking LJ, Hart D, Arden NK, Cooper C, Malik S, Fraser WD, Hartikainen A-L, Zhai G, Macdonald HM, Forouhi NG, Loos RJ, Reid DM, Hakim A, Dennison E, Liu Y, Power C, Stevens HE, Jaana L, Vasan RS, Soranzo N, Bojunga J, Psaty BM, Lorentzon M, Foroud T, Harris TB, Hofman A, Jansson J-O, Cauley JA, Uitterlinden AG, Gibson Q, Järvelin M-R, Karasik D, Siscovick DS, Econs MJ, Kritchevsky SB, Florez JC, Todd JA, Dupuis J, Hyppönen E, Spector TD (2010) Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 376:180–8
73. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD (2010) The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 53:2112–9
74. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF (2000) Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 72:690–3
75. Yingchoncharoen P, Kalinowski DS, Richardson DR (2016) Lipid-Based Drug Delivery Systems in Cancer Therapy: What Is Available and What Is Yet to Come. *Pharmacol Rev* 68:701–87
76. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, Seymour JF, Kelly K, Gribben J, Pfreundschuh M, Morschhauser F, Schoder H, Zelenetz AD, Rademaker J, Advani R, Valente N, Fortpied C, Witzig TE, Sehn LH, Engert A, Fisher RI, Zinzani P-L, Federico M, Hutchings M, Bollard C, Trneny M, Elsayed YA, Tobinai K, Abramson JS, Fowler N, Goy A, Smith M, Ansell S, Kuruvilla J, Dreyling M, Thieblemont C, Little RF, Aurer I, Van Oers MHJ, Takeshita K, Gopal A, Rule S, De Vos S, Kloos I, Kaminski MS, Meignan M, Schwartz LH, Leonard JP, Schuster SJ, Seshan VE (2017) International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 28:1436–47
77. Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF (1994) Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D₃) 24-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:900–2
78. Zittermann A, Gummert JF (2010) Nonclassical Vitamin D Actions. *Nutrients* 2:408–25
79. Zittermann A (2010) The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res* 54:1164–71

-
80. Zittermann A, Ernst JB, Gummert JF, Bögermann J (2014) Vitamin D supplementation, body weight and human serum 25-hydroxyvitamin D response: a systematic review. *Eur J Nutr* 53:367–74

6 Anhang

Einschlusskriterien
Alter: 61-80 Jahre
Alle Risikogruppen (IPI 1-5)
<p>Histologie: Diagnose eines aggressiven CD20⁺B-NHL, bestätigt durch eine Lymphknoten-exzisionsbiopsie, eine adäquate Lymphknotenprobe oder einer ausreichend extensiven Biopsie eines Extranodalbefalls, sofern kein Lymphknotenbefall vorliegt. Es ist möglich, die folgenden Entitäten, definiert durch die neue WHO Klassifikation von 2008, in dieser Studie zu behandeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ folliculäres Lymphom Grad IIIb ○ DLBCL, nicht weiter spezifiziert (NOS); morphologische Varianten: zentroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch; seltene morphologische Varianten ○ DLBCL Subtypen/Entitäten: T-Zell/Histiozytenreiches großzelliges B-Zell Lymphom, primär kutanes DLBCL, leg type, EBV-positives DLBCL älterer Patienten ○ DLBCL assoziiert mit chronischer Entzündung ○ primär mediastinal (thymisch) großzelliges B-Zell Lymphom ○ intravaskuläres großzelliges B-Zell Lymphom ○ ALK-positives großzelliges B-Zell Lymphom ○ plasmoblastisches Lymphom ○ primäres Erguss-Lymphom ○ sekundär oder simultan hochmalignes B-Zell-Lymphom ○ B-Zell Lymphom, unklassifizierbar, mit intermedialem Merkmal zwischen diffus großzelligem B-Zell-Lymphom und Burkitt Lymphom ○ B-Zell Lymphom, unklassifizierbar, mit intermedialem Merkmal zwischen diffus großzelligem B-Zell-Lymphom und Hodgkin Lymphom
Performance Status ECOG 0 – 2 nach der Vorphasenbehandlung.

Tabelle 3: Einschlusskriterien OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie, Quelle: Studienprotokoll OPTIMAL>60/DR.CHOP DSHNHL 2009-1, Amendment 5, V08.0-F, Stand 09.03.2018, EudraCT-Nr. 2010-019587-36

Ausschlusskriterien
Bereits initiierte Lymphomtherapie (ausgenommen ist die Vorphasenbehandlung cf.8.7.2)
<p>Schwerwiegende Begleiterkrankung oder geminderte Organfunktion (ausgenommen aufgrund eines Lymphombefalls), im Besonderen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Herz: Angina Pectoris CCS>2, Herzinsuffizienz z.B. NYHA >2 und/oder EF<50% oder FS<25% in nuklearmedizinischer Untersuchung/Echokardiographie ○ Lungen: Bei Verdacht auf respiratorische Probleme wird der Patient ausgeschlossen, sofern der Lungenfunktionstest eine FeV1 <50% oder eine Diffusionskapazität <50% des Referenzwertes aufzeigt

<ul style="list-style-type: none"> ○ Nieren: Kreatinin >2 mal über dem oberen Referenzbereich ○ Leber: Bilirubin >2 mal über dem oberen Referenzbereich, Aspartat-Transaminase (AST, SGOT) oder Alanin-Transaminase (ALT, SGPT) >3 mal über dem institutionellen oberen Referenzbereich ○ unkontrollierbarer Diabetes Mellitus (Vorphasenbehandlung mit Predniso[lo]n!)
Thrombozyten <75 000/mm ³ , Leukozyten <2500/mm ³ (sofern nicht aufgrund des Lymphoms)
Bekannte Überempfindlichkeit gegen Studienmedikation
Bekannter positiver HIV-Status
Patienten mit schweren Beeinträchtigungen der immunologischen Abwehr
Patienten mit Verstopfung und drohendem Darmverschluss
Chronische aktive Hepatitis
Mangelnde Patienten Compliance
Gleichzeitige Teilnahme an anderen Therapiestudien oder an anderen klinischen Studien innerhalb der letzten 6 Monate
Frühere Chemo- oder Radiotherapie, Langzeitgebrauch von Korticosteroiden oder antineoplastischen Medikamenten aufgrund früherer Erkrankungen
Andere gleichzeitige Tumorerkrankung und/oder Tumorerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre (außer lokalisierte Tumore der Haut (kein Melanom) und in situ Karzinome)
ZNS Beteiligung des Lymphoms (intrazerebral, meningeal, intraspinal) oder primäres ZNS Lymphom
Anhaltende Neuropathie Grad ≥2 (NCI CTC-AE v4.03) (außer aufgrund des Lymphoms)
Geschichte anhaltender, aktiver neurologischer Erkrankungen Grad >2 einschließlich demyelinisierende Form des Charcot-Marie-Tooth Syndroms, erworbene demyelinisierende Erkrankung oder anderer demyelinisierender Zustand
Schwangerschaft, stillende Frauen
Aktive schwere Infektionen, die nicht durch orale und/oder intravenöse Antibiotika oder Antimykotika kontrolliert werden können
Jeder medizinische Zustand, der den Patienten nach Auffassung des Prüfers einem unakzeptabel hohen Toxizitätsrisiko aussetzt.
MALT Lymphome
Nichtübereinstimmung mit den Auswahlkriterien
Personen, die nicht in der Lage sind, die Auswirkungen, Bedeutung, Risiken und Konsequenzen der Studie zu verstehen (einschließlich sprachlicher Barrieren)
Personen, die der Übertragung ihrer pseudonymisierten Daten nicht zustimmen
Personen, die zum Sponsor oder Prüfer in einem Abhängigkeitsverhältnis stehen
Personen aus besonders geschützten Gruppen.

