

Diplomarbeit

**Der Einfluss von Vitamin D auf die infektiösen  
Komplikationen bei PatientInnen nach  
Nierentransplantation**

eingereicht von

**Jasmin Božič**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an

**der Universitätsklinik für Innere Medizin**

**Klinische Abteilung für Nephrologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Alexander Rosenkranz**

**Dr.med. Balázs Odler, PhD**

Graz, am 07.11.2020

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 07.11.2020*

*Jasmin Božič eh.*

## Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr.med.univ. Alexander Rosenkranz und Dr.med. PhD Balazs Odler für die Möglichkeit an der Teilnahme dieser Studie bedanken. Ich möchte mich bei beiden für die kompetente Unterstützung, fachliche Betreuung und Ihre Verbesserungsvorschläge recht herzlich bedanken. Ebenfalls möchte ich mich bei meinem Studienkollegen Lukas Schöllinger bedanken, mit dem die Datenerhebung für diese Studie durchgeführt wurde. Des Weiteren gilt mein Dank allen beteiligten Personen der Universitätsklinik für Nephrologie in Graz.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	III
Glossar und Abkürzungen .....	VI
Abbildungsverzeichnis .....	VIII
Tabellenverzeichnis .....	X
Zusammenfassung .....	XI
Abstract .....	XIII
<b>1 Einleitung – Allgemeiner Teil.....</b>	<b>1</b>
1.1 Vitamin-D-Metabolismus .....	1
1.1.1 UV-induzierte Synthese .....	1
1.1.2 Vitamin-D-Transport .....	2
1.1.3 Aktivierung von 25(OH)Vitamin D zu 1,25(OH) <sub>2</sub> Vitamin D .....	2
1.1.4 Vitamin-D-Inaktivierung.....	5
1.1.5 VDR (Vitamin-D-Rezeptor) – Verteilung und Funktion .....	5
1.2 <i>Vitamin-D-Quellen</i> .....	7
1.2.1 Vitamin D aus Nahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln .....	7
1.3 Der Vitamin-D-Spiegel.....	9
1.3.1 Messung und Referenzwerte .....	9
1.4 Der Vitamin-D-Mangel.....	11
1.4.1 Ursachen eines Vitamin-D-Mangels .....	11
1.4.2 Prävention und Behandlung eines Vitamin-D-Mangels .....	13
1.5 Die klassischen Effekte von Vitamin D .....	16
1.5.1 Darm .....	16
1.5.2 Niere .....	17
1.5.3 Nebenschilddrüse (NSD) .....	18
1.5.4 Knochen.....	19
1.6 Extraskelletale Effekte von Vitamin D und deren Folgen.....	21
1.6.1 Muskelfunktion.....	21
1.6.2 Immunmodulierende Wirkung von Vitamin D .....	21
1.6.3 Metabolismus von Vitamin D in Immunzellen.....	22
1.6.4 Diabetes.....	23
1.6.5 Zerebrale- und kardiovaskuläre Erkrankungen und Bluthochdruck .....	23
1.7 Vitamin D und Niereninsuffizienz .....	25
1.8 Von der Niereninsuffizienz bis zur Transplantation .....	27
1.8.1 Chronische Niereninsuffizienz - Prävalenz und Ätiologie .....	27
1.8.2 Definition, Kriterien und Einteilung der CKD .....	29
1.8.3 Progression und Behandlungsstrategien.....	31
1.8.4 Nierenersatztherapie .....	32
1.8.5 Transplantation.....	33
1.8.5.1 Kontraindikationen einer Transplantation.....	35
1.8.5.2 Komplikationen nach einer Nierentransplantation .....	36

1.8.6	Immunsuppression .....	38
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>40</b>
2.1	Studienhintergrund und Studienziel .....	40
2.2	Studiendesign .....	41
2.3	Studienablauf .....	41
2.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	42
2.3.2	Datensammlung und Variablen .....	42
2.3.3	Statistische Analyse .....	43
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>44</b>
3.1	Definitionen und primäre Endpunkte .....	45
3.2	Baseline Charakteristika .....	46
3.3	Laborparameter .....	49
3.4	25(OH)Vitamin D und Infektionshäufigkeit (Einteilung nach Endocrine Society- und KDIGO-Leitlinien) .....	55
3.4.1	Endocrine Society .....	55
3.4.2	KDIGO .....	56
3.5	25(OH)Vitamin D und Infektionen in den unterschiedlichen Zeitspannen 58	
3.6	25(OH)Vitamin D und Infekt-assoziiertes Krankenhausaufenthalt .....	60
3.7	Infektionen und Todesfälle .....	62
<b>4</b>	<b>Diskussion und Limitierung der Studie .....</b>	<b>64</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>

## Glossar und Abkürzungen

1,25(OH) <sub>2</sub> Vitamin D	1,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol)
25(OH)Vitamin D	25-Hydroxyvitamin D (Calcidiol)
7-DHC	7-Dehydrocholesterin
ACR	Albumin-Kreatinin-Quotient (albumin-to-creatinine-ratio)
AER	Albumin Exkretionsrate
BG	Breitengrad
BK-Virus	Humanes Polyomavirus
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CKD	chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease)
CMV	Cytomegalievirus
CYP24A1	25-Hydroxyvitamin-D-24-Hydroxylase
CYP27A1	Sterol-27-Hydroxylase
CYP27B1	25-Hydroxyvitamin-D-1- $\alpha$ -Hydroxylase
CYP2R1	Vitamin-D-25-Hydroxylase
DBP	Vitamin-D-bindendes Protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ESRD	terminales Nierenversagen (end stage renal disease)
FGF-23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (Fibroblast growth factor-23)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular carcinoma)
HD	Hämodialyse
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard ratio
HSV	Herpes-simplex-Virus
HWI	Harnwegsinfekt
HWZ	Halbwertszeit

IE	Internationale Einheit
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IOM	Institute of Medicine
IQR	Interquartilabstand (Interquartile range)
IS	Internationales Einheitensystem (International System of Units)
KDIGO	Kidney disease improving global outcomes
KT	Nierentransplantation (kidney transplantation)
KTR	Nierentransplantationsempfängerinnen und Nierentransplantationsempfänger (kidney transplant recipients)
LBD	Ligandenbindungsdomäne
LPS	Lipopolysaccharide
MS	Multiple Sklerose
NF	Nuclear factor
NSD	Nebenschilddrüse
Ntx	Nierentransplantation
OPG	Osteoprotegerin
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PD	Peritonealdialyse
PTH	Parathormon
RA	Rheumatische Arthritis
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
Tbc	Tuberkulose (tuberculosis)
UV	Ultraviolett
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
VDRE	Vitamin-D-responsible Elemente
Vitamin D <sub>2</sub>	Ergocalciferol
Vitamin D <sub>3</sub>	Cholecalciferol

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Vereinfachte schematische Darstellung des Vitamin D-Metabolismus adaptiert nach Holick MF
- Abbildung 2:** Der Vitamin-D-Rezeptor adaptiert nach Dusso et al.
- Abbildung 3:** Referenzbereiche des Vitamin-D-Spiegels laut Endocrine Society und KDIGO
- Abbildung 4:** Intestinale Calciumaufnahme adaptiert nach Dusso et al.
- Abbildung 5:** Die Interaktion von RANK/RANKL-OPG adaptiert nach Dusso et al.
- Abbildung 6:** Inzidenz der Nierenersatztherapie in Österreich 2017: Neue Patientinnen und Patienten pro Million Einwohnerinnen und Einwohner und Wohn-Bundesland
- Abbildung 7:** Neue Patientinnen und Patienten an chronischer Nierenersatztherapie 2017: Primär renale Diagnose
- Abbildung 8:** Durchgeführte Nierentransplantationen in Österreich von 2009 bis 2018
- Abbildung 9:** Durchgeführte Nierentransplantationen im Jahre 2018
- Abbildung 10:** Mögliche Infektionen nach der Transplantation
- Abbildung 11:** Study Flow-Chart
- Abbildung 12:** Vitamin-D-Messzeitpunkte
- Abbildung 13:** Patientenzahl hinsichtlich Vitamin-D-Spiegel-Gruppen
- Abbildung 14:** Vergleich der Infektionshäufigkeit (CMV, EBV, Polyoma) in den verschiedenen Vitamin D-Gruppen laut der Endocrine Society
- Abbildung 15:** Vergleich der Infektionen (CMV, EBV, Polyoma) laut KDIGO-Einteilung
- Abbildung 16:** Häufigkeitsvergleich von Infektionen laut KDIGO-Einteilung
- Abbildung 17:** Anteil der hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit normalem und insuffizientem Vitamin D Spiegel in dem ersten Jahr nach der Nierentransplantation
- Abbildung 18:** Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte wegen einer Infektion im ersten Jahr nach Nierentransplantation
- Abbildung 19:** 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D und Krankenhausaufenthalte im ersten Jahr nach der Nierentransplantation

- Abbildung 20:** Aufteilung des Anteils von infektiösen und nicht-infektiösen Todesfällen
- Abbildung 21:** Infekt vs. Non-Infekt und Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegel in diesen Gruppen
- Abbildung 22:** Einjahres-Überlebensrate und 25(OH)Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegel im ersten Jahr nach der Nierentransplantation

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Der Vitamin-D-Gehalt in Nahrungsmitteln adaptiert nach Holick MF
- Tabelle 2:** Angereicherte Lebensmittel und ihr Vitamin-D-Gehalt adaptiert nach Holick MF.
- Tabelle 3:** Ursachen eines Vitamin-D-Mangels adaptiert nach Holick MF
- Tabelle 4:** Empfehlungen des Institute of Medicine (IOM) und der Endocrine Society-Praxisrichtlinien für die tägliche Vitamin-D-Supplementierung zur Verhinderung eines Vitamin-D-Mangels
- Tabelle 5:** Folgen einer chronischen Niereninsuffizienz und deren Auswirkungen auf den Vitamin-D-Stoffwechsel
- Tabelle 6:** Einteilung nach glomerulärer Filtrationsrate
- Tabelle 7:** Einteilung nach Albuminurie
- Tabelle 8:** Einteilung der CKD nach GFR und Albuminurie
- Tabelle 9:** Mögliche Strategien und Behandlungsmöglichkeiten einer CKD
- Tabelle 10:** Einteilung Endocrine Society & KDIGO
- Tabelle 11:** Demografische und klinische Charakteristik der Datenausgangswerte – Gesamt und Einteilung lt. Endocrine Society und KDIGO
- Tabelle 12:** Laborwerte im Zeitpunkt der Vitamin D Messung - Gesamt und Einteilung lt. Endocrine Society und KDIGO
- Tabelle 13:** renale Grunderkrankungen
- Tabelle 14:** Infektionen in den unterschiedlichen Zeitspannen

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Nierentransplantation (Ntx) stellt derzeit den effektivsten Weg dar, um das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei Patientinnen und Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium zu senken. Jedoch sind Nierentransplantationsempfängerinnen und Nierentransplantationsempfänger besonders anfällig für unterschiedlichste Infektionsarten. Die Rolle von Vitamin D wurde in den letzten Jahrzehnten umfassend untersucht, einschließlich seiner Rolle auf das Immunsystem. Gehäuft wird ein Vitamin D-Mangel bei Patientinnen und Patienten nach einer Nierentransplantation beobachtet. Mehrere Studien berichten über ein erhöhtes Infektionsrisiko für Nierentransplantationsempfängerinnen und Nierentransplantationsempfänger, die an einem Vitamin-D-Mangel leiden. Derzeit fehlen jedoch Studien, die sowohl 25(OH)Vitamin D als auch 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D in Zusammenhang mit seriösen Infektionen und Nierentransplantationsempfängerinnen und Nierentransplantationsempfängern untersuchen.

**Methoden:** Innerhalb von 3 Monaten nach der Transplantation wurde an einer retrospektiven Kohorte von Nierentransplantationsempfängerinnen und Nierentransplantationsempfängern (2005-2015) sowohl 25(OH)Vitamin D (n=343) als auch 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D (n=144) im Serum gemessen. Während des ersten Jahres nach der Nierentransplantation wurden die klinischen Daten, die Inzidenz von Infektionen, infektionsbedingte Krankenhauseinweisungen sowie Mortalitätsdaten aufgezeichnet.

**Resultate:** Der Median der 25(OH)Vitamin D- und 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D-Konzentration lag bei 23.5 ng/ml (IQR:15.2-31.1) und 63.5 pg/ml (IQR:31.0-97.5). Bei 248 Patientinnen und Patienten (72.3%) konnte eine Vitamin D-Insuffizienz (25(OH)Vitamin D <30ng/ml) festgestellt werden. Es gab keinen Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von Infektionen zwischen den Patientinnen und Patienten mit ausreichenden und unzureichenden 25(OH)Vitamin D- und 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D-Konzentrationen (alle p>0.05).

Es kam sowohl bei einem 25(OH)Vitamin D-Mangel als auch beim niedrigsten Tertil von 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D zu keiner erhöhten Krankenhauseinweisung aufgrund

infektionsbedingter Komplikationen. ([HR]:0.90; 95% [CI]:0.48-1.71 und HR:1.16; 95%CI:0.48-2.83). Nur 6 Patientinnen und Patienten (1.75%) starben aufgrund einer Infektion. Auch die Gesamtmortalität (13/343; 3,7%) im ersten Jahr nach der Transplantation konnte nicht mit einem 25(OH)Vitamin D-Mangel in Verbindung gebracht werden (HR:1.27; 95%CI:0.38-4.28).

**Fazit:** Serum 25(OH)Vitamin D- und 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D-Konzentrationen waren nicht mit einer infektionsbedingten Krankenhauseinweisung verbunden. Unsere Daten sprechen nicht für einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und Infektionen im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation. Daten über spät beginnende Infektionen und Komplikationen im Zusammenhang mit einem Vitamin D-Status sollten untersucht werden.

## Abstract

**Background:** Kidney transplantation (KT) is the most effective way to reduce morbidity and mortality risk of patients with end-stage kidney disease. However, higher risk of infections is encountered in kidney transplant recipients (KTR). The pleiotropic role of vitamin D has been widely investigated over the past decades, including its effects on the immune system. 25(OH)Vitamin D requires conversion to its active metabolite, calcitriol, for most biological effects. Recent studies have reported an increased risk of infection for vitamin D-deficient KTR, but studies investigating the association of both 25(OH)Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D on major infections of KTR are lacking.

**Methods:** Serum 25(OH)Vitamin D (n=343) and 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D (n=144) were measured in a retrospective cohort of KTR (2005-2015) within 3 months after KT, respectively. Data on clinical characteristics, infection incidence, infection-related hospital admissions and mortality data were recorded during the first year after KT. The primary outcome was infection-related hospital admission after KT.

**Results:** Median 25(OH)Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D concentrations were 23.5 ng/ml (IQR:15.2-31.1) and 63.5 pg/ml (IQR:31.0-97.5) and 248 patients (72.3%) were vitamin D insufficient (25(OH)D<sub>3</sub> <30ng/ml). Incidence of infections did not differ between the patients with sufficient and insufficient 25(OH)Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D concentrations (all p>0.05, respectively). 25(OH)D insufficiency and the lowest tertile of 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D were not associated with increased hospital admissions due to major infection-related complications (hazard ratio [HR]:0.90; 95% confidence interval [CI]:0.48-1.71 and HR:1.16; 95%CI:0.48-2.83). Only 6 patients (1.75%) died due to infections. All-cause mortality during the first post-transplant year was also not associated with 25(OH)Vitamin D insufficiency (HR:1.27; 95%CI:0.38-4.28).

**Conclusion:** Serum 25(OH)Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D concentrations were not associated with infection-related hospital admissions. Our data do not argue for an association between vitamin D status and infections during the first year after KT. Data on late onset infections and complications associated with vitamin D status should be investigated.

# 1 Einleitung – Allgemeiner Teil

Vitamin D gehört zu den fettlöslichen Vitaminen und ist an einer Vielzahl von Stoffwechselfvorgängen und Funktionen im menschlichen Körper beteiligt. Es verfügt über unterschiedliche Funktionen, einschließlich der Knochenmineralisierung, der Calcium- und Phosphatregulation, der Regulation des Immunsystems sowie noch über andere Funktionen, die anschließend noch näher vorgestellt und erläutert werden.

## 1.1 Vitamin-D-Metabolismus

### 1.1.1 UV-induzierte Synthese

Die wichtigste Vitamin D-Quelle des Menschen ist die Vitamin D-Synthese in der Haut (*Abbildung 1*). Das Sterin, 7-Dehydrocholesterin (DHC), welches in unserer Haut sowohl im stratum basale als auch im stratum spinosum vorhanden ist (in etwa 25–50 µg pro cm<sup>2</sup> Haut), wird durch Ultraviolettstrahlung-B (UV) zu Prävitamin D<sub>3</sub> umgewandelt, aus welchem durch Temperatur- und membranabhängige Prozesse letztendlich Vitamin D<sub>3</sub> wird. Sobald Prävitamin D<sub>3</sub> in der Haut synthetisiert ist, kann es durch längere UVB-Sonneneinstrahlung zu den inaktiven Produkten Tachysterol und Lumisterol umgewandelt werden, die somit eine sonneninduzierte Vitamin D-Vergiftung verhindern. Nicht nur das Prävitamin D<sub>3</sub>, sondern auch das Vitamin D<sub>3</sub> ist photolabil und wird zum Beispiel bei einem verzögerten Bluttransport durch weitere UVB- und UVA-Strahlung zu den inaktiven Produkten Suprasterol 1 und 2 sowie zu 5,6-transvitamin D<sub>3</sub> umgewandelt.(1)(2)

Die Menge an Vitamin D<sub>3</sub>, die in unserer Haut produziert wird, ist bei jedem Menschen unterschiedlich und hängt von Faktoren, wie der Hautpigmentierung, der Körperbedeckung, dem Verwenden von Sonnenschutzmitteln, sowie vom Breitengrad (BG), der Jahreszeit und Tageszeit ab. Auch der Einfallswinkel der Sonne spielt eine entscheidende Rolle in der kutanen Vitamin D-Synthese. Die Produktion erreicht ihr Maximum, wenn die Sonne im Zenit (90° Höhe) steht und wird geringer bei einer Abflachung des Einfallswinkels.(3) Bei einem BG von 35 kann von November bis Februar nur wenig bzw. kein Vitamin D gebildet werden.

Bereits bei einem BG von 52, kann von Oktober bis März kein Vitamin D mehr produziert werden.(4)(5)

### 1.1.2 Vitamin-D-Transport

Das durch Nahrungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel aufgenommene Vitamin D ( $D_2$  oder  $D_3$ ) sowie das Vitamin  $D_3$ , das in unserer Haut produziert wird, gelangt durch das Binden an Trägerproteine, wie zum Beispiel an das Vitamin-D-bindende-Protein (DBP), ein 52-58 kDa großes Glykoprotein, in unseren Körperkreislauf. Das DBP bindet rund 88% der zirkulierenden Metabolite mit einer hohen Affinität in der Reihenfolge  $25(OH)D = 24,25(OH)_2D > 1,25(OH)_2D$ .(6)(7)(8)

Eine geringere Affinität zu  $25(OH)$ Vitamin D besitzt Albumin, das rund 12% des zirkulierenden  $25(OH)$ Vitamin D bindet. Da diese Trägerproteine in der Leber gebildet werden und nicht der Regulation des Vitamin D zugrunde liegen, sind sie vor allem bei Lebererkrankungen und Nierenerkrankungen sowie auch bei Unterernährung erniedrigt.(9)

Das DBP transportiert die Vitamin D-Produkte zu ihren Zielgeweben, beeinflusst deren Bioverfügbarkeit und kann ihre Auswirkungen auf das Krankheitsrisiko verändern. Lediglich 1% der Vitamin-D-Metabolite zirkuliert frei in ungebundener Form im menschlichen Blut.(10)

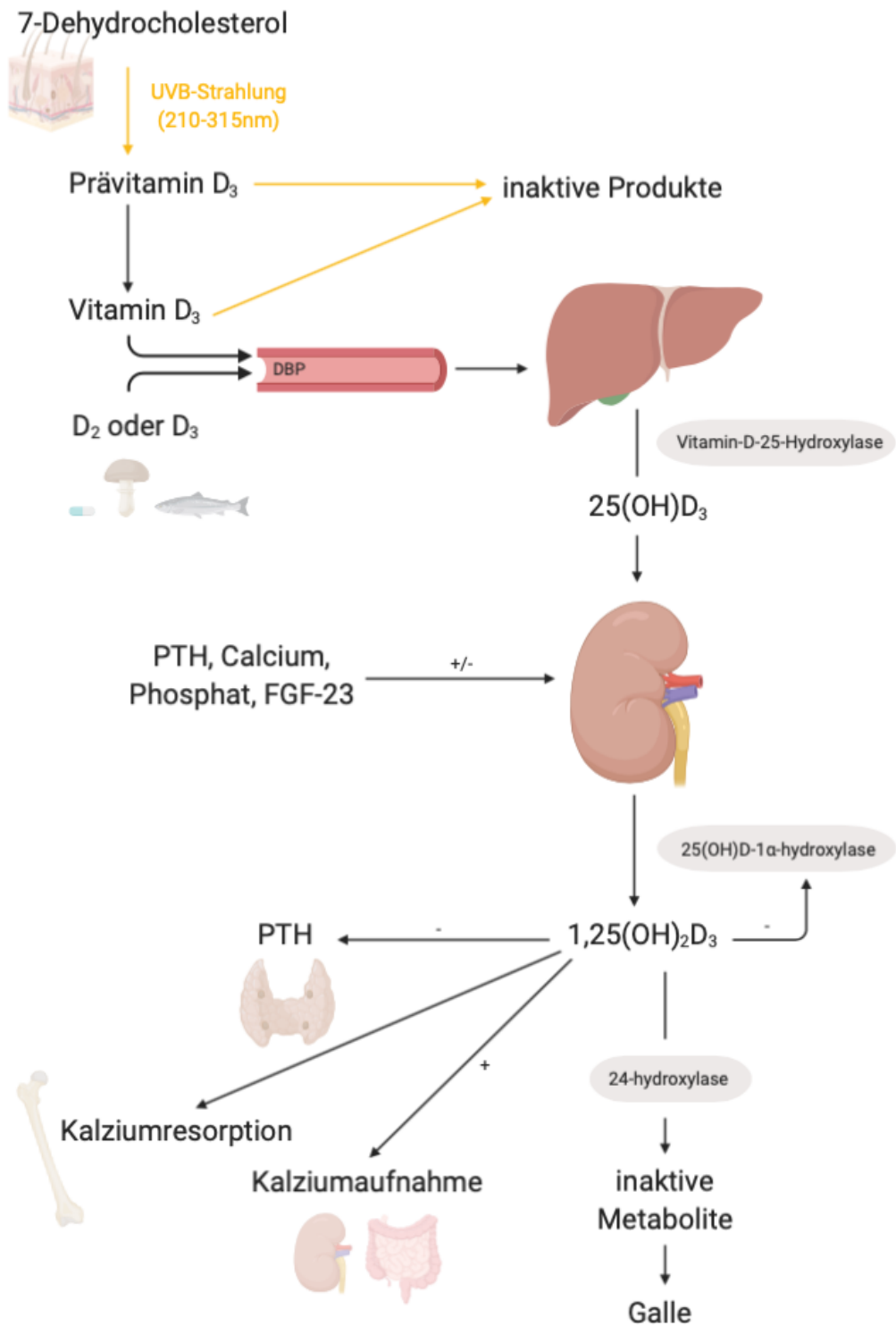
### 1.1.3 Aktivierung von $25(OH)$ Vitamin D zu $1,25(OH)_2$ Vitamin D

In der Leber angelangt wird das Vitamin D durch die Enzyme CYP2R1 (Vitamin-D-25-Hydroxylase) und CYP27A1 (Sterol-27-Hydroxylase) zu  $25(OH)$ Vitamin D katalysiert.  $25(OH)$ Vitamin D, der mengenmäßig überwiegt, sowie eine 1000-fach höhere Konzentration als  $1,25(OH)_2$ Vitamin D besitzt, ist der zuverlässigste Parameter zur Bestimmung des menschlichen Vitamin D-Spiegels.(4)(11) Außerdem besitzt  $25(OH)$ Vitamin D eine viel längere HWZ als  $1,25(OH)_2$ Vitamin D (2-3 Wochen vs. 5-8h).(12)

Das nun entstandene  $25(OH)$ Vitamin D wird vom DBP zur Niere transportiert. Dort angelangt, wird es mithilfe von Zelloberflächenrezeptoren, wie zum Beispiel das Cubulin und Megalin in die tubulären Epithelzellen aufgenommen.(13) Anschließend wird  $25(OH)$ Vitamin D in den Nieren durch das Enzym CYP27B1