Tabelle 4: Ausschlusskriterien OPTIMAL>60/DR.CHOP-Studie, Quelle: Studienprotokoll OPTIMAL>60/DR.CHOP DSHNHL 2009-1, Amendment 5, V08.0-F, Stand 09.03.2018, EudraCT-Nr. 2010-019587-36

Kreuztabelle

			AE 3/4°		Gesamt
			Nein	Ja	
Substitution	Nein	Anzahl	61	74	135
		Erwartete Anzahl	62,0	73,0	135,0
		% innerhalb von Substitution	45,2%	54,8%	100,0%
		% innerhalb von AE3/4°	67,0%	69,2%	68,2%
		% der Gesamtzahl	30,8%	37,4%	68,2%
	Ja	Anzahl	30	33	63
		Erwartete Anzahl	29,0	34,0	63,0
		% innerhalb von Substitution	47,6%	52,4%	100,0%
		% innerhalb von AE3/4°	33,0%	30,8%	31,8%
		% der Gesamtzahl	15,2%	16,7%	31,8%
Gesamt	Anzahl	91	107	198	
	Erwartete Anzahl	91,0	107,0	198,0	
	% innerhalb von Substitution	46,0%	54,0%	100,0%	
	% innerhalb von AE3/4°	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	46,0%	54,0%	100,0%	
			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,102 ^a	1	,749		
Kontinuitäts- korrektur ^b	,028	1	,867		
Likelihood- Quotient	,102	1	,749		
Exakter Test nach Fisher				,762	,433
Zusammenhang linear-mit-linear	,102	1	,750		
Anzahl der gültigen Fälle	198				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 28,95.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,023	,749
Nominalmaß Cramer- V	,023	,749
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 5: Chi-Quadrat Test zum Vergleich von AE 3./4. Grades bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Panzytopenie		Gesamt
			Nein	Ja	
Substitution	Nein	Anzahl	135	0	135
		Erwartete Anzahl	133,0	2,0	135,0
		% innerhalb von Substitution	100,0%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von Panzytopenie	69,2%	0,0%	68,2%
		% der Gesamtzahl	68,2%	0,0%	68,2%
Ja		Anzahl	60	3	63
		Erwartete Anzahl	62,0	1,0	63,0
		% innerhalb von Substitution	95,2%	4,8%	100,0%
		% innerhalb von Panzytopenie	30,8%	100,0%	31,8%
		% der Gesamtzahl	30,3%	1,5%	31,8%
Gesamt		Anzahl	195	3	198
		Erwartete Anzahl	195,0	3,0	198,0
		% innerhalb von Substitution	98,5%	1,5%	100,0%
		% innerhalb von Panzytopenie	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	98,5%	1,5%	100,0%
			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
			Wert	df	
Chi-Quadrat nach Pearson				1	
Kontinuitätskorrektur ^b			3,726	1	,054
Likelihood-Quotient			6,970	1	,008
Exakter Test nach Fisher					,031
Zusammenhang linear-mit-linear			6,495	1	,011
Anzahl der gültigen Fälle			198		