(25(OH)D-1 $\alpha$ -Hydroxylase) zu seiner aktiven Form 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D umgewandelt.(4)(14) Durch die Serumspiegel von PTH (Parathormon), Calcium, Phosphat, FGF-23 (fibroblast growth factor 23) und anderen kann die Produktion von 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D in den Nieren erhöht oder verringert werden. Um eine Überproduktion von 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D zu verhindern, besitzt das Molekül negative Feedbackmechanismen und kann somit eine Überproduktion durch seine eigene Anwesenheit hemmen. Ebenso wird, durch das Vorhandensein von 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D einerseits die Produktion von PTH in den Nebenschilddrüsen gehemmt und andererseits die renale und intestinale Absorption von Calcium und Phosphat erhöht.(4)

In einer Studie von Ambrecht konnte nachgewiesen werden, dass in adulten Rattennierenschnitten die Produktion von 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D um ein Zehntel niedriger war, als in Nierenschnitten von jüngeren Ratten. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Fähigkeit 25(OH)Vitamin D zu 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D umzuwandeln in adulten Rattennieren abnimmt, was vermutlich auf die verminderte Kapazität von CYP27B1 zurückzuführen ist. Diese Studie zeigt, dass die verringerte Menge an Plasma 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D beim Erwachsenen, zumindest teilweise auf die verringerte Produktion von 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D zurückzuführen ist.(15)



**Abbildung 1:** Vereinfachte schematische Darstellung des Vitamin D-Metabolismus adaptiert nach Holick MF (4)

#### 1.1.4 Vitamin-D-Inaktivierung

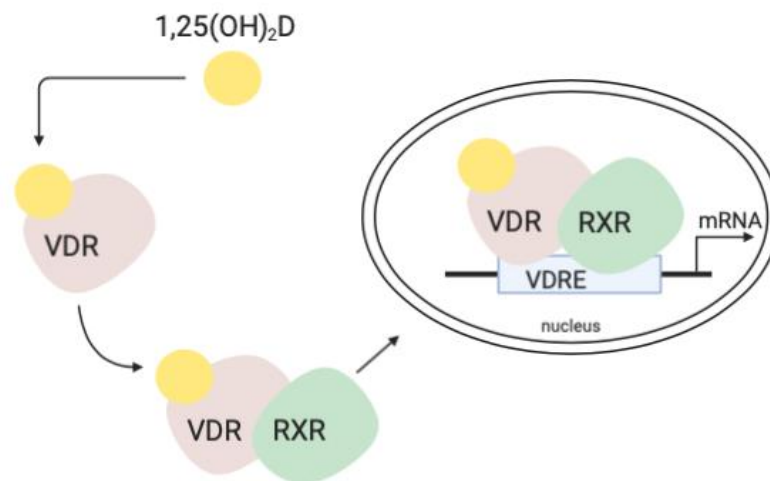
Eine weitere Funktion von  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D ist, seinen eigenen Abbau zu regulieren. Durch seinen positiven Einfluss auf die Expression des Enzyms CYP24A1 (25(OH)D-24-hydroxylase), wird dieses gesteigert und somit sein Abbau gesteuert. Das Enzym CYP24A1 ist befähigt, zum einen das zirkulierende 25(OH)Vitamin D in seinen inaktiven Metaboliten  $24,25(\text{OH})_2$ Vitamin D abzubauen, und zum anderen  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D zu seinem inaktiven Metaboliten  $1,24,25(\text{OH})_2$ Vitamin D abzubauen, der wasserlöslich ist und über die Galle ausgeschieden wird.(13)

#### 1.1.5 VDR (Vitamin-D-Rezeptor) – Verteilung und Funktion

Damit  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D seine hormonale Wirkung in den Zielzellen ausüben kann, benötigt er einen Rezeptor, an den er binden kann (*Abbildung 2*). Der wohl bedeutendste Rezeptor für  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D ist der VDR aus der Familie der Steroidrezeptoren. Für die hohe Affinität von  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D gegenüber dem VDR ist wohl die Ligandenbindungsdomäne (LBD) verantwortlich, die bei 25(OH)Vitamin D, sowie bei seinem inaktiven Metaboliten  $24,25(\text{OH})_2$ Vitamin D geringer ist. Das in den Nieren entstandene  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D zirkuliert somit gebunden an das DBP zur Zielzelle und bindet dort an die LBD auf dem VDR im Zytoplasma. Somit entsteht ein Komplex aus  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin-D-VDR, der durch Heterodimerisierung an Rezeptoren der Retinoid-X-Rezeptor (RXR) Familie bindet. Dieses nun entstandene Heterodimer bindet anschließend an Vitamin D-responsive Elemente (VDRE) auf der genomischen DNA (Desoxyribonukleinsäure), der anschließend als Liganden aktivierter Transkriptionsfaktor fungiert. Anschließend können an die VDRE Co-Aktivatoren, Transkriptionsfaktoren, sowie die RNA (Ribonukleinsäure)-Polymerase II anhaften, und somit die Transkriptionsrate regulieren.(6)(16)

Allen anfangs vermutete man den VDR nur in Geweben, die in der Regulation der Calcium- und Phosphat-Homöostase beteiligt sind, nämlich im Darm, in Knochen, den Nieren und der Nebenschilddrüse. Mit dem Auftreten der VDR-Expression in anderen Geweben wurde jedoch klar, dass die Wirkung von Vitamin D in vielen zellulären Zielzellen, nicht nur bei der Regulation der Calcium- und Phosphat-

Homöostase beteiligt ist, sondern wahrscheinlich auch andere Funktionen ausübt. Es ist nun bekannt, dass der VDR in vielen nicht-calciumregulierenden Zelltypen exprimiert wird, einschließlich in Fibroblasten und Keratinozyten der Haut, in Immunzellen sowie in Zellbestandteilen zahlreicher anderer Gewebe.(17)



**Abbildung 2:** Der Vitamin-D-Rezeptor adaptiert nach Dusso et al. (6)

## 1.2 Vitamin-D-Quellen

Der Vitamin D-Bedarf (Vitamin D steht für D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> oder beides) des Menschen kann durch drei potentielle Quellen gedeckt werden, darunter Nahrungsmittel, Nahrungsergänzungsmittel und Sonneneinstrahlung.(4)

### 1.2.1 Vitamin D aus Nahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln

Einen hohen Gehalt an Vitamin D, das in den zwei chemischen Formen Vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol) und Vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) vorkommt, besitzen besonders Nahrungsmittel wie Lachs, Makrelen, Thunfisch, Fischleberöl, Pilze (Shiitake) oder auch Eigelb (*siehe Tabelle 1*). Die hauptsächliche Synthese des Vitamin D beim Menschen findet durch Sonnenexposition in der Haut statt, wohingegen nur ein geringer Teil aus Nahrungsmitteln stammt.(4)(11)(14) Während es bei der Vitamin D-Synthese nur zur Produktion von Vitamin D<sub>3</sub> kommt, können zur Anreicherung von Nahrungsmitteln sowohl Vitamin D<sub>2</sub>, als auch Vitamin D<sub>3</sub> herangezogen werden. Vitamin D<sub>2</sub> kann mittels UV-Strahlung aus Ergosterol, einem Bestandteil der Pilzmembranen gewonnen werden, während Vitamin D<sub>3</sub> durch Bestrahlung von 7-DHC entsteht, das aus tierischem Lanolin gewonnen wird.(4)

Da jedoch der persönliche Vitamin D-Spiegel von vielen Faktoren abhängt, wie zum Beispiel von der endogenen Produktion sowie der Jahreszeit und Bekleidung, haben sich einige Länder, darunter auch die Vereinigten Staaten dazu entschieden, Grundnahrungsmittel wie Käse, Butter und Milch mit Vitamin D anzureichern. (*siehe Tabelle 2*). Somit wird der Vitamin D-Spiegel nicht nur von den bereits erwähnten Faktoren beeinflusst, sondern ist auch im großen Maße abhängig von den Anreicherungsstrategien des Landes sowie der persönlichen Ernährung.(11)

Vitamin D-Gehalt in Nahrungsmitteln	
Natürliche Quellen	Vitamin D-Gehalt
Lachs	
• Frisch, wild (3.5 oz)*	etwa 600-1000 IU Vitamin D <sub>3</sub>
• Frisch, gezüchtet (3.5 oz)	etwa 100-250 IU Vitamin D <sub>3</sub> oder D <sub>2</sub>
• Konserviert (3.5 oz)	etwa 300-600 IU Vitamin D <sub>3</sub>
Sardinen, konserviert (3.5 oz)	etwa 300 IU Vitamin D <sub>3</sub>
Makrele, konserviert (3.5 oz)	etwa 250 IU Vitamin D <sub>3</sub>
Thunfisch, konserviert (3.6 oz)*	etwa 230 IU Vitamin D <sub>3</sub>
Lebertran (1 TL)	etwa 400-1000 IU Vitamin D <sub>3</sub>
Shiitake-Pilze	
• Frisch (3.5 oz)	etwa 100 IU Vitamin D <sub>2</sub>
• Sonnengetrocknet (3.5 oz)	etwa 1600 IU Vitamin D <sub>2</sub>
Eigelb	etwa 20 IU Vitamin D <sub>3</sub> oder D <sub>2</sub>

\*3.5 oz = 99.22 Gramm; 3.6 oz = 102.05 Gramm; IU bezeichnet die Internationale Einheit

**Tabelle 1:** Der Vitamin-D-Gehalt in Nahrungsmitteln adaptiert nach Holick MF (4)

Angereicherte Lebensmittel und ihr Vitamin-D-Gehalt	
angereicherte Lebensmittel	Vitamin D-Gehalt
Milch	etwa 100 IU/8 oz*, i.d.R. Vitamin D <sub>3</sub>
Orangensaft	etwa 100 IU/8 oz Vitamin D <sub>3</sub>
Säuglingsnahrung	etwa 100 IU/8 oz Vitamin D <sub>3</sub>
Joghurt	etwa 100 IU/8 oz, i.d.R. Vitamin D <sub>3</sub>
Butter	etwa 50 IU/3.5 oz*, i.d.R. Vitamin D <sub>3</sub>
Margarine	etwa 430 IU/3.5 oz, i.d.R. Vitamin D <sub>3</sub>
Käse	etwa 100 IU/3.5 oz, i.d.R. Vitamin D <sub>3</sub>
Frühstücksflocken	etwa 100 IU/Portion, i.d.R. Vitamin D <sub>3</sub>

\*3.5 oz = 99.22 Gramm; 8 oz = 226.76 Gramm; IU bezeichnet Internationale Einheit

**Tabelle 2:** Angereicherte Lebensmittel und ihr Vitamin-D-Gehalt adaptiert nach Holick MF (4)

## 1.3 Der Vitamin-D-Spiegel

### 1.3.1 Messung und Referenzwerte

Für die Messung des im Körper zirkulierenden Vitamin D kommt hauptsächlich der inaktive Metabolit 25(OH)Vitamin D, mit einer Plasmahalbwertszeit von zwei bis drei Wochen in Frage. Der aktive Metabolit 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D besitzt hingegen eine Plasmahalbwertszeit von nur 5-8 Stunden und ist somit nicht geeignet über die Vitamin-D-Versorgung des Menschen ausreichend Auskunft zu geben.

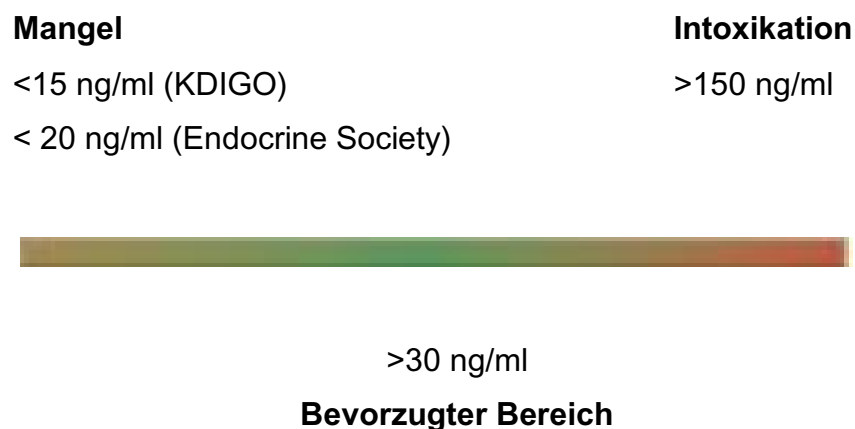
International gibt es einen Unterschied in der Angabe der Einheit für 25(OH)Vitamin D. Angaben können in ng/ml gemacht werden oder nach dem internationalen Einheitensystem (SI) in nmol/L, wobei der Umrechnungsfaktor für 1 ng/ml 2.496 nmol/L beträgt.(14)

Um die Behandlung, Bewertung und die Prävention von Vitamin D zu erleichtern, erstellten die Endocrine Society, eine medizinische Organisation auf dem Gebiet der Endokrinologie und des Stoffwechsels, sowie das Institut of Medicine, das heute auch als National Academy of Medicine bekannt ist, Einteilungen für das Vitamin D, um den Calcium- und Phosphathaushalt im Körper bestmöglich im Gleichgewicht zu halten. Laut der Organisation „Endocrine Society“ sollte der Vitamin D-Spiegel über einen Bereich von 30 ng/ml (75nmol/L) liegen, während das Institute of Medicine (IOM) jedoch bereits Werte über 20 ng/ml für die Mehrheit der Population als ausreichend ansieht. Als Vitamin D-Defizienz wird laut der Endocrine Society ein Wert <20 ng/ml (50 nmol/L) angesehen, als Insuffizienz ein Wert von 20 ng/ml bis 29.0 ng/ml (52-72 nmol/L).