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,95.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	,182	,011
Nominalmaß Cramer-V	,182	,011
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 6: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Panzytopenien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Leukopenie		Gesamt		
			Nein	Ja			
Substitution	Nein	Anzahl	133	2	135		
		Erwartete Anzahl	131,6	3,4	135,0		
		% innerhalb von Substitution	98,5%	1,5%	100,0%		
		% innerhalb von Leukopenie	68,9%	40,0%	68,2%		
		% der Gesamtzahl	67,2%	1,0%	68,2%		
	Ja	Anzahl	60	3	63		
		Erwartete Anzahl	61,4	1,6	63,0		
		% innerhalb von Substitution	95,2%	4,8%	100,0%		
		% innerhalb von Leukopenie	31,1%	60,0%	31,8%		
		% der Gesamtzahl	30,3%	1,5%	31,8%		
Gesamt		Anzahl	193	5	198		
		Erwartete Anzahl	193,0	5,0	198,0		
		% innerhalb von Substitution	97,5%	2,5%	100,0%		
		% innerhalb von Leukopenie	100,0%	100,0%	100,0%		
		% der Gesamtzahl	97,5%	2,5%	100,0%		
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson				1			
Kontinuitätskorrektur ^b			,782	1	,377		
Likelihood-Quotient			1,720	1	,190		
Exakter Test nach Fisher						,329	,185
Zusammenhang linear-mit-linear			1,868	1	,172		
Anzahl der gültigen Fälle			198				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,59.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	,097	,171
Nominalmaß Cramer-V	,097	,171
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 7: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Leukopenien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Neutropenie		Gesamt
			Nein	Ja	
Substitution	Nein	Anzahl	123	12	135
		Erwartete Anzahl	123,4	11,6	135,0
		% innerhalb von Substitution	91,1%	8,9%	100,0%
		% innerhalb von Neutropenie	68,0%	70,6%	68,2%
		% der Gesamtzahl	62,1%	6,1%	68,2%
	Ja	Anzahl	58	5	63
		Erwartete Anzahl	57,6	5,4	63,0
		% innerhalb von Substitution	92,1%	7,9%	100,0%
		% innerhalb von Neutropenie	32,0%	29,4%	31,8%
		% der Gesamtzahl	29,3%	2,5%	31,8%
Gesamt		Anzahl	181	17	198
		Erwartete Anzahl	181,0	17,0	198,0
		% innerhalb von Substitution	91,4%	8,6%	100,0%
		% innerhalb von Neutropenie	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	91,4%	8,6%	100,0%
			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
			Wert	df	
Chi-Quadrat nach Pearson			,050 ^a	1	,824
Kontinuitätskorrektur ^b			,000	1	1,000
Likelihood-Quotient			,050	1	,823
Exakter Test nach Fisher					1,000
Zusammenhang linear-mit-linear			,049	1	,824
Anzahl der gültigen Fälle			198		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,41.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,016	,824
Nominalmaß Cramer-V	,016	,824
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 8: Chi-Quadrat Test zum Vergleich des Auftretens von Neutropenien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Lymphopenie		Gesamt
			Nein	Ja	
Substitution	Nein	Anzahl	135	0	135
		Erwartete Anzahl	134,3	,7	135,0
		% innerhalb von Substitution	100,0%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von Lymphopenie	68,5%	0,0%	68,2%
		% der Gesamtzahl	68,2%	0,0%	68,2%
	Ja	Anzahl	62	1	63
		Erwartete Anzahl	62,7	,3	63,0
		% innerhalb von Substitution	98,4%	1,6%	100,0%
		% innerhalb von Lymphopenie	31,5%	100,0%	31,8%
		% der Gesamtzahl	31,3%	0,5%	31,8%
Gesamt		Anzahl	197	1	198
		Erwartete Anzahl	197,0	1,0	198,0
		% innerhalb von Substitution	99,5%	0,5%	100,0%
		% innerhalb von Lymphopenie	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	99,5%	0,5%	100,0%
			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		1			
Kontinuitätskorrektur ^b	,153	1	,696		
Likelihood-Quotient	2,301	1	,129		
Exakter Test nach Fisher				,318	,318
Zusammenhang linear-mit-linear	2,143	1	,143		
Anzahl der gültigen Fälle	198				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,32.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	,104	,142
Nominalmaß Cramer-V	,104	,142
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 9: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Lymphopenien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Anämie		Gesamt		
			Nein	Ja			
Substitution	Nein	Anzahl	133	2	135		
		Erwartete Anzahl	132,3	2,7	135,0		
		% innerhalb von Substitution	98,5%	1,5%	100,0%		
		% innerhalb von Anämie	68,6%	50,0%	68,2%		
		% der Gesamtzahl	67,2%	1,0%	68,2%		
	Ja	Anzahl	61	2	63		
		Erwartete Anzahl	61,7	1,3	63,0		
		% innerhalb von Substitution	96,8%	3,2%	100,0%		
		% innerhalb von Anämie	31,4%	50,0%	31,8%		
		% der Gesamtzahl	30,8%	1,0%	31,8%		
Gesamt		Anzahl	194	4	198		
		Erwartete Anzahl	194,0	4,0	198,0		
		% innerhalb von Substitution	98,0%	2,0%	100,0%		
		% innerhalb von Anämie	100,0%	100,0%	100,0%		
		% der Gesamtzahl	98,0%	2,0%	100,0%		
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson				1			
Kontinuitätskorrektur ^b			,061	1	,805		
Likelihood-Quotient			,580	1	,446		
Exakter Test nach Fisher						,593	,380
Zusammenhang linear-mit-linear			,619	1	,431		
Anzahl der gültigen Fälle			198				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,27.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	,056	,430
Nominalmaß Cra- mer-V	,056	,430
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 10: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Anämien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Leukozytose		Gesamt		
			Nein	Ja			
Substitution	Nein	Anzahl	135	0	135		
		Erwartete Anzahl	134,3	,7	135,0		
		% innerhalb von Substitution	100,0%	0,0%	100,0%		
		% innerhalb von Leukozytose	68,5%	0,0%	68,2%		
		% der Gesamtzahl	68,2%	0,0%	68,2%		
	Ja	Anzahl	62	1	63		
		Erwartete Anzahl	62,7	,3	63,0		
		% innerhalb von Substitution	98,4%	1,6%	100,0%		
		% innerhalb von Leukozytose	31,5%	100,0%	31,8%		
		% der Gesamtzahl	31,3%	0,5%	31,8%		
Gesamt	Anzahl	197	1	198			
	Erwartete Anzahl	197,0	1,0	198,0			
	% innerhalb von Substitution	99,5%	0,5%	100,0%			
	% innerhalb von Leukozytose	100,0%	100,0%	100,0%			
	% der Gesamtzahl	99,5%	0,5%	100,0%			
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson				1			
Kontinuitätskorrektur ^b			,153	1	,696		
Likelihood-Quotient			2,301	1	,129		
Exakter Test nach Fisher						,318	,318
Zusammenhang linear-mit-linear			2,143	1	,143		
Anzahl der gültigen Fälle			198				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,32.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	,104	,142
Nominalmaß Cramer-V	,104	,142
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 11: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Leukozytosen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Thrombopenie		Gesamt		
			Nein	Ja			
Substitution	Nein	Anzahl	134	1	135		
		Erwartete Anzahl	133,6	1,4	135,0		
		% innerhalb von Substitution	99,3%	0,7%	100,0%		
		% innerhalb von Thrombopenie	68,4%	50,0%	68,2%		
		% der Gesamtzahl	67,7%	0,5%	68,2%		
Ja	Anzahl	Anzahl	62	1	63		
		Erwartete Anzahl	62,4	,6	63,0		
		% innerhalb von Substitution	98,4%	1,6%	100,0%		
		% innerhalb von Thrombopenie	31,6%	50,0%	31,8%		
		% der Gesamtzahl	31,3%	0,5%	31,8%		
Gesamt	Anzahl	Anzahl	196	2	198		
		Erwartete Anzahl	196,0	2,0	198,0		
		% innerhalb von Substitution	99,0%	1,0%	100,0%		
		% innerhalb von Thrombopenie	100,0%	100,0%	100,0%		
		% der Gesamtzahl	99,0%	1,0%	100,0%		
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson				1			
Kontinuitätskorrektur ^b			,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient			,287	1	,592		
Exakter Test nach Fisher						,536	,536
Zusammenhang linear-mit-linear			,306	1	,580		
Anzahl der gültigen Fälle			198				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,64.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	,039	,579
Nominalmaß Cramer-V	,039	,579
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 12: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Thrombopenien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Hyperkalzämie		Gesamt		
			Nein	Ja			
Substitution	Nein	Anzahl	135	0	135		
		Erwartete Anzahl	133,6	1,4	135,0		
		% innerhalb von Substitution	100,0%	0,0%	100,0%		
		% innerhalb von Hyperkalzämie	68,9%	0,0%	68,2%		
		% der Gesamtzahl	68,2%	0,0%	68,2%		
	Ja	Anzahl	61	2	63		
		Erwartete Anzahl	62,4	,6	63,0		
		% innerhalb von Substitution	96,8%	3,2%	100,0%		
		% innerhalb von Hyperkalzämie	31,1%	100,0%	31,8%		
		% der Gesamtzahl	30,8%	1,0%	31,8%		
Gesamt		Anzahl	196	2	198		
		Erwartete Anzahl	196,0	2,0	198,0		
		% innerhalb von Substitution	99,0%	1,0%	100,0%		
		% innerhalb von Hyperkalzämie	100,0%	100,0%	100,0%		
		% der Gesamtzahl	99,0%	1,0%	100,0%		
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson				1			
Kontinuitätskorrektur ^b			1,737	1	,188		
Likelihood-Quotient			4,624	1	,032		
Exakter Test nach Fisher						,100	,100
Zusammenhang linear-mit-linear			4,308	1	,038		
Anzahl der gültigen Fälle			198				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,64.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	,148	,037
Nominalmaß Cramer-V	,148	,037
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 13: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Hyperkalzämien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Thrombembolie		Gesamt		
			Nein	Ja			
Substitution	Nein	Anzahl	128	7	135		
		Erwartete Anzahl	130,2	4,8	135,0		
		% innerhalb von Substitution	94,8%	5,2%	100,0%		
		% innerhalb von Thrombembolie	67,0%	100,0%	68,2%		
		% der Gesamtzahl	64,6%	3,5%	68,2%		
	Ja	Anzahl	63	0	63		
		Erwartete Anzahl	60,8	2,2	63,0		
		% innerhalb von Substitution	100,0%	0,0%	100,0%		
		% innerhalb von Thrombembolie	33,0%	0,0%	31,8%		
		% der Gesamtzahl	31,8%	0,0%	31,8%		
Gesamt		Anzahl	191	7	198		
		Erwartete Anzahl	191,0	7,0	198,0		
		% innerhalb von Substitution	96,5%	3,5%	100,0%		
		% innerhalb von Thrombembolie	100,0%	100,0%	100,0%		
		% der Gesamtzahl	96,5%	3,5%	100,0%		
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson				1			
Kontinuitätskorrektur ^b			2,037	1	,154		
Likelihood-Quotient			5,481	1	,019		
Exakter Test nach Fisher						,100	,065
Zusammenhang linear-mit-linear			3,369	1	,066		
Anzahl der gültigen Fälle			198				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,23.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,131	,066
Nominalmaß Cramer-V	,131	,066
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 14: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Thrombembolien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Fieber		Gesamt		
			Nein	Ja			
Substitution	Nein	Anzahl	124	11	135		
		Erwartete Anzahl	126,8	8,2	135,0		
		% innerhalb von Substitution	91,9%	8,1%	100,0%		
		% innerhalb von Fieber	66,7%	91,7%	68,2%		
		% der Gesamtzahl	62,6%	5,6%	68,2%		
Ja	Anzahl	Anzahl	62	1	63		
		Erwartete Anzahl	59,2	3,8	63,0		
		% innerhalb von Substitution	98,4%	1,6%	100,0%		
		% innerhalb von Fieber	33,3%	8,3%	31,8%		
		% der Gesamtzahl	31,3%	0,5%	31,8%		
Gesamt	Anzahl	Anzahl	186	12	198		
		Erwartete Anzahl	186,0	12,0	198,0		
		% innerhalb von Substitution	93,9%	6,1%	100,0%		
		% innerhalb von Fieber	100,0%	100,0%	100,0%		
		% der Gesamtzahl	93,9%	6,1%	100,0%		
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson				1			
Kontinuitätskorrektur ^b			2,197	1	,138		
Likelihood-Quotient			4,027	1	,045		
Exakter Test nach Fisher						,108	,061
Zusammenhang linear-mit-linear			3,231	1	,072		
Anzahl der gültigen Fälle			198				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,82.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,128	,072
Nominalmaß Cramer-V	,128	,072
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 15: exakter Test nach Fisher zum Vergleich des Auftretens von Fieber bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Infektion		Gesamt		
			Nein	Ja			
Substitution	Nein	Anzahl	113	22	135		
		Erwartete Anzahl	116,6	18,4	135,0		
		% innerhalb von Substitution	83,7%	16,3%	100,0%		
		% innerhalb von Infektion	66,1%	81,5%	68,2%		
		% der Gesamtzahl	57,1%	11,1%	68,2%		
	Ja	Anzahl	58	5	63		
		Erwartete Anzahl	54,4	8,6	63,0		
		% innerhalb von Substitution	92,1%	7,9%	100,0%		
		% innerhalb von Infektion	33,9%	18,5%	31,8%		
		% der Gesamtzahl	29,3%	2,5%	31,8%		
Gesamt	Anzahl	171	27	198			
	Erwartete Anzahl	171,0	27,0	198,0			
	% innerhalb von Substitution	86,4%	13,6%	100,0%			
	% innerhalb von Infektion	100,0%	100,0%	100,0%			
	% der Gesamtzahl	86,4%	13,6%	100,0%			
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson			2,549 ^a	1	,110		
Kontinuitätskorrektur ^b			1,889	1	,169		
Likelihood-Quotient			2,772	1	,096		
Exakter Test nach Fisher						,125	,081
Zusammenhang linear-mit-linear			2,536	1	,111		
Anzahl der gültigen Fälle			198				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,59.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,113	,110
Nominalmaß Cramer-V	,113	,110
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 16: Chi-Quadrat Test zum Vergleich des Auftretens von Infektionen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Gastroenteritis		Gesamt
			Nein	Ja	
Substitution	Nein	Anzahl	135	0	135
		Erwartete Anzahl	133,6	1,4	135,0
		% innerhalb von Substitution	100,0%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von Gastroenteritis	68,9%	0,0%	68,2%
		% der Gesamtzahl	68,2%	0,0%	68,2%
	Ja	Anzahl	61	2	63
		Erwartete Anzahl	62,4	,6	63,0
		% innerhalb von Substitution	96,8%	3,2%	100,0%
		% innerhalb von Gastroenteritis	31,1%	100,0%	31,8%
		% der Gesamtzahl	30,8%	1,0%	31,8%
Gesamt	Anzahl	196	2	198	
	Erwartete Anzahl	196,0	2,0	198,0	
	% innerhalb von Substitution	99,0%	1,0%	100,0%	
	% innerhalb von Gastroenteritis	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	99,0%	1,0%	100,0%	
			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
	Wert	df			
Chi-Quadrat nach Pearson		1			
Kontinuitätskorrektur ^b	1,737	1	,188		
Likelihood-Quotient	4,624	1	,032		
Exakter Test nach Fisher				,100	,100
Zusammenhang linear-mit-linear	4,308	1	,038		
Anzahl der gültigen Fälle	198				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,64.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	,148	,037
Nominalmaß Cramer-V	,148	,037
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 17: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Gastroenteritis bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Arrythmie		Gesamt		
			Nein	Ja			
Substitution	Nein	Anzahl	128	7	135		
		Erwartete Anzahl	129,5	5,5	135,0		
		% innerhalb von Substitution	94,8%	5,2%	100,0%		
		% innerhalb von Arrythmie	67,4%	87,5%	68,2%		
		% der Gesamtzahl	64,6%	3,5%	68,2%		
	Ja	Anzahl	62	1	63		
		Erwartete Anzahl	60,5	2,5	63,0		
		% innerhalb von Substitution	98,4%	1,6%	100,0%		
		% innerhalb von Arrythmie	32,6%	12,5%	31,8%		
		% der Gesamtzahl	31,3%	0,5%	31,8%		
Gesamt		Anzahl	190	8	198		
		Erwartete Anzahl	190,0	8,0	198,0		
		% innerhalb von Substitution	96,0%	4,0%	100,0%		
		% innerhalb von Arrythmie	100,0%	100,0%	100,0%		
		% der Gesamtzahl	96,0%	4,0%	100,0%		
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson				1			
Kontinuitätskorrektur ^b			,656	1	,418		
Likelihood-Quotient			1,682	1	,195		
Exakter Test nach Fisher						,440	,215
Zusammenhang linear-mit-linear			1,427	1	,232		
Anzahl der gültigen Fälle			198				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,55.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,085	,231
Nominalmaß Cramer-V	,085	,231
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 18: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Arrhythmien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Kardiale Störungen		Gesamt
			Nein	Ja	
Substitution	Nein	Anzahl	126	9	135
		Erwartete Anzahl	128,2	6,8	135,0
		% innerhalb von Substitution	93,3%	6,7%	100,0%
		% innerhalb von Kardiale Störungen	67,0%	90,0%	68,2%
		% der Gesamtzahl	63,6%	4,5%	68,2%
	Ja	Anzahl	62	1	63
		Erwartete Anzahl	59,8	3,2	63,0
		% innerhalb von Substitution	98,4%	1,6%	100,0%
		% innerhalb von Kardiale Störungen	33,0%	10,0%	31,8%
		% der Gesamtzahl	31,3%	0,5%	31,8%
Gesamt	Anzahl	188	10	198	
	Erwartete Anzahl	188,0	10,0	198,0	
	% innerhalb von Substitution	94,9%	5,1%	100,0%	
	% innerhalb von Kardiale Störungen	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	94,9%	5,1%	100,0%	
			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		1			
Kontinuitätskorrektur ^b	1,373	1	,241		
Likelihood-Quotient	2,798	1	,094		
Exakter Test nach Fisher				,174	,117
Zusammenhang linear-mit-linear	2,299	1	,129		
Anzahl der gültigen Fälle	198				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,18.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,108	,128
Nominalmaß Cramer-V	,108	,128
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 19: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von kardialen Störungen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Muskelschwäche		Gesamt
			Nein	Ja	
Substitution	Nein	Anzahl	131	4	135
		Erwartete Anzahl	131,6	3,4	135,0
		% innerhalb von Substitution	97,0%	3,0%	100,0%
		% innerhalb von Muskelschwäche	67,9%	80,0%	68,2%
		% der Gesamtzahl	66,2%	2,0%	68,2%
	Ja	Anzahl	62	1	63
		Erwartete Anzahl	61,4	1,6	63,0
		% innerhalb von Substitution	98,4%	1,6%	100,0%
		% innerhalb von Muskelschwäche	32,1%	20,0%	31,8%
		% der Gesamtzahl	31,3%	0,5%	31,8%
Gesamt		Anzahl	193	5	198
		Erwartete Anzahl	193,0	5,0	198,0
		% innerhalb von Substitution	97,5%	2,5%	100,0%
		% innerhalb von Muskelschwäche	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	97,5%	2,5%	100,0%
			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		1			
Kontinuitätskorrektur ^b	,008	1	,930		
Likelihood-Quotient	,359	1	,549		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,490
Zusammenhang linear-mit-linear	,329	1	,566		
Anzahl der gültigen Fälle	198				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,59.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,041	,566
Nominalmaß Cramer-V	,041	,566
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 20: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Muskelschwächen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Duodenalulcus		Gesamt
			Nein	Ja	
Substitution	Nein	Anzahl	135	0	135
		Erwartete Anzahl	134,3	,7	135,0
		% innerhalb von Substitution	100,0%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von Duodenalulcus	68,5%	0,0%	68,2%
		% der Gesamtzahl	68,2%	0,0%	68,2%
	Ja	Anzahl	62	1	63
		Erwartete Anzahl	62,7	,3	63,0
		% innerhalb von Substitution	98,4%	1,6%	100,0%
		% innerhalb von Duodenalulcus	31,5%	100,0%	31,8%
		% der Gesamtzahl	31,3%	0,5%	31,8%
Gesamt		Anzahl	197	1	198
		Erwartete Anzahl	197,0	1,0	198,0
		% innerhalb von Substitution	99,5%	0,5%	100,0%
		% innerhalb von Duodenalulcus	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	99,5%	0,5%	100,0%
			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson					
Kontinuitätskorrektur ^b			,153	,696	
Likelihood-Quotient			2,301	,129	
Exakter Test nach Fisher				,318	,318
Zusammenhang linear-mit-linear			2,143	,143	
Anzahl der gültigen Fälle			198		