Die Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) bezeichnet einen Vitamin D-Mangel bei einem Serumspiegel von unter 15 ng/ml. Als unzureichende Serumspiegel werden Werte zwischen 15 und 30 ng/ml angesehen. Der optimale Serumspiegel von 25(OH)Vitamin D in Bezug auf andere Aspekte der menschlichen Gesundheit wird jedoch noch diskutiert. Den höchsten Wert zeigt der Vitamin-D-Spiegel nach den Sommermonaten, da sich die Menschen vor allem in dieser Jahreszeit viel im Freien und dem Sonnenlicht ausgesetzt, befinden. Bei der Interpretation des Vitamin-D-Spiegels sollte daher vor allem auf die Saisonalität geachtet werden.(11)(14)

Als Vitamin D-Intoxikation gilt ein Wert  $>150$  ng/ml ( $374$  nmol/L), was als sehr selten angesehen wird und unbeabsichtigt oder vorsätzlich durch Einnahme von hohen Dosen Vitamin D verursacht wird und beträchtlich die Gesundheit gefährden kann. Während tägliche Dosen von  $10.000$  IU pro Tag über einen Zeitraum von bis zu 5 Monaten als unbedenklich gesehen werden, können Einnahmen von mehr als  $50.000$  IU pro Tag bereits zu einem Exzess an Vitamin D führen. Als Folge können eine Hyperkalzurie, eine Hyperphosphatämie sowie eine Hyperkalzämie auftreten, die ursächlich für Weichteil- sowie Gefäßverkalkungen und Nierensteine sein können.(1)(4)

In der folgenden Abbildung sind die Referenzwerte schematisch zum besseren Verständnis dargestellt.



**Abbildung 3:** Referenzbereiche des Vitamin-D-Spiegels laut Endocrine Society und KDIGO (1)(14)

## 1.4 Der Vitamin-D-Mangel

Weltweit leiden rund 1 Milliarde Menschen an einem unzureichenden Vitamin-D-Spiegel (<30 ng/ml), was häufig auf eine mangelnde Sonnenexposition zurückzuführen ist. Unterschiedliche Studien berichten, dass Menschen, die in Äquatornähe leben und sich ohne Sonnenschutz im Sonnenlicht aufhalten, einen robusteren bzw. höheren Vitamin-D-Spiegel aufweisen. In Europa, sowie in den Vereinigten Staaten sind in etwa 40-100% der älteren Frauen und Männer mangelhaft mit Vitamin D versorgt, sowie mehr als 50% der postmenopausalen Frauen. Da jedoch auch Kinder und junge Erwachsene einen Vitamin-D-Mangel erleiden können, beschäftigten sich Studien aus Boston und Maine vermehrt mit dieser Thematik und fanden heraus, dass 52% der Jugendlichen hispanischer und afroamerikanischer Herkunft, sowie 48% der weißen Mädchen vor der Pubertät einen 25(OH)Vitamin D-Spiegel unter 20 ng/ml aufwiesen. Außerdem fand man bei 32% gesunder Studentinnen und Studenten und Ärztinnen und Ärzten eines Bostoner Krankenhauses einen Vitamin D-Mangel, trotz täglicher Einnahme von Multivitaminen, einem Glas Milch und dem Konsumieren von Lachs, mindestens einmal pro Woche.(4)(16)

### 1.4.1 Ursachen eines Vitamin-D-Mangels

Ein Vitamin D-Mangel wurde mit verschiedenen pathologischen Zuständen in unserem Körper in Verbindung gebracht, darunter Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Entzündungen, Muskelschwäche und Knochenschwund sowie Immunsuppression.(18) Es gibt verschiedene Ursachen für einen Vitamin-D-Mangel, einschließlich reduzierter Hautsynthese und -absorption sowie erworbene- und vererbte-Störungen des Vitamin D-Stoffwechsels.(4)

Einige Ursachen eines Vitamin-D-Mangels sind in Tabelle 3 ersichtlich.

<b>Ursachen eines Vitamin-D-Mangels</b>	
<b>reduzierte Hautsynthese</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung von Sonnenschutzmitteln</li> <li>• Hautpigmentierung</li> <li>• Alter</li> <li>• Jahreszeit, Breitengrad und Tageszeit</li> <li>• Hauttransplantation</li> </ul>
<b>Verringerte Bioverfügbarkeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malabsorption (z.B. Mb.Crohn)</li> <li>• Adipositas</li> </ul>
<b>Stillzeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mangel an Vitamin D in der Muttermilch</li> </ul>
<b>Reduzierte Synthese von 25(OH)D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leberversagen</li> </ul>
<b>Erhöhter Harnverlust von 25(OH)D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nephrotisches Syndrom</li> </ul>
<b>Reduzierte Synthese von 1,25(OH)<sub>2</sub>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronisches Nierenversagen</li> </ul>
<b>Erbkrankheiten – Rachitis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudo-Vitamin-D-Mangel-Rachitis</li> <li>• Vitamin D-resistente Rachitis</li> <li>• Vitamin D-abhängige Rachitis Typ 3</li> </ul>
<b>Erworbene Störungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primärer Hyperparathyreoidismus</li> <li>• Granulomatöse Erkrankungen, Tuberkulose, Sarkoidose und andere Zustände</li> <li>• Hyperthyreose</li> </ul>

**Tabelle 3:** Ursachen eines Vitamin-D-Mangels adaptiert nach Holick MF (4)

### 1.4.2 Prävention und Behandlung eines Vitamin-D-Mangels

Eine Messung des 25(OH)Vitamin D-Serumspiegels und dementsprechend ein Screening auf einen Vitamin-D-Mangel, wird gemäß den Endocrine Society Practice Guidelines nur für Risikopersonen empfohlen (19), wie z.B. Personen, die an Depressionen, Osteoporose, Autoimmunkrankheiten, Krebs und Niereninsuffizienz leiden. Ab dem 1. Lebensjahr wird laut IOM eine tägliche Einnahme von 400 IE pro Tag empfohlen. Laut der Endocrine Society liegt dieser Wert zwischen 400 und 1000 IE pro Tag. Bereits ab dem 1. Lebensjahr erhöht sich laut der IOM Empfehlung der Wert um 200 IE pro Tag und steigt ab dem 70. Lebensjahr um weitere 200 IE pro Tag. Der Serum-25(OH)Vitamin D-Spiegel steigt für alle 100 IE/Tag um circa 0,6–1,0 ng/ml an. Die Unterschiede in der Dosisempfehlung erklären sich durch die verschiedenen Ansichten in Bezug auf einen hinreichenden Vitamin-D-Spiegel, der laut dem IOM >30ng/ml liegen sollte und nicht >20ng/ml, wie von der Endocrine Society empfohlen (*siehe Tabelle 4*).<sup>(3)</sup>

Empfehlungen des Institute of Medicine (IOM) und der Endocrine Society-Praxisrichtlinien						
	IOM				Endocrine Society's	
Lebensstadium	AI	EAR	RDA	UL	IU/tag	UL (IU)
<b>Säuglinge</b>						
0 - 6 Monate	400 IU (10 µg)			1000 IU (25 µg)	400–1000	2000
6 - 12 Monate	400 IU (10 µg)			1500 IU (38 µg)	400–1000	2000
<b>Kinder</b>						
1 - 3 Jahre		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	2500 IU (63 µg)	600–1000	4000
4 - 8 Jahre		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	3000 IU (75 µg)	600–1000	4000

<b>Männlich</b>						
9 - 13 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	600–1000	4000	
14 - 18 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	600–1000	4000	
19 - 30 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500–2000	10,000	
31 – 50 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500–2000	10,000	
51 – 70 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500–2000	10,000	
>70 Jahre	400 IU (10 µg)	800 IU (20 µg)	4000 IU (100 µg)	1500–2000	10,000	
<b>Weiblich</b>						
9 – 13 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	600–1000	4000	
14 – 18 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	600–1000	4000	
19 – 30 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500–2000	10,000	
31 – 50 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500–2000	10,000	
51 – 70 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500–2000	10,000	
>70 Jahre	400 IU (10 µg)	800 IU (20 µg)	4000 IU (100 µg)	1500–2000	10,000	
<b>Schwangerschaft</b>						
14 – 18 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	600–1000	4000	
19 – 30 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500–2000	10,000	
31 – 50 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500–2000	10,000	

Stillphase					
14 – 18 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	600–1000	4000
19 – 30 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500–2000	10,000
31 – 50 Jahre	400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4000 IU (100 µg)	1500–2000	10,000

\***AI = Adequate Intake**, ist die experimentell ermittelte tägliche Zufuhrmenge eines Nahrungsbestandteils, die ausreicht, um den Bedarf einer Versuchsgruppe zu decken.

\***EAR = Estimated Average Requirement**, ist die tägliche Zufuhrmenge eines Nahrungsbestandteils, die ausreicht, um den Bedarf von 50 % der gesunden Personen einer definierten Bevölkerungsgruppe zu decken.

\***RDA = Recommended Dietary Allowance**, ist die tägliche Zufuhrmenge eines Nahrungsbestandteils, die ausreicht, um den Bedarf von 98 % der gesunden Personen einer definierten Bevölkerungsgruppe zu decken.

\***UL = Tolerable Upper Intake Level**, ist die höchste tägliche Zufuhrmenge eines Nahrungsbestandteils, die keinen gesundheitlich nachteiligen Einfluss auf die Gesamtbevölkerung hat.

\***IU = International Units, internationale Einheiten** (19)

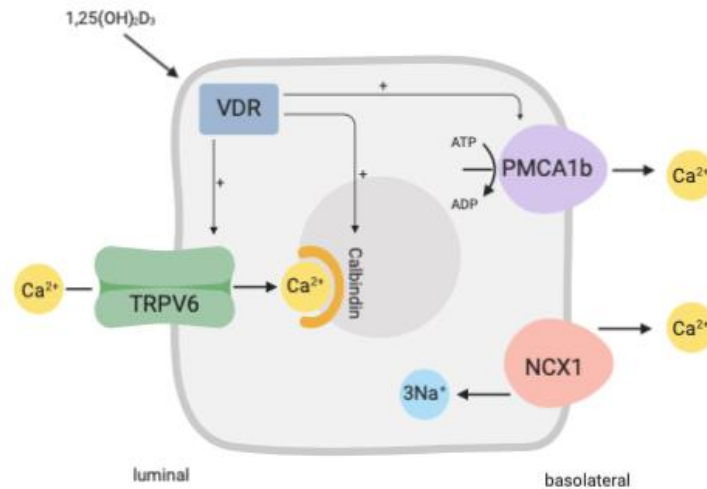
**Table 4:** Empfehlungen des Institute of Medicine (IOM) und der Endocrine Society-Praxisrichtlinien für die tägliche Vitamin-D-Supplementierung zur Verhinderung eines Vitamin-D-Mangels (3)

## 1.5 Die klassischen Effekte von Vitamin D

Eine zentrale Schlüsselrolle des Vitamin D ist die Aufrechterhaltung des extrazellulären Calciumspiegels, der für eine normale Zellphysiologie, sowie Skelettintegrität unerlässlich ist. Diese Homöostase kann nur durch die Interaktion von Darm, Niere, Knochen und Nebenschilddrüse aufrechterhalten werden.(6)