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,32.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	,104	,142
Nominalmaß Cramer-V	,104	,142
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 21: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Duodenalulcera bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Nierenversagen		Gesamt
			Nein	Ja	
Substitution	Nein	Anzahl	134	1	135
		Erwartete Anzahl	134,3	,7	135,0
		% innerhalb von Substitution	99,3%	0,7%	100,0%
		% innerhalb von Nierenversagen	68,0%	100,0%	68,2%
		% der Gesamtzahl	67,7%	0,5%	68,2%
Ja	Anzahl	Anzahl	63	0	63
		Erwartete Anzahl	62,7	,3	63,0
		% innerhalb von Substitution	100,0%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von Nierenversagen	32,0%	0,0%	31,8%
		% der Gesamtzahl	31,8%	0,0%	31,8%
Gesamt	Anzahl	Anzahl	197	1	198
		Erwartete Anzahl	197,0	1,0	198,0
		% innerhalb von Substitution	99,5%	0,5%	100,0%
		% innerhalb von Nierenversagen	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	99,5%	0,5%	100,0%
			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		1			
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,768	1	,381		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,682
Zusammenhang linear-mit-linear	,467	1	,495		
Anzahl der gültigen Fälle	198				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,32.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,049	,493
Nominalmaß Cramer-V	,049	,493
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 22: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Nierenversagen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Tumorlysesyndrom		Gesamt		
			Nein	Ja			
Substitution	Nein	Anzahl	134	1	135		
		Erwartete Anzahl	133,0	2,0	135,0		
		% innerhalb von Substitution	99,3%	0,7%	100,0%		
		% innerhalb von Tumorlyse	68,7%	33,3%	68,2%		
		% der Gesamtzahl	67,7%	0,5%	68,2%		
Ja	Ja	Anzahl	61	2	63		
		Erwartete Anzahl	62,0	1,0	63,0		
		% innerhalb von Substitution	96,8%	3,2%	100,0%		
		% innerhalb von Tumorlyse	31,3%	66,7%	31,8%		
		% der Gesamtzahl	30,8%	1,0%	31,8%		
Gesamt		Anzahl	195	3	198		
		Erwartete Anzahl	195,0	3,0	198,0		
		% innerhalb von Substitution	98,5%	1,5%	100,0%		
		% innerhalb von Tumorlyse	100,0%	100,0%	100,0%		
		% der Gesamtzahl	98,5%	1,5%	100,0%		
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson				1			
Kontinuitätskorrektur ^b			,464	1	,496		
Likelihood-Quotient			1,553	1	,213		
Exakter Test nach Fisher						,238	,238
Zusammenhang linear-mit-linear			1,697	1	,193		
Anzahl der gültigen Fälle			198				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,95.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	,093	,192
Nominalmaß Cramer-V	,093	,192
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 23: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Tumorlysesyndrom bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Hyperglykämie		Gesamt
			Nein	Ja	
Substitution	Nein	Anzahl	129	6	135
		Erwartete Anzahl	129,5	5,5	135,0
		% innerhalb von Substitution	95,6%	4,4%	100,0%
		% innerhalb von Hyperglykämie	67,9%	75,0%	68,2%
		% der Gesamtzahl	65,2%	3,0%	68,2%
	Ja	Anzahl	61	2	63
		Erwartete Anzahl	60,5	2,5	63,0
		% innerhalb von Substitution	96,8%	3,2%	100,0%
		% innerhalb von Hyperglykämie	32,1%	25,0%	31,8%
		% der Gesamtzahl	30,8%	1,0%	31,8%
Gesamt	Anzahl	190	8	198	
	Erwartete Anzahl	190,0	8,0	198,0	
	% innerhalb von Substitution	96,0%	4,0%	100,0%	
	% innerhalb von Hyperglykämie	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	96,0%	4,0%	100,0%	
			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		1			
Kontinuitätskorrektur ^b	,001	1	,972		
Likelihood-Quotient	,186	1	,666		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,504
Zusammenhang linear-mit-linear	,178	1	,673		
Anzahl der gültigen Fälle	198				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,55.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,030	,673
Nominalmaß Cramer-V	,030	,673
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 24: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Hyperglykämien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabellen

			Fatigue		Gesamt
			Nein	Ja	
Substitution	Nein	Anzahl	128	7	135
		Erwartete Anzahl	128,2	6,8	135,0
		% innerhalb von Substitution	94,8%	5,2%	100,0%
		% innerhalb von Fatigue	68,1%	70,0%	68,2%
		% der Gesamtzahl	64,6%	3,5%	68,2%
	Ja	Anzahl	60	3	63
		Erwartete Anzahl	59,8	3,2	63,0
		% innerhalb von Substitution	95,2%	4,8%	100,0%
		% innerhalb von Fatigue	31,9%	30,0%	31,8%
		% der Gesamtzahl	30,3%	1,5%	31,8%
Gesamt	Anzahl	188	10	198	
	Erwartete Anzahl	188,0	10,0	198,0	
	% innerhalb von Substitution	94,9%	5,1%	100,0%	
	% innerhalb von Fatigue	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	94,9%	5,1%	100,0%	
			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
	Wert	df			
Chi-Quadrat nach Pearson		1			
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,016	1	,899		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,602
Zusammenhang linear-mit-linear	,016	1	,899		
Anzahl der gültigen Fälle	198				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,18.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,009	,899
Nominalmaß Cramer-V	,009	,899
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 25: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Fatigue bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Polyneuropathie		Gesamt		
			Nein	Ja			
Substitution	Nein	Anzahl	107	28	135		
		Erwartete Anzahl	107,7	27,3	135,0		
		% innerhalb von Substitution	79,3%	20,7%	100,0%		
		% innerhalb von Polyneuropathie	67,7%	70,0%	68,2%		
		% der Gesamtzahl	54,0%	14,1%	68,2%		
	Ja	Anzahl	51	12	63		
		Erwartete Anzahl	50,3	12,7	63,0		
		% innerhalb von Substitution	81,0%	19,0%	100,0%		
		% innerhalb von Polyneuropathie	32,3%	30,0%	31,8%		
		% der Gesamtzahl	25,8%	6,1%	31,8%		
Gesamt		Anzahl	158	40	198		
		Erwartete Anzahl	158,0	40,0	198,0		
		% innerhalb von Substitution	79,8%	20,2%	100,0%		
		% innerhalb von Polyneuropathie	100,0%	100,0%	100,0%		
		% der Gesamtzahl	79,8%	20,2%	100,0%		
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson			,076 ^a	1	,782		
Kontinuitätskorrektur ^b			,007	1	,931		
Likelihood-Quotient			,077	1	,781		
Exakter Test nach Fisher						,851	,471
Zusammenhang linear-mit-linear			,076	1	,783		
Anzahl der gültigen Fälle			198				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 12,73.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,020	,782
Nominalmaß Cramer-V	,020	,782
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 26: Chi-Quadrat Test zum Vergleich von Polyneuropathien bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Nausea		Gesamt
			Nein	Ja	
Substitution	Nein	Anzahl	130	5	135
		Erwartete Anzahl	130,9	4,1	135,0
		% innerhalb von Substitution	96,3%	3,7%	100,0%
		% innerhalb von Nausea	67,7%	83,3%	68,2%
		% der Gesamtzahl	65,7%	2,5%	68,2%
	Ja	Anzahl	62	1	63
		Erwartete Anzahl	61,1	1,9	63,0
		% innerhalb von Substitution	98,4%	1,6%	100,0%
		% innerhalb von Nausea	32,3%	16,7%	31,8%
		% der Gesamtzahl	31,3%	0,5%	31,8%
Gesamt		Anzahl	192	6	198
		Erwartete Anzahl	192,0	6,0	198,0
		% innerhalb von Substitution	97,0%	3,0%	100,0%
		% innerhalb von Nausea	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	97,0%	3,0%	100,0%
			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
			Wert	df	
Chi-Quadrat nach Pearson				1	
Kontinuitätskorrektur ^b			,133	1	,716
Likelihood-Quotient			,733	1	,392
Exakter Test nach Fisher					,667
Zusammenhang linear-mit-linear			,651	1	,420
Anzahl der gültigen Fälle			198		

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,91.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,058	,418
Nominalmaß Cramer-V	,058	,418
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 27: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Nausea bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Erbrechen		Gesamt
			Nein	Ja	
Substitution	Nein	Anzahl	131	4	135
		Erwartete Anzahl	131,6	3,4	135,0
		% innerhalb von Substitution	97,0%	3,0%	100,0%
		% innerhalb von Erbrechen	67,9%	80,0%	68,2%
		% der Gesamtzahl	66,2%	2,0%	68,2%
	Ja	Anzahl	62	1	63
		Erwartete Anzahl	61,4	1,6	63,0
		% innerhalb von Substitution	98,4%	1,6%	100,0%
		% innerhalb von Erbrechen	32,1%	20,0%	31,8%
		% der Gesamtzahl	31,3%	0,5%	31,8%
Gesamt		Anzahl	193	5	198
		Erwartete Anzahl	193,0	5,0	198,0
		% innerhalb von Substitution	97,5%	2,5%	100,0%
		% innerhalb von Erbrechen	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	97,5%	2,5%	100,0%
			Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
			Wert	df	
Chi-Quadrat nach Pearson				1	
Kontinuitätskorrektur ^b			,008	1	,930
Likelihood-Quotient			,359	1	,549
Exakter Test nach Fisher					1,000
Zusammenhang linear-mit-linear			,329	1	,566
Anzahl der gültigen Fälle			198		

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,041	,566
Nominalmaß Cramer-V	,041	,566
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 28: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Erbrechen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Obstipation		Gesamt		
			Nein	Ja			
Substitution	Nein	Anzahl	131	4	135		
		Erwartete Anzahl	131,6	3,4	135,0		
		% innerhalb von Substitution	97,0%	3,0%	100,0%		
		% innerhalb von Obstipation	67,9%	80,0%	68,2%		
		% der Gesamtzahl	66,2%	2,0%	68,2%		
Ja	Anzahl	Anzahl	62	1	63		
		Erwartete Anzahl	61,4	1,6	63,0		
		% innerhalb von Substitution	98,4%	1,6%	100,0%		
		% innerhalb von Obstipation	32,1%	20,0%	31,8%		
		% der Gesamtzahl	31,3%	0,5%	31,8%		
Gesamt	Anzahl	Anzahl	193	5	198		
		Erwartete Anzahl	193,0	5,0	198,0		
		% innerhalb von Substitution	97,5%	2,5%	100,0%		
		% innerhalb von Obstipation	100,0%	100,0%	100,0%		
		% der Gesamtzahl	97,5%	2,5%	100,0%		
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson				1			
Kontinuitätskorrektur ^b			,008	1	,930		
Likelihood-Quotient			,359	1	,549		
Exakter Test nach Fisher						1,000	,490
Zusammenhang linear-mit-linear			,329	1	,566		
Anzahl der gültigen Fälle			198				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,59.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

	Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Phi	-,041	,566
Nominalmaß Cramer-V	,041	,566
Anzahl der gültigen Fälle	198	

Tabelle 29: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Obstipation bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Kreuztabelle

			Fraktur		Gesamt		
			Nein	Ja			
Substitution	Nein	Anzahl	134	1	135		
		Erwartete Anzahl	134,3	,7	135,0		
		% innerhalb von Substitution	99,3%	0,7%	100,0%		
		% innerhalb von Fraktur	68,0%	100,0%	68,2%		
		% der Gesamtzahl	67,7%	0,5%	68,2%		
Ja	Anzahl	Anzahl	63	0	63		
		Erwartete Anzahl	62,7	,3	63,0		
		% innerhalb von Substitution	100,0%	0,0%	100,0%		
		% innerhalb von Fraktur	32,0%	0,0%	31,8%		
		% der Gesamtzahl	31,8%	0,0%	31,8%		
Gesamt	Anzahl	Anzahl	197	1	198		
		Erwartete Anzahl	197,0	1,0	198,0		
		% innerhalb von Substitution	99,5%	0,5%	100,0%		
		% innerhalb von Fraktur	100,0%	100,0%	100,0%		
		% der Gesamtzahl	99,5%	0,5%	100,0%		
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson			,469 ^a	1	,493		
Kontinuitätskorrektur ^b			,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient			,768	1	,381		
Exakter Test nach Fisher						1,000	,682
Zusammenhang linear-mit-linear			,467	1	,495		
Anzahl der gültigen Fälle			198				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,32.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Symmetrische Maße

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl.	Phi	-,049	,493
Nominalmaß	Cramer-V	,049	,493
Anzahl der gültigen Fälle		198	

Tabelle 30: exakter Test nach Fisher zum Vergleich von Frakturen bei Patienten mit resp. ohne Substitution mit hochdosiertem Vitamin D3 vor Korrektur nach Bonferroni-Holm