### 1.5.1 Darm

Im Dünndarm kommt dem Vitamin D eine entscheidende Rolle zu, nämlich dafür zu sorgen, dass die Calcium- und Phosphataufnahme optimiert wird. Nur so können unsere Knochen eine ordnungsgemäße Mineralisierung erhalten und so einer Osteoporose entgegenwirken. Um diesen Vorgang zu ermöglichen, besitzen die Zellen des Dünndarms spezialisierte Calciumkanäle, über die Calcium in das Zellinnere transportiert werden kann (*Abbildung 4*). Einer dieser Calciumkanäle ist der zu den TRPV-Kanälen gehörige TRPV6-Calciumkanal (früher bezeichnet als CaT1 oder ECaC2), der absteigend vor allem im Duodenum, gefolgt von Jejunum und Ileum zu finden ist und hauptsächlich von  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D reguliert wird. Damit ein Calciumeintritt ermöglicht wird, befindet sich dieser Kanal auf der apikalen Seite der Enterozyten. Gesteuert wird der Kanal hauptsächlich durch  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D. Für den Transport von Calcium von der luminalen zur basalen Oberfläche der Enterozyten ist ein spezielles 9kD großes Calcium-Transportprotein mit dem Namen Calbindin zuständig, das ebenfalls durch  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D reguliert wird. Für den Transport von Calcium aus der Zelle ins Blut, sind PMCA1b (plasma membrane  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase) eine Calcium-ATPase, sowie NCX1, ein  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher, die beide auf der basolateralen Seite der Enterozyten lokalisiert sind, zuständig. Es konnte gezeigt werden, dass die TRPV6-Spiegel bei Frauen mit zunehmendem Alter abnehmen, was teilweise den altersbedingten Rückgang der Calciumabsorption erklärt. Aufgrund dieses Mechanismus ist ein ausreichender Spiegel an Vitamin D essentiell für die Versorgung unseres Körpers mit Calcium, der dadurch um bis zu 40% gesteigert werden kann.(7)



**Abbildung 4:** Intestinale Calciumaufnahme adaptiert nach Dusso et al. (6)

### 1.5.2 Niere

Mit dem Urin werden nur ca. 1-2% des Calciums ausgeschieden, was sich dadurch erklären lässt, dass sowohl im proximalen als auch im distalen Tubulus Calcium wieder reabsorbiert wird. Im proximalen Tubulus verläuft die Reabsorption von Calcium unabhängig von  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D, wohingegen im distalen Tubulus die Calciumabsorption streng durch  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D und PTH reguliert wird. Wie im Darm ist auch in der Niere ein zur TRPV-Subfamilie gehörender Kanal hauptsächlich für die Aufnahme von Calcium verantwortlich. Dieser Kanal, der hier TRPV5-Calciumkanal genannt wird, ermöglicht es dem Calcium in die Nierenepithelzelle zu gelangen, wo es anschließend an Calbindin-D9k und Calbindin-D28k bindet, um danach von der apikalen Seite zur basolateralen Seite der Epithelzelle transportiert zu werden. Auch in den Nieren erfolgt die Abgabe von Calcium ins Blut durch PMCA1b sowie NCX1.(13)

### 1.5.3 Nebenschilddrüse (NSD)

Wie schon erwähnt, spielt Vitamin D eine bedeutende Rolle im Calcium- und Phosphathaushalt. Einerseits erhöht es die Calciumaufnahme im Darm (*siehe Abbildung 1*), andererseits vermittelt es auch indirekte Wirkungen auf Calcium und Phosphat, indem es den PTH-Spiegel reguliert.

Chapuy et al. fand durch eine Studie mit 1569 Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus Frankreich heraus, dass Serum PTH-Spiegel konstant bei 36 pg/ml gehalten werden, so lange die Serumspiegel von 25(OH)Vitamin D höher als 78 nmol/l (31 ng/ml) liegen. Somit steigen die PTH-Serumspiegel an, wenn die 25(OH)Vitamin D-Konzentration einen Wert unter 31 ng/ml erreicht. Bei 25(OH)Vitamin D-Konzentrationen, die einen Wert von 11,3 nmol/l (4,6 mg/ml) oder darunter entsprachen, beobachtete man PTH-Werte, die die obere Grenze der Normalwerte (55 pg/ml) erreichten.(20)

Ein Vitamin D-Mangel ist mit niedrigen Calciumspiegeln verbunden, was zu erhöhten PTH-Spiegeln führt. Umgekehrt unterdrücken höhere Serumspiegel an Calcium, die mit höheren 25(OH)Vitamin D-Spiegeln assoziiert sind, die PTH Sekretion.

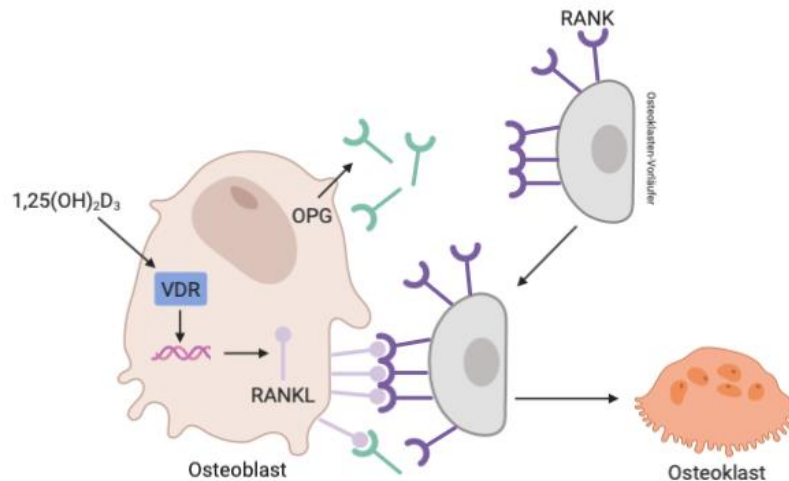
Einige Aufgaben von PTH sind nun folgend aufgelistet:

- fördert die tubuläre Calciumresorption
- hemmt die Rückresorption von Phosphat
- stimuliert die Calciumaufnahme im Darm
- stimuliert die Bildung von 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D
- stimuliert Osteoblasten für periostale und endostale Knochenneubildung
- stimuliert Osteoklasten, was zum Knochenabbau führt.

Während somit ein Vitamin D-Mangel zu einer NSD-Hyperplasie führen kann, sowie zu einer erhöhten PTH-Synthese und -sekretion, hemmt 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D die PTH-Synthese und das Wachstum der NSD-Zellen. Somit kann 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D erfolgreich bei der Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei CKD (chronische Niereninsuffizienz – chronic kidney disease) zum Einsatz kommen.(6)

#### 1.5.4 Knochen

Vitamin D ist essentiell für die Aufrechterhaltung der Knochenmineralisation, da besonders Calcium unserem Skelett Festigkeit verleiht und er gleichzeitig auch der größte Calciumspeicher in unserem Körper ist. Somit sind unsere Knochen auf einen ausreichenden Calciumserumspiegel angewiesen, der vor allem durch die intestinale Calciumabsorption, sowie die renale Calciumabsorption aufrechterhalten wird. Da unsere Knochen kontinuierlich umgestaltet werden, steht die Knochenresorption durch Osteoklasten im Gleichgewicht mit der Knochenneubildung durch Osteoblasten, um so die Knochenmasse aufrecht zu erhalten. Bei abfallenden Serumcalciumspiegeln kann auf den Knochenspeicher zurückgegriffen werden, und so Calcium aus den Knochen entfernt werden. Angeführt wird das durch den Serumspiegelanstieg von PTH und  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D, die anschließend dafür sorgen, dass Calcium aus den Knochen abgebaut wird. Präosteoklasten werden durch das PTH zu reifen Osteoklasten, die anschließend die kollagene Knochenmatrix auflösen. Dieser Mechanismus kann langfristig zu Osteopenie und Osteoporose führen und das Risiko für Frakturen erhöhen. In Abbildung 5 ist schematisch die Interaktion von RANK/RANKL-OPG (Osteoprotegerin) zu sehen. Osteoblasten können auf ihrer Oberfläche einen Liganden exprimieren, der RANKL genannt wird. Dieser Oberflächenligand kann sowohl RANK binden, das auf Vorläufer- und adulten Osteoklasten zu finden ist, als auch OPG, das von Osteoblasten sezerniert wird. Durch die Bindung von RANK mit RANKL wird die Differenzierung und Reifung zu reifen Osteoklasten ausgelöst. Über den VDR wird durch  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D die Bildung von Osteocalcin, Osteopontin, Knochenmatrix und RANKL stimuliert, und die von OPG gehemmt. OPG ist ein Täuschungsprotein und dafür zuständig an RANKL zu binden, um so eine überschießende Osteoklastogenese zu verhindern.(4)(13)



**Abbildung 5:** Die Interaktion von RANK/RANKL-OPG adaptiert nach Dusso et al. (6)

Laut unterschiedlichen Schätzungen geht man davon aus, dass mehr als die Hälfte der Kinder und Erwachsenen auf der Welt an einem Vitamin-D-Mangel leiden, dem unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen können.(21)

Besonders bei Kindern kann dieser Mangel große Folgen für die Knochenentwicklung darstellen. Besonders während des Wachstumsschubs kann das Kind dann seine maximale Knochendichte nicht erreichen, was im frühen Kindesalter zu Rachitis führen kann. Zu diesem Zeitpunkt ist das Skelett noch nicht ausreichend mineralisiert und dies führt dementsprechend zu einer Vielzahl an Skelettverformungen. Beim Erwachsenen hingegen ist der Knochenaufbau nicht gestört, sondern es kommt zur verminderten Mineralisierung der neu gebildeten Knochensubstanz, da sich der Knochen in einem ständigen Umbau befindet. Durch die verminderte Mineralisierung kommt es nicht nur zu einer Verringerung der Knochendichte, sondern auch zu Muskelschwächen sowie Schmerzen in Knochen und Muskeln. Beim Erwachsenen spricht man bei diesem Krankheitsbild von Osteomalazie. Somit können in einer Zeitperiode ab 10 Jahren, Erwachsene bis zu 10% ihrer Skelettmasse verlieren. Dieser Verlust führt nicht nur zu den oben genannten Beschwerden, sondern erhöht auch das Risiko an Osteoporose zu erkranken, sowie traumatische Frakturen zu erleiden. Besonders bei postmenopausalen Frauen sollte man auf eine ausreichende Vitamin-D-Zufuhr achten, da sich durch den Verlust der Östrogenstimulation die Knochenmasse um jährlich 3-5% verringern kann.(21)

## **1.6 Extraskelettale Effekte von Vitamin D und deren Folgen**

Damit  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D seine biologischen Effekte an seiner Zielzelle ausüben kann, wird der bereits weiter oben beschriebene intrazellulär liegende VDR benötigt, der in fast jeder Körperzelle vorkommt. Da in den letzten Jahren auch das Enzym CYP27B1, das für die Produktion des aktiven Metaboliten von Vitamin D verantwortlich ist, in unterschiedlichen Zellen gefunden worden ist, geht man davon aus, dass Vitamin D nicht nur für die Regulierung der Knochen- und Mineralhomöostase verantwortlich ist, sondern auch eine Reihe von extraskelettalen Funktionen aufweist.(22) Von diesen extraskelettalen Funktionen werden anschließend einige kurz erläutert.

### **1.6.1 Muskelfunktion**

Man vermutete lange Zeit keinen Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Muskelfunktion. Dieser Zusammenhang wurde erst durch den Fund des VDR in der Skelettmuskulatur als bedeutend angesehen. Holick und Kollegen konnten in ihren Studien zeigen, dass es zu einer Verbesserung sowohl der proximalen Muskelkraft als auch der Geschwindigkeit kommt, bei einer Anhebung des  $25(\text{OH})$ Vitamin D-Spiegel von 4 bis 16 ng/ml (10 bis 40 nmol/L).(23) Eine weitere Metaanalyse zeigt bei insgesamt 1237 Probandinnen und Probanden, dass man durch eine erhöhte Vitamin-D-Zufuhr das Sturz-Risiko um bis zu 22% reduzieren kann, verglichen mit Calcium oder Placebo. Somit geht man davon aus, dass auch die Skelettmuskulatur eine ausreichende Vitamin D-Versorgung benötigt, um ihre ausreichende Funktion beibehalten zu können.(4)

### **1.6.2 Immunmodulierende Wirkung von Vitamin D**

In einer prospektiven Kohortenstudie des Journal American College of Rheumatology wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin D und Rheumatischer Arthritis (RA) untersucht, bei der man herausfand, dass sich eine erhöhte Vitamin-D-Zufuhr positiv auf die Entwicklung einer RA entwickelt.(24)

In einer anderen prospektiven Kohortenstudie wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin D und MS (Multiple Sklerose) untersucht, die ebenfalls ein geringeres Risiko

mit der Einnahme von Vitamin D in Verbindung gebracht haben. Die Inzidenz von MS war bei der weißen Bevölkerung, die einen Vitamin-D-Spiegel über 41 ng/ml aufwies niedriger.(25) Die genauen Auswirkungen und Mechanismen auf das Immunsystem bleiben jedoch noch größtenteils unklar.

### **1.6.3 Metabolismus von Vitamin D in Immunzellen**

Der positive Effekt von Vitamin D auf unsere Immunzellen ist bereits seit einigen Jahren bekannt und spielt somit eine entscheidende Rolle in der Körperabwehr. Auch die antigenpräsentierenden Zellen, wie Makrophagen und dendritische Zellen sowie auch die Lymphozyten sind in Besitz des VDR, der somit die Bindung und den Effekt von  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D ermöglicht. Anders als die Lymphozyten, die nur in der Lage sind  $25(\text{OH})$ Vitamin D in  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D umzuwandeln, besitzen antigenpräsentierende Zellen (Makrophagen und Dendritische Zellen) Enzyme, die sie zur Synthese von  $25(\text{OH})$ Vitamin D und  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D befähigen. Anders als in den Nieren, wo das Enzym CYP27B1 vornehmlich durch PTH,  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D und Calcium reguliert wird, übernehmen die Regulierung in Makrophagen und dendritischen Zellen, Interferon (IFN)- $\gamma$  und Lipopolysaccharide (LPS).(26) Sowohl in dendritischen Zellen als auch in Makrophagen konnte man durch die Behandlung mit  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D feststellen, dass die Produktion entzündungsfördernder Zytokine (z.B. IL-12,  $\text{TNF}\alpha$ ) abnimmt und die Produktion entzündungshemmender Zytokine (z.B. IL-10) ansteigt. In den Vorläuferzellen der Makrophagen, den Monozyten, führt die Aktivierung des Toll-like-Rezeptors und des  $\text{INF-}\alpha$  zu einer Hochregulierung von CYP27B1, wodurch die Produktion von  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D induziert wird. Weiters konnte bewiesen werden, dass  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D, das antimikrobielle Peptid Cathelicidin, das insbesondere gegen *Mycobacterium tuberculosis* gerichtet ist, in Monozyten und Makrophagen zur Produktion anregt und somit zu einer Abtötung des *Mycobacterium tuberculosis* führt. In B-Zellen besitzt  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D inhibierende Effekte, indem es die Proliferation und Antikörperproduktion hemmt, ihre Apoptose fördert und zu Antikörperklassenwechsel führt.(14) Auch in naiven CD4-positiven-T-Helferzellen führt die Anwesenheit von  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D zu einer verringerten Produktion von IFN- $\gamma$  und IL-2, die von Th1-Zellen produziert werden, sowie zu einer Erhöhung von IL-4, IL-5 und IL-10, was daraufhin zu einer vermehrten Th2-Antwort führt.(26)

#### **1.6.4 Diabetes**

Das Risiko aufgrund eines Vitamin D-Mangels an einem Diabetes zu erkranken wird in unterschiedlichen Studien diskutiert. Vor allem eine Vitamin D-Supplementation bereits im Kindesalter soll das Risiko an einem Diabetes mellitus Typ I zu erkranken verringern. Um eine Antikörperbildung gegen Inselzellen bei Nachkommen zu verringern, wird eine Einnahme von Vitamin D bereits während der Schwangerschaft stark diskutiert. Diverse Studien haben gezeigt, dass ein Vitamin D-Mangel ursächlich an einer verminderten Insulinproduktion sowie an einer erhöhten Insulinresistenz ist. In Finnland wurde 10.366 Kindern im ersten Lebensjahr eine tägliche Dosis von 2000 IE Vitamin D verabreicht, um die Entwicklung eines Diabetes mellitus zu beobachten. Nach einer 31 Jahre langen Beobachtungszeit stellte man fest, dass man dadurch das Risiko einen Diabetes mellitus Typ I zu entwickeln um 80% senken konnte.(27) Auf der anderen Seite erhöhte sich das Risiko bei Kindern, die an einem Vitamin-D-Mangel litten, um 200%. In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass die tägliche Einnahme von 1200 mg Calcium und 800 IE Vitamin D das Risiko an einem Diabetes mellitus Typ II zu erkranken um 33% senken würde, verglichen mit keiner oder einer geringeren Einnahme der beiden Wirkstoffe.(4)

#### **1.6.5 Zerebrale- und kardiovaskuläre Erkrankungen und Bluthochdruck**

Auch im Endothel, der glatten Muskulatur, sowie in Kardiomyozyten wurde die Expression von VDR gefunden. Die prospektive Intermountain Heart Collaborative-Studie mit mehr als 40.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern zeigte, dass 25(OH)Vitamin D-Spiegel <15ng/ml verglichen mit 25(OH)Vitamin D-Spiegeln >30 ng/ml mit einem höheren Anstieg in der Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hyperlipidämie und anderen Stoffwechselstörungen in Verbindung stehen.(28) Eine andere Studie, die den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und dem Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse untersuchte, fand heraus, dass das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden bei einem 25(OH)Vitamin D-Serumspiegel <12,4 ng/ml um 52% höher liegt, als bei 25(OH)Vitamin D-Serumspiegel >18,8 ng/ml.(3) Da sich der VDR auch im Endothel unserer Gefäße befindet, liegt es sehr nahe, dass er auch dort vor Schäden sowie Erkrankungen

schützen könnte. Dementsprechend wurden in einer Studie Patientinnen und Patienten, die an Bluthochdruck leiden, drei Monate lang, dreimal die Woche einer UVB-Strahlung ausgesetzt, um so eine Erhöhung des Vitamin-D-Spiegels herbeizuführen. Als Ergebnis konnte ein Anstieg des 25(OH)Vitamin D-Spiegels um 180% beobachtet werden, sowie ein normalisieren des Bluthochdruckes, wobei sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck um 6 mmHg sanken.(29)

## 1.7 Vitamin D und Niereninsuffizienz

Die Niere ist für einen optimalen Vitamin D-Stoffwechsel unerlässlich und somit bedeutend für die Aufrechterhaltung der zirkulierenden Vitamin D-Metabolite. Wie schon befürchtet, kann eine eingeschränkte Nierenfunktion den Vitamin D-Spiegel stark beeinträchtigen und letztendlich zu einem Vitamin D-Mangel führen. Die Abnahme der Gesamtmasse der Niere führt zu einer verminderten Anzahl des Enzyms CYP27B1 und somit zu einer verminderten Produktion aktiver Vitamin D-Metabolite. Durch die eingeschränkte Nierenfunktion und somit auch die Abnahme der GFR kommt es zu einem geringeren Angebot an 25(OH)Vitamin D. Ein weiterer Faktor, der bei einem Rückgang der GFR sowie bei einem Anstieg des Phosphatspiegels entsteht, ist der Anstieg des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF-23), der zu einer Unterdrückung der Aktivität und Expression von CYP27B1 führt. Des Weiteren führt FGF-23 zu einer erhöhten Expression des Enzyms CAP24A1, welches bei der Inaktivierung und dem Abbau von Vitamin D beteiligt ist. Das Enzym CYP27B1 kann jedoch auch noch durch andere Faktoren unterdrückt werden, wie zum Beispiel durch N-terminal verkürzte PTH-Fragmente oder durch urämische Toxine (*Tabelle 5*).<sup>(30)(31)</sup>

Es ist bekannt, dass der sekundäre Hyperparathyreoidismus relativ früh bei Patientinnen und Patienten mit CKD eintritt und durch vielfältige Ursachen ausgelöst wird. Eine große Verbindung besteht zu einer Phosphatretention, sowie zu den Abnormalitäten im Vitamin D-Metabolismus. Eine Vitamin D-Supplementierung bei Patientinnen und Patienten mit CKD wird vor allem im Stadium 2 und 3 empfohlen. Bei einem erhöhten PTH-Spiegel, sollte 25(OH)Vitamin D zur Evaluation herangezogen werden und bei Spiegel <30 ng/mL sollte eine Supplementation mittels Ergocalficerol durchgeführt werden. Ziel ist das Erreichen eines Vitamin D-Spiegels >30 ng/mL.<sup>(32)</sup>

Folgen einer CKD und deren Auswirkungen auf den Vitamin-D-Stoffwechsel	
Folgen	Auswirkungen
Abnahme der Nierenmasse	verminderte Anzahl von CYP27B1
Abnahme der GFR	geringeres Angebot an 25(OH)D <sub>3</sub>
Anstieg des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF-23)	unterdrückt die Aktivität und Expression von CYP27B1, erhöht die Expression von CYP24A1
N-terminal verkürzte PTH-Fragmente	Unterdrückung von CYP27B1
Urämische Toxine	Unterdrückung von CYP27B1 sowie VDR-Verlust im Gewebe

**Table 5:** Folgen einer chronischen Niereninsuffizienz und deren Auswirkungen auf den Vitamin-D-Stoffwechsel (30)

Alle diese Pathomechanismen könnten Ursache für einen Vitamin D-Mangel bei Patientinnen und Patienten mit CKD sein. Weitere Risikofaktoren eines Vitamin D-Mangels könnten eine verringerte Vitamin D-Aufnahme, eine beeinträchtigte Darmabsorption, sowie ein Verlust des DBP über den Urin sein. Auch andere Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Adipositas, Hypertonie und ein fortgeschrittenes Alter, die häufig bei Patientinnen und Patienten mit CKD gefunden werden, sind mögliche auslösende Faktoren. KDIGO definiert auch für Patientinnen und Patienten mit CKD einen optimalen Vitamin D-Spiegel, der in einem Bereich zwischen 30 - 80 ng/ml liegt. Als Vitamin D-defizient gelten auch hier Patientinnen und Patienten mit Werten unter 20 ng/ml.(18)

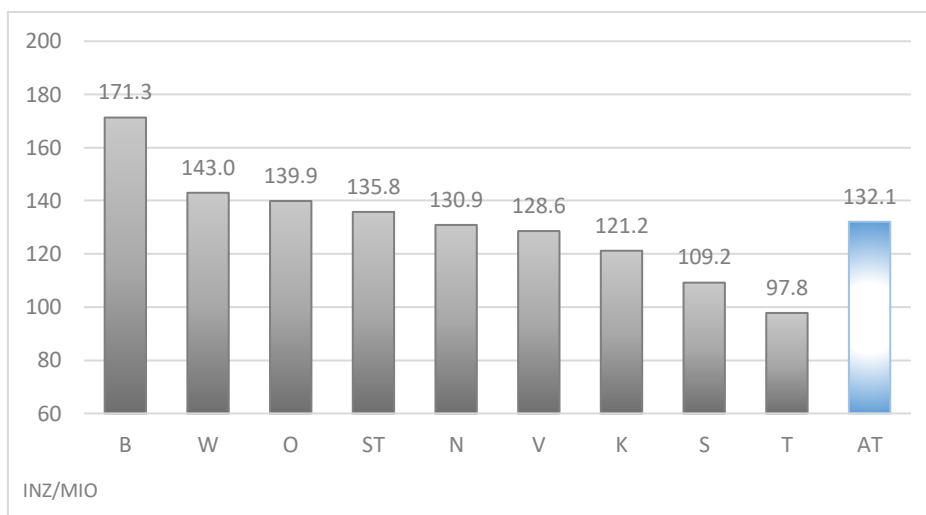
In einer Studie von Kim et al. wurde bei 210 Patientinnen und Patienten mit CKD der Vitamin D-Spiegel bewertet. Patientinnen und Patienten die einen Vitamin D-Mangel <30ng/ml aufwiesen, erhielten eine Supplementation mit Cholecalciferol (1000 IE/Tag) für 6 Monate. Es stellte sich heraus, dass die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels mit einem höheren CKD-Stadium anstieg. Sie betrug im Stadium 3: 40,7%, im Stadium 4: 61,5% und im Stadium 5: 85,7%. Bei den supplementierten Patientinnen und Patienten konnte man feststellen, dass eine höhere Proteinurie ein unabhängiger Risikofaktor für ein Nichtansprechen auf die Supplementation war.(33)

## 1.8 Von der Niereninsuffizienz bis zur Transplantation

### 1.8.1 Chronische Niereninsuffizienz - Prävalenz und Ätiologie

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD), die derzeit als wachsendes und globales Gesundheitsproblem angesehen wird, ist charakterisiert durch einen progredienten, irreversiblen Verlust der Nierenfunktion. Sie führt nicht selten zum terminalen Nierenversagen, das als Endstadium einer CKD angesehen wird. Die CKD wird häufig mit einem hohen Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht.(30) Laut der KDIGO lag die Prävalenz der CKD 2016 in Europa, Asien, Nordamerika und Australien zwischen 2,5% bis 11,2%. In den Vereinigten Staaten berichtete man zwischen 2007 und 2012 von Werten, die bis 13,7% reichten. Diese Zahlen sollen in den nächsten Jahren noch dramatisch ansteigen.(34)