Präparat-Nummer	BMI	Geslecht	Therapieform	Vitamin D 1	Calcium 1	Substitution Nr. 1	Vitamin D 2	Calcium 2	Substitution Nr. 2	Vitamin D 3	Calcium 3	Substitution Nr. 3	Vitamin D 4	Vitamin D 5	Erhaltungsdosis	Vitamin D (Interim)-Phase	Calcium (Interim)-Phase
DE-072-008-2009-1	21,47	w	LF-B	10,3	2,38	360000	35,5	2,27	0	2,3	0	0	48,9	2,3	20000 IU/Woche	65,3	2,41
DE-045-004-2009-1	24,86	m	FB	10,1	2,38	480000	80,6	2,4	0	2,5	0	0	0	2,5	20000 IU/Woche	0	2,35
DE-505-010-2009-1	25,34	w	LF-D	55,6	2,4	60000	56,8	2,3	0	2,3	0	0	0	2,3	40000 IU/Woche	72,4	2,4
DE-347-013-2009-1	21,11	m	LF-C	36	2,4	200000	48	2,3	0	2,3	0	0	0	2,3	20000 IU/Woche	48	2,3
DE-505-006-2009-1	22,09	m	LF-C	31,6	2,4	240000	53	2,4	100000	2,3	0	0	84,8	2,3	20000 IU/Woche	56,8	2,2
DE-493-002-2009-1	32,72	m	LF-A	11,5	2,4	560000	20,9	2,42	0	2,21	0	0	49,4	2,21	20000 IU/Woche	37,7	2,21
DE-659-009-2009-1	29,72	m	FB	8,4	2,4	440000	29,9	2,2	280000	49,4	2,21	0	40,2	2,21	20000 IU/Woche	39	2,32
DE-659-010-2009-1	33,75	m	LF-A	6,3	2,4	600000	4	2,5	0	40,2	2,5	0	0	2,5	20000 IU/Woche	39	2,32
DE-027-014-2009-1	20,72	m	LF-B	21,1	2,43	280000	0	2,43	0	0	2,43	0	0	2,43	14000 IU/Woche	23,2	2,28
DE-372-010-2009-1	27,66	w	FB	17	2,44	380000	44	2,44	160000	50	2,46	0	50	2,46	20000 IU/Woche	61	2,24
DE-146-006-2009-1	28,75	m	LF-B	9,6	2,45	500000	20,8	2,03	0	2,08	2,03	0	20,8	2,03	20000 IU/Woche	8,5	2,47
DE-372-009-2009-1	24,51	m	LF-C	13	2,5	360000	39	2,5	0	39	2,5	0	39	2,5	20000 IU/Woche	31	2,17
DE-505-007-2009-1	30,12	m	LF-A	11,2	2,5	440000	50,4	2,6	140000	67,6	2,7	0	67,6	2,7	20000 IU/Woche	54,8	2,4
DE-024-013-2009-1	30,4	w	LF-D	3	2,5	600000	61,8	2,56	0	2,56	2,56	0	61,8	2,56	20000 IU/Woche	59,4	2,58
DE-061-016-2009-1	21,37	w	LF-C	16	2,51	260000	48	2,51	0	0	2,51	0	0	2,51	20000 IU/Woche	0	2,58
DE-401-020-2009-1	Keine Angabe	m	LF-D	8	2,51	480000	45,9	2,36	160000	63,1	2,46	0	0	2,46	20000 IU/Woche	0	2,41
DE-224-003-2009-1	27,24	w	LF-D	7,6	2,51	400000	29,6	2,3	240000	45,6	2,3	120000	52	2,3	20000 IU/Woche	52	2,28
DE-027-018-2009-1	32,72	m	LF-C	23,4	2,63	440000	54,4	2,43	120000	57,7	2,3	0	63	2,3	40000 IU/Woche	57,7	2,3
DE-096-005-2009-1	29,71	m	LF-C	51	2,7	120000	63	2,7	0	0	2,7	0	63	2,7	20000 IU/Woche	47,2	2,5
DE-024-014-2009-1	21,97	w	FB	60	2,7	0	0	2,7	0	0	2,7	0	0	2,7	20000 IU/Woche	0	2,5
DE-230-005-2009-1	29,89	w	LF-B	24	2,7	0	46	2,7	0	0	2,7	0	24	2,7	20000 IU/Woche	46	2,5
DE-230-006-2009-1	29,05	w	LF-A	13	2,7	0	30	2,7	0	0	2,7	0	13	2,7	1000 IU/Tag	30	2,5
DE-314-007-2009-1	30,67	w	FA	10	2,7	0	11,1	2,24	0	0	2,24	0	11,1	2,24	1000 IU/Tag	15,1	2,25
DE-370-004-2009-1	21,26	w	LF-D	0	2,7	0	0	2,7	0	0	2,7	0	0	2,7	0	0	2,24
DE-405-005-2009-1	22,79	m	LF-A	55	1,98	0	25,2	2,14	0	0	2,14	0	22	2,14	1000 IU/Tag	10,1	2,14
DE-701-009-2009-1	27,17	m	LF-C	12,5	2,16	0	31,7	2,3	0	0	2,3	0	12,5	2,3	20000 IU/Woche	31,7	2,22
DE-701-008-2009-1	29,05	m	LF-B	22,5	2,19	0	65,7	2,3	0	0	2,3	0	22,5	2,3	20000 IU/Woche	65,7	2,3
DE-440-006-2009-1	28,4	m	FA	8,5	2,2	0	18,7	2,2	0	0	2,2	0	8,5	2,2	20000 IU/Woche	18,7	2,02
DE-012-015-2009-1	35,5	w	LF-B	6,7	2,2	0	0	2,2	0	0	2,2	0	0	2,2	0	0	2,02
DE-052-012-2009-1	22,59	w	LF-A	9	2,21	0	0	2,21	0	0	2,21	0	0	2,21	0	0	2,21
DE-042-002-2009-1	26,53	m	FA	29	2,22	400000	70	2,4	0	0	2,4	0	70	2,4	20000 IU/Woche	66	2,33
DE-319-006-2009-1	31,64	w	FA	21,4	2,22	180000	29,8	2,28	0	0	2,28	0	29,8	2,28	20000 IU/Woche	57,3	2,21
DE-052-009-2009-1	37,37	w	LF-D	28	2,26	0	0	2,26	0	0	2,26	0	0	2,26	0	0	2,21
DE-314-006-2009-1	28,08	w	LF-B	16,4	2,26	0	22	2,42	0	0	2,42	0	22	2,42	20000 IU/Woche	30,1	2,45
DE-141-031-2009-1	24,38	w	LF-A	5	2,28	120000	34,4	2,26	0	0	2,26	0	34,4	2,26	20000 IU/Woche	31	2,45
DE-052-013-2009-1	28,89	m	LF-C	31	2,29	0	17	2,24	0	0	2,24	0	17	2,24	20000 IU/Woche	17	2,24
DE-113-022-2009-1	23,42	w	LF-A	25,8	2,3	340000	83,8	2,2	0	0	2,2	0	83,8	2,2	20000 IU/Woche	58,4	2,2
DE-347-009-2009-1	32,41	w	LF-C	23	2,3	0	12	2,1	0	0	2,1	0	12	2,1	20000 IU/Woche	16	2,3
DE-341-003-2009-1	43,8	w	LF-D	12	2,3	500000	49	2	200000	50	2,3	0	50	2,3	20000 IU/Woche	50	2,3
DE-375-003-2009-1	32,07	w	LF-C	11,8	2,3	0	0	2,32	0	0	2,32	0	0	2,32	0	0	2,3
DE-052-010-2009-1	30,86	w	FB	17	2,32	0	0	2,32	0	0	2,32	0	0	2,32	0	0	2,3
DE-277-001-2009-1	29,35	m	LF-A	18	2,35	180000	40,2	2,22	0	0	2,22	0	40,2	2,22	20000 IU/Woche	40,2	2,28
DE-042-003-2009-1	23,36	m	LF-B	17	2,35	280000	36	2,29	240000	60	2,21	160000	102	2,21	20000 IU/Woche	51	2,3
DE-039-014-2009-1	29,38	m	LF-C	10	2,35	0	25	2,28	0	26	2,32	0	26	2,32	20000 IU/Woche	82	2,34
DE-701-007-2009-1	24,7	m	FA	43,5	2,36	0	0	2,36	0	0	2,36	0	0	2,36	0	0	2,34
DE-400-005-2009-1	21,47	m	LF-C	9,2	2,37	80000	26,8	2,29	100000	35,5	2,26	0	35,5	2,26	20000 IU/Woche	33,9	2,31
DE-401-019-2009-1	26,42	m	LF-D	9	2,37	0	27,7	2,24	0	0	2,24	0	27,7	2,24	20000 IU/Woche	32,1	2,3
DE-052-011-2009-1	25	w	LF-B	9	2,38	0	0	2,28	0	0	2,28	0	0	2,28	0	0	2,19
DE-372-008-2009-1	22,15	w	LF-C	15	2,39	80000	25	2,3	0	33	2,3	0	33	2,3	20000 IU/Woche	57	2,19
DE-017-027-2009-1	30,19	m	FB	13	2,4	0	9	2,4	24	2,4	2,4	0	24	2,4	20000 IU/Woche	22	2,5
DE-510-001-2009-1	26,72	w	LF-A	6,2	2,44	360000	23	2,35	48	2,4	2,35	0	48	2,35	20000 IU/Woche	34	2,42