In Österreich wurden im Jahre 2017, im Durchschnitt 132,1 nierenersatzpflichtige Neuerkrankungen pro Millionen Einwohnerinnen und Einwohner dokumentiert (siehe Abbildung 6), größtenteils ausgelöst durch Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Adipositas, die aus einem asymptomatischem Stadium bis hin zur Niereninsuffizienz im Endstadium reichen können.(35)

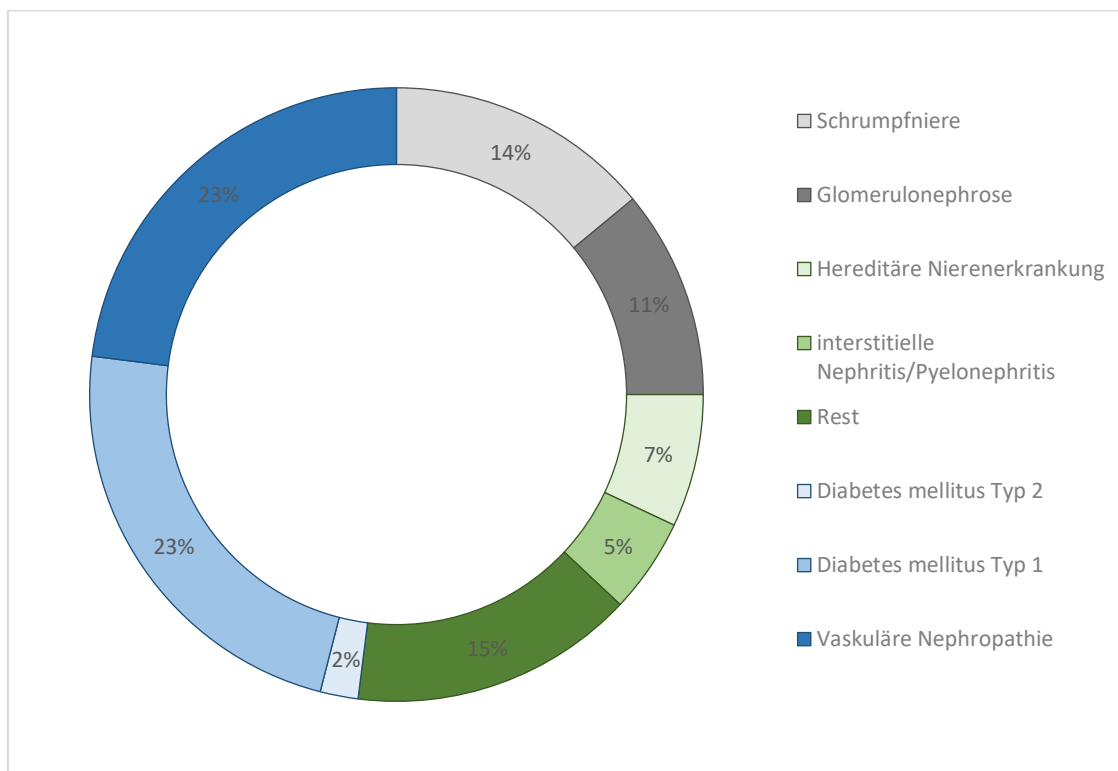


B=Burgenland, W=Wien, O=Oberösterreich, ST=Steiermark, N=Niederösterreich, V=Vorarlberg, K=Kärnten, S=Salzburg, T=Tirol, AT=Österreich

**Abbildung 6:** Inzidenz der Nierenersatztherapie in Österreich 2017: Neue Patientinnen und Patienten pro Million Einwohnerinnen und Einwohner und Wohn-Bundesland (35)

In Abbildung 6, die aus dem österreichischen Dialyse- und Transplantationsregister stammt, wird ersichtlich, welche Erkrankungen 2017 in der österreichischen Bevölkerung zur Nierenersatztherapie geführt haben.

Somit zählt Diabetes mellitus (Typ 1 und 2) mit rund 25% zu den häufigsten Ursachen einer Nierenersatztherapie, gefolgt von den vaskulären Nephropathien mit 23%, die im Rahmen einer arteriellen Hypertonie arteriosklerotische Schäden an den Nieren verursachen. Weitere Ursachen sind einer Schrumpfniere, Glomerulonephritiden, hereditären Erkrankungen (z.B. Zystenniere) und anderen Erkrankungen wie z.B. Autoimmunerkrankungen oder Erkrankungen unbekannter Genese zuzuschreiben.(35)



**Abbildung 7:** Neue Patientinnen und Patienten an chronischer Nierenersatztherapie 2017: Primär renale Diagnose (35)

### 1.8.2 Definition, Kriterien und Einteilung der CKD

Im Jahre 2012 veröffentlichte die Organisation KDIGO eine überarbeitete CKD-Leitlinie, in der man unter der Definition der chronischen Niereninsuffizienz eine progrediente, meist irreversible Einschränkung der Nierenfunktion versteht, die über 3 Monate anhält und zu gesundheitlichen Auswirkungen führt.(36)

Es bestehen mehrere Kriterien für eine chronische Niereninsuffizienz, die für mindestens 3 Monate vorliegen müssen. Laut KDIGO wird die Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz aufgrund von Ursache, GFR sowie Albuminurie empfohlen.(35)

Zu den Markern einer Nierenschädigung zählen eine Albuminurie (AER >30 mg/24 Stunden, ACR >30 mg/g [ $>3$  mg/mmol]), ein pathologisches Urinsediment, Elektrolyt- und andere Abweichungen aufgrund von Tubulusschäden, Strukturabweichungen in der Bildgebung, sowie eine Nierentransplantation in der Anamnese.

Als weiteres Kriterium einer CKD wird eine verminderte GFR angesehen, die Definitionsgemäß dann unter 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (GFR Kategorien G3a–G5) liegt (Tabelle 6).(36)

Einteilung nach glomerulärer Filtrationsrate		
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Stadium	Funktionseinschränkung
>90	G1	keine
60-89	G2	geringgradig
45-59	G3a	gering- bis mittelgradig
30-44	G3b	mittel- bis hochgradig
15-29	G4	hochgradig
<15	G5	Nierenversagen

**Tabelle 6:** Einteilung nach glomerulärer Filtrationsrate (36)

Zur Berechnung der GFR werden im Allgemeinen drei Gleichungen verwendet: MDRD-, CKD-EPI- und Cockcroft-Gault-Formel. Als beste Methode zur Schätzung der GFR gilt derzeit die CKD-EPI-Formel, die jedoch bei GFR-Werten über 60 ml/min dazu neigt, die wahren GFR-Werte zu verharmlosen.(37)

Auch bei sehr kachektischen und sehr muskulösen Patientinnen und Patienten weist diese Formel Schwachpunkte auf. Es wird empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die keine weiteren Nierenmarker aufweisen und eine eGFR zwischen 45 – 59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> aufweisen, für eine genauere Berechnung Cystatin C in die GFR-Formel aufzunehmen. Dies erweist sich aufgrund der hohen Kosten derzeit jedoch noch als schwierig.(38)

Durch einen Defekt am glomerulären Barrierefilter, wird ein permanenter Verlust von Eiweiß verursacht, der Mithilfe des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Spontanharn gemessen werden kann. Werte unter 30 mg Albumin pro Gramm Kreatinin werden als normal gewertet, während Werte über 30 mg Albumin pro Gramm Kreatinin bereits als abnormal angesehen werden. Werte über 300 mg Albumin pro Gramm Kreatinin werden als stark erhöht angezeigt (*siehe Tabelle 7*).<sup>(38)(37)</sup>

<b>Einteilung nach Albuminurie (Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR))</b>				
<b>Kategorie</b>	<b>AER (Albumin- Exkretionsrate) (mg/24h)</b>	<b>(mg/mmol)</b>	<b>(mg/g)</b>	<b>Funktionseinschränkung</b>
A1	<30	<3	<30	normal
A2	30-300	3-30	30-300	mäßig erhöht
A3	>300	>30	>300	stark erhöht

**Tabelle 7:** Einteilung nach Albuminurie (36)

Im Jahre 2012 veröffentlichte die KDIGO eine weitere Einteilung, durch die man die Prognose einer CKD, anhand von GFR und Albuminurie einschätzen kann (*siehe Tabelle 8*). Die eGFR wurde in die Stadien G1-G5 eingeteilt. Das Stadium G3 wurde in G3a, leicht bis mäßig eingeschränkt, und G3b, mäßig bis stark eingeschränkt, eingeteilt. Für die Kategorisierung der Albuminurie wurden die Stadien A1-A3 in die Tabelle aufgenommen. (36)

Einteilung nach GFR und Albuminurie			Kategorie für Albuminurie (Beschreibung und Skala)		
Kategorie für glomeruläre Filtrationsrate (eGFR; ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) (Beschreibung und Skala)			A1	A2	A3
			Normal bzw. mäßig erhöht <30 mg/g <3 mg/mmol	Mäßig erhöht 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Starkt erhöht >300 mg/g >30 mg/mm ol
G2	Leicht eingeschränkt	60-89			
G3a	Leicht bis mäßig eingeschränkt	45-59			
G3b	Mäßig bis stark eingeschränkt	30-44			
G4	Stark eingeschränkt	15-29			
G5	Nierenversagen	<15			

Grün: niedriges Risiko, Gelb: moderat hohes Risiko, Orange: hohes Risiko, Rot: sehr hohes Risiko

**Tabelle 8:** Einteilung der CKD nach GFR und Albuminurie (36)

### 1.8.3 Progression und Behandlungsstrategien

Um eine Progression der Nierenerkrankung zu verhindern, sollten Maßnahmen eingeleitet werden, die diesen Prozess verzögern. Einige Risikofaktoren, die zu einer CKD-Progression führen können, sind in Tabelle 9 aufgelistet. Ergänzend und von äußerster Bedeutung ist die Modifizierung der Ernährung. Neben einer salzarmen Diät, die definitionsgemäß eine Salzaufnahme von weniger als 2 g pro Tag empfiehlt, sollte auch die Proteinzufuhr auf 0,8 g/kg Körpergewicht pro Tag reduziert werden. Ebenfalls sollte die Aufnahme von phosphatreichen Lebensmitteln (Hülsenfrüchte, Nüsse, Eigelb...) größtmöglich vermieden werden.(37)(39)

<b>Mögliche Strategien und Behandlungsmöglichkeiten einer CKD</b>	
<b>Risikofaktoren für eine CKD-Progression</b>	<b>Behandlungsstrategien</b>
Bluthochdruck	RAAS-Inhibitoren, Diuretika, Antihypertensiva
Diabetes mellitus	orale Antidiabetika, Insulin
Nierensteine	erhöhte Flüssigkeitszufuhr, Alkalisierung des Harns (z.B. Alkalizitrat, Natriumbicarbonat)
Hyperurikämie	Allopurinol, Ernährungsänderung
Metabolische Azidose	Alkalisierung des Blutes (z.B. Natriumhydrogencarbonat, Trometamol)
Sozioökonomische Faktoren	verbesserte Screening-strategien, verbesserten Zugang zum Gesundheitssystem schaffen
Metabolische Knochenerkrankung	Phosphatbinder, Vitamin-D-Zufuhr

**Tabelle 9:** Mögliche Strategien und Behandlungsmöglichkeiten einer CKD (39)

#### 1.8.4 Nierenersatztherapie

Das terminale Nierenversagen, das als Endstadium einer chronischen Nierenerkrankung angesehen wird, ist eine progressive chronische Krankheit, die nicht nur eine Vielzahl an medizinischer Intervention benötigt, sondern auch eine Modifizierung im Bereich des Lebensstils der betroffenen Person. Um den Patientinnen und Patienten mit terminalem Nierenversagen eine ausreichende Nierenfunktion zu gewährleisten, gibt es derzeit unterschiedliche medizinische Verfahren, darunter die Hämodialyse (HD), die Hämofiltration, die Hämodiafiltration und die Peritonealdialyse (PD).

Da diese Dialyseformen die Lebensqualität, den mentalen sowie psychischen Zustand, als auch finanzielle und soziale Bereiche des Lebens beeinträchtigen

können, ist die Frage nach der optimalen Wahl des Verfahrens, noch immer umstritten und von unterschiedlichen Faktoren abhängig.

Obwohl zahlreiche Studien sich besonders der Frage der Mortalität gewidmet haben, ist bis heute nicht ganz klar, welche Dialyseform einen Vorteil bringen würde. Die Frage nach der Lebensqualität stellt derzeit eine zentrale Rolle in der Behandlung einer ESRD. Somit ist das Ziel der Behandlung nicht die Heilung der Krankheit, sondern die Anpassung der Patientinnen und Patienten an die sich umstellende Lebenssituation. Somit hängt die Frage, welche Dialyseform man nun wählen soll, auch von den persönlichen Faktoren der Patientinnen und Patienten ab.(40)

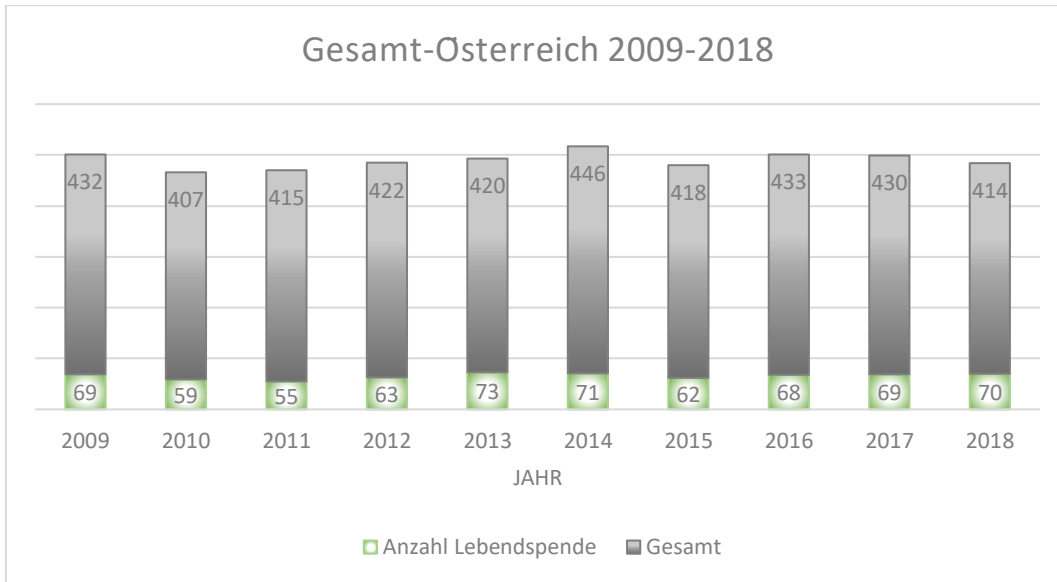
### **1.8.5 Transplantation**

Die Nierentransplantation ist derzeit die meist erwünschte Nierenersatztherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz. Sie ist im Gegensatz zur Dialysetherapie mit einer geringeren Mortalität sowie Morbidität verbunden und ermöglicht den Patientinnen und Patienten eine bessere Lebensqualität.(41)

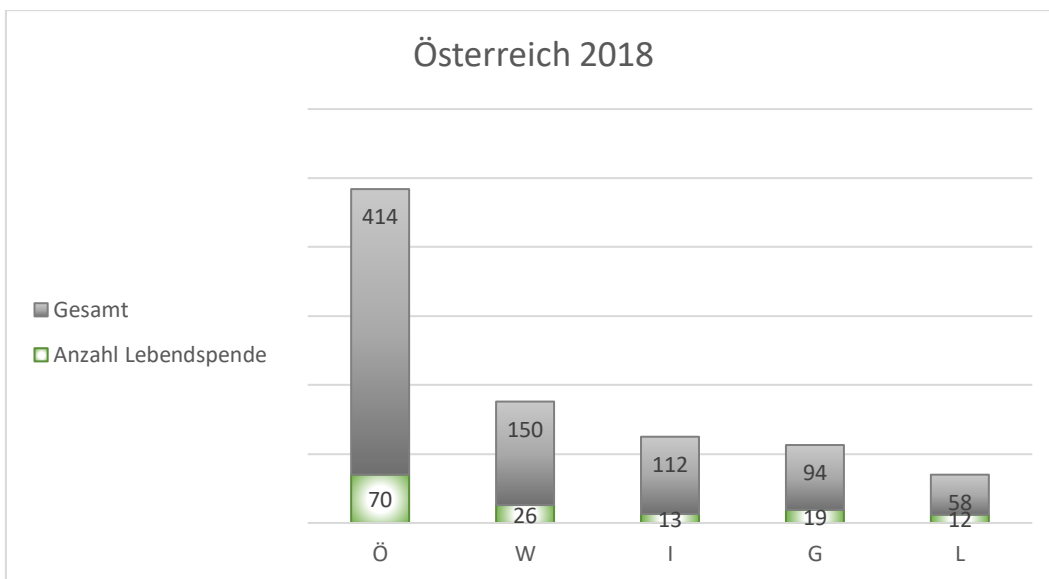
In der Entwicklung der Nierentransplantation hat sich in Hinsicht auf die Erkennung von Infektionen und die Möglichkeit ihrer Prävention in den letzten Jahren vieles verbessert. Anstatt die Immuntherapie zu reduzieren, setzte man den Schwerpunkt auf eine Verstärkung dieser, um so Transplantationskomplikationen so gut wie möglich zu minimieren. Die Induktionstherapie sowie das Screening auf Spender-spezifische Antikörper haben an Bedeutung erlangt, um vorhersehbare Probleme verhindern oder besser behandeln zu können. Früh wurde bemerkt, dass die Ntx, trotz des hohen Sterberisikos direkt nach einer Transplantation in der Langzeitprognose ein besseres Outcome liefert, als eine reine Dialysetherapie.(42)

In Österreich wurden im Jahre 2018 rund 414 Nierentransplantationen an insgesamt vier Kliniken, darunter Graz, Wien, Innsbruck und Linz durchgeführt (*siehe Abbildung 8 und 9*). Im Mittel wurde die Frequenz an Transplantationen in Österreich in den letzten neun Jahren konstant gehalten.

Die meisten Transplantationen, rund 150, wurden in Wien durchgeführt, gefolgt von Innsbruck mit rund 112 Nierentransplantationen im Jahr 2018. Auf dem dritten Platz liegt Graz, gefolgt von Linz, das auf dem vierten Platz liegt.(35)



**Abbildung 8:** Durchgeführte Nierentransplantationen in Österreich von 2009 bis 2018 (35)



Ö = Österreich, W = Wien, I = Innsbruck, G = Graz, L = Linz

**Abbildung 9:** Durchgeführte Nierentransplantationen im Jahre 2018 (35)

### 1.8.5.1 Kontraindikationen einer Transplantation

Es gibt mehrere Kontraindikationen für eine Nierentransplantation (42):

#### Absolute KI:

- Akute Malignität (außer nicht-melanomatöser Hautkrebs)
- Aktive HIV-Infektion (behandelte Patientinnen und Patienten könnten in Frage kommen)
- Aktive Infektionen (außer Hepatitis C)
- Chronische Krankheiten mit kurzer Lebenserwartung
- Schlecht kontrollierte Psychose
- Akuter Drogenmissbrauch
- Herz-, Lungen- oder Lebererkrankungen im Endstadium (für kombinierte Transplantation beachten)
- Anatomische Barrieren, die eine Transplantation ausschließen.

#### Relative KI:

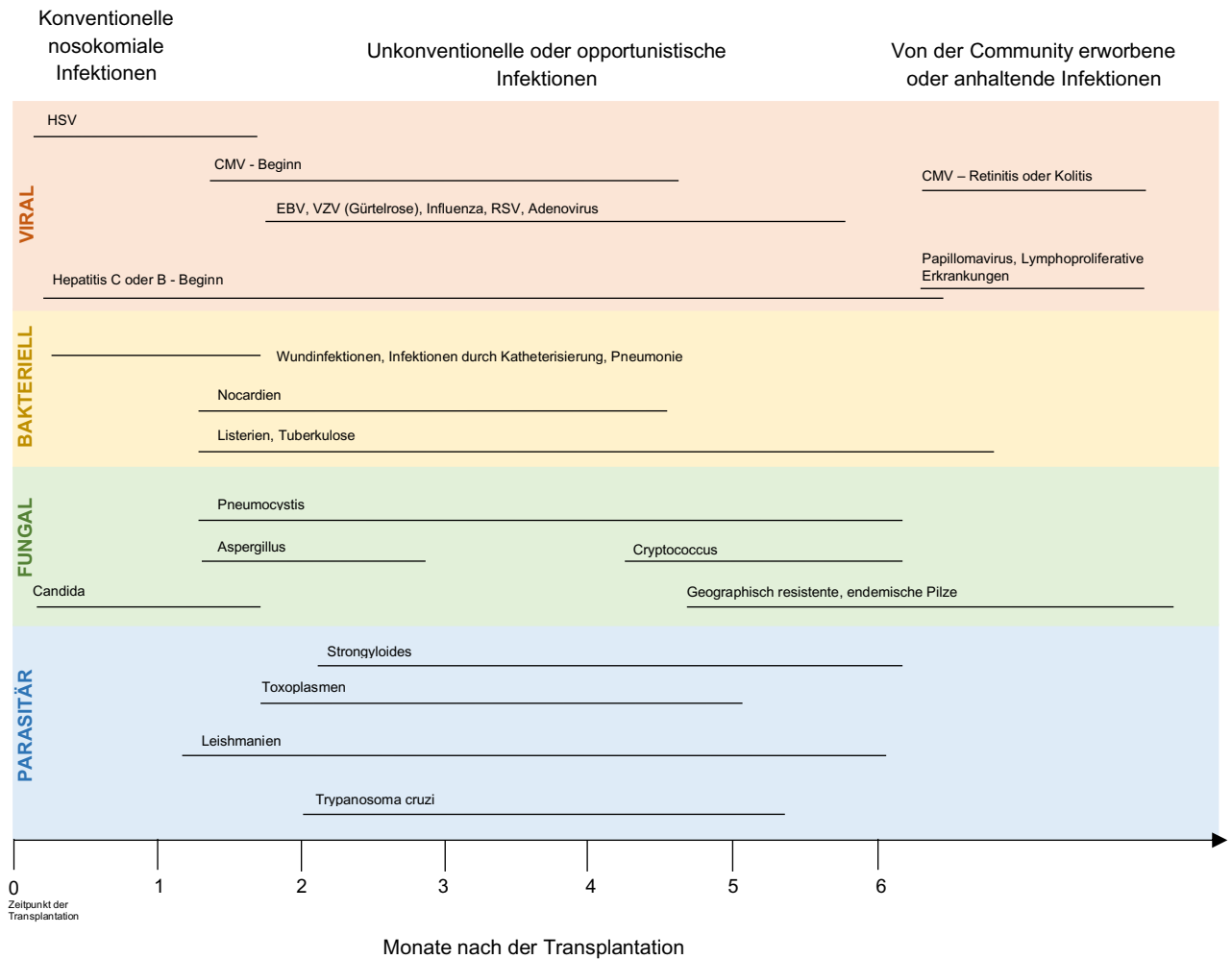
- Aktive Koronare-Herzkrankheit oder fortgeschrittenes Herzversagen
- Zirrhose oder fortgeschrittene Leberfibrose
- Fortgeschrittene periphere- oder zerebrovaskuläre-Erkrankung
- Fortgeschrittenes Alter
- Krankhafte Fettsucht
- Rauchen
- Aktive Magengeschwüre oder entzündliche Darmerkrankungen
- Gewohnte Noncompliance
- Schlechte psychosoziale- oder finanzielle Situation

### 1.8.5.2 Komplikationen nach einer Nierentransplantation

Durch die Immunsuppression ist der/die Transplantierte sehr anfällig für Infektionen jeglicher Art. Besonders bakterielle Infektionen, wie Lungenentzündungen, Harnwegsinfekte und septische Zustandsbilder werden oft bei solchen Patientinnen und Patienten beobachtet. Während Antibiotika dieses Bild an Erkrankungen langfristig verbessert haben, stellen heutzutage vor allem multiresistente Keime ein großes Problem dar. Nicht selten sind auch Infektionen ausgelöst durch Viren, Pilze, Parasiten und Protozoen.(43)

Die immunsuppressiven Therapiearten, die bei allen Formen der Organtransplantation angewendet werden, sind ziemlich ähnlich und verursachen dementsprechend auch ähnliche Infektionsmuster und Infektionszeitpunkte. In der Abbildung 10 werden übliche Infektionen nach einer Organtransplantation angeführt. Wie aus der Abbildung ersichtlich, treten vor allem 3 Infektionen (HSV, Hepatitis C/B, Candida) im ersten Monat nach der Transplantation auf. Seltener kommt es zu einer durch ein Allotransplantat übertragenen Infektion. Nach dem ersten Monat treten neue Infektionsarten bei den Transplantationsempfängerinnen und Transplantationsempfängern auf. Neben den typischen immunmodulierenden