Patienten-Nummer	BMI	Geschlecht	Therapieform	Vitamin D 1	Calcium 1	Substitution Nr. 1	Vitamin D 2	Calcium 2	Substitution Nr. 2	Vitamin D 3	Calcium 3	Substitution Nr. 3	Vitamin D 4	Vitamin D vor Erhaltungsphase	Erhaltungsdosis	Vitamin D (Inetrim)-Stufung	Calcium (Inetrim)-Stufung
DE-039-015-2009-1	24,06	w	F-A	42		16000	58		58	2,2			58		60000 U/Woche	63	2,35
DE-012-016-2009-1	25,23	w	F-D	27,7		60000	53,5		0						0		
DE-012-017-2009-1	23,97	w	F-E	17,4		20000	72,7		0						0		
DE-017-029-2009-1	28,44	m	F-B	12		48000	19		44	2,4			44		20000 U/Woche	37	2,4
DE-070-007-2009-1	28,48	m	F-D	4,2		50000	7,8		0						0		
DE-505-005-2009-1	34,43	w	F-A	13,6	1,9	520000	38,4	2,1	28000	31	2,1		63		20000 U/Woche	31	2,1
DE-002-004-2009-1	27,02	m	F-B	6	1,92	500000	33	2,41	300000	55	2,37		63		40000 U/Woche	63	2,4
DE-042-005-2009-1	25,85	m	F-B	5	1,93	48000	37	2,2	49	2,37			37		20000 U/Woche	50	2,31
DE-347-010-2009-1	30,35	m	F-D	14	2,1	560000	20	2,1	480000	23	2,1		23		20000 U/Woche	23	2,1
DE-347-011-2009-1	29,86	m	F-D	10	2,1	56000	27	2,2	0						20000 U/Woche	27	2,2
DE-772-004-2009-1	34,74	m	F-A	5	2,1	640000	60,6	2,2	40000	50,7	2,1		50,7		20000 U/Woche	50,7	2,1
DE-728-001-2009-1	24,16	m	F-E	30,5	2,13	26000	40,2	2,06	8000	47,9	2,15				20000 U/Woche	47,9	2,15
DE-464-002-2009-1	19,97	m	F-B	7,7	2,13	460000	44,7	2,3	480000	71,7	2,45		71,7		20000 U/Woche	94	2,2
DE-027-015-2009-1	29,04	w	F-D	11,2	2,16	450000	0		0						0		
DE-405-003-2009-1	24,69	m	F-D	13,6	2,19	400000	50	1,99	0				50		20000 U/Woche	31,4	2,16
DE-737-002-2009-1	23,18	w	F-B	41,5	2,2	140000	95,1	2,1	0						20000 U/Woche	95,1	2,1
DE-489-001-2009-1	42,61	m	F-B	33	2,2	420000	54	2,3	0				54		20000 U/Woche	49	2,27
DE-505-008-2009-1	17,85	w	F-D	19,2	2,2	240000	29,6	2,2	180000	51,2	2,3		36		20000 U/Woche	58,8	2,1
DE-058-007-2009-1	23,84	m	F-A	11,5	2,22	400000	62,4	2,14	0				62,4		20000 U/Woche	49,6	2,08
DE-027-017-2009-1	38,48	w	F-A	15	2,24	520000	38,1	2,4	0						56,9		2,3
DE-027-016-2009-1	32,25	m	F-E	12,6	2,24	560000	70	2,24	0				50		20000 U/Woche	43	2,26
DE-046-002-2009-1	22,64	m	F-B	6	2,24	440000	50	2,34	0						20000 U/Woche	43	2,49
DE-080-008-2009-1	26,57	w	F-A	24,7	2,28	300000	0		0						20000 U/Woche	0	2,3
DE-505-012-2009-1	26,04	w	F-D	34,8	2,3	60000	60	2,4	60000	58,4	2,3		40,1		20000 U/Woche	58,4	2,3
DE-737-003-2009-1	33,9	m	F-E	55	2,3	300000	40,1	2,4	0						20000 U/Woche	35	2,2
DE-012-014-2009-1	20,36	w	F-B	33,9	2,3	210000	57,8	2,1	57,8	2,1			57,8		20000 U/Woche	57,8	2,1
DE-218-002-2009-1	35,25	w	F-D	23,3	2,3	440000	48,7	2,21	300000	50,7	2,2		64,2		40000 U/Woche	64,2	2,33
DE-505-009-2009-1	23,16	m	F-C	20,4	2,3	360000	37,6	2,20	220000	64,4	2,4		40000		40000 U/Woche	50,4	2,2
DE-467-001-2009-1	20,02	m	F-A	13,3	2,3	300000	25,3	2,24	200000	64,2	2,2				40000 U/Woche	64,2	2,2
DE-017-028-2009-1	26,77	w	F-B	8	2,3	42000	16	1,9	0				16		20000 U/Woche	51	2,1
DE-017-030-2009-1	24,84	w	F-D	8	2,3	360000	26	2,2	0				26		20000 U/Woche	29	2,1
DE-027-019-2009-1	23,94	m	F-D	7,6	2,3	420000	29,8	2,13	260000	37,5	2,16		43,1		40000 U/Woche	43,1	2,18
DE-278-002-2009-1	23,81	m	F-A	18,5	2,31	320000	71,1	2,1	0						1000 U/78g	71,1	2,35
DE-412-004-2009-1	29,05	m	F-A	7,8	2,31	500000	49,6	2,21	140000	61,5	2,34		77		20000 U/Woche	52,3	2,42
DE-319-005-2009-1	27,68	m	F-B	16	2,32	400000	0	2,36	0						20000 U/Woche	0	2,35
DE-507-007-2009-1	31,93	w	F-A	11,1	2,32	480000	0		0						20000 U/Woche	0	
DE-493-003-2009-1	22,59	m	F-A	11	2,32	400000	28,5		0						20000 U/Woche	0	
DE-401-018-2009-1	24,52	m	F-C	8,6	2,32	420000	77,2	2,36	160000	40,5	2,34				20000 U/Woche	40,5	2,34
DE-372-007-2009-1	25,64	m	F-D	8	2,32	500000	46	2,19	0				46		20000 U/Woche	33	2,28
DE-405-004-2009-1	33,74	m	F-B	22	2,33	180000	70,8	2,3	0				70,8		20000 U/Woche	29,2	2,4
DE-058-006-2009-1	27,55	m	F-D	5,4	2,33	440000	69,5		0				69,5		20000 U/Woche	21,2	2,38
DE-027-007-2009-1	33,65	w	F-B	13,2	2,34	440000	53,7	2,41	75,1	2,34			57,1		20000 U/Woche	39,8	2,41
DE-034-002-2009-1	32,49	m	F-D	16,5	2,35	500000	57	2,24	0				57		20000 U/Woche	41,5	2,37
DE-107-003-2009-1	25,98	w	F-C	12,1	2,35	360000	73,6	2,36	0				73,6		20000 U/Woche	67,4	2,18
DE-090-009-2009-1	23,85	w	F-A	9,7	2,35	420000	12,1	2,04	25				25		20000 U/Woche	33,7	2,17
DE-440-005-2009-1	26,88	m	F-D	4,8	2,36	540000	42,6	3,03	0				42,6		20		2,06
DE-218-001-2009-1	28,56	m	F-B	29,5	2,37	360000	41,7		0				41,7		20000 U/Woche	41,3	2,35
DE-509-009-2009-1	33,29	w	F-B	13	2,37	400000	42	2,37	180000	45	2,2				20000 U/Woche	45	2,2
DE-024-012-2009-1	23,94	m	F-A	25,4	2,38	280000	51,5	2,45	0						20000 U/Woche	0	

Patienten-Nummer	Substitution	AE 3/4	Nausea	Erbrechen	Obstip.	Arythmie	Kard. Störungen	Infektion	Muskelschwäche	PPP	Fatigue	Parzytopenie	Leukopenie	Neutropenie	Lymphopenie	Thrombopenie	Anämie	Leukozytose	Hyperglykämie	Gastroenteritis	Duodenalulcus	Hyperkalzämie	Fieber	Tumorlyses.	Thrombemb.	Nierenversagen
DE-070-001-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-042-005-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-017-029-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-507-007-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-045-004-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-464-002-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-659-009-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-218-002-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-046-002-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-027-018-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-505-007-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-072-007-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-058-006-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-469-001-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-090-009-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-027-019-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-017-028-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-401-018-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-509-009-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-24-003-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-058-007-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-493-003-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-405-003-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-319-005-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-372-010-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-505-009-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-372-009-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-218-001-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-107-003-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-072-008-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-737-003-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-467-001-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-090-008-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-027-014-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-024-012-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-728-001-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-061-016-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-505-008-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-012-014-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-347-013-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-012-017-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-405-004-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-099-015-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-737-002-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-096-005-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-905-012-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-012-016-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DE-505-010-2009-1	ja	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Abbildung 17: Datensammlung der Arbeit, Eigendarstellung mittels Microsoft Excel

7 Dank/Publicationen

7.1 Dank

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Herrn Prof. Dr. Michael Pfreundschuh, welcher tragischerweise im Laufe dieser Promotion verstarb, danke ich für die Konzeptionierung sowie die Möglichkeit, im Rahmen seiner Studie meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer danke ich dafür, dass er sich nachfolgend bereit erklärt hat, die Rolle des Erstberichterstatters unkompliziert zu übernehmen. Ebenso waren seine Expertise zu Publikation und Finalisierung dieser Arbeit sehr wertvoll für mich.

Herrn Dr. Jörg Bittenbring danke ich für seine stete Hilfsbereitschaft, Ansprechbarkeit und großartige Unterstützung.

Frau Dr. Viola Pöschel sowie dem Team der Studienzentrale in Homburg möchte ich für den regen Austausch, die Einarbeitung in die Studie und Kontaktherstellung mit den Studienzentren danken.

Allen beteiligten Studienzentren und deren motivierten Mitarbeitern danke ich für die Aufarbeitung und Bereitstellung der Daten.

Ganz besonders danke ich natürlich meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglichen und mich jederzeit unterstützten. Ebenso möchte ich meinem Bruder Niklas Jabs für den Rückhalt danken, den er mir gibt. Zuletzt danke ich meiner Partnerin Elisa Hans, die in allen Entscheidungen hinter mir steht und mich mit großem Glück erfüllt.

7.2 Publikationen

Erscheint im Rahmen des 62nd ASH Annual Meeting and Exposition,
November supplemental issue of *Blood*:

Jabs JM, Poeschel V, Soekler M, Habersang K, Mahlberg R, Keller U, Hoeffkes H-G, Rank A, Viardot A, Neubauer A, Ziepert M, Altmann B, Stilgenbauer S, Pfreundschuh M, Held G, Bittenbring JT (2020) Fast-track Schedule for Vitamin D3 Substitution in Patients with Newly Diagnosed Diffuse Large B-cell Lymphoma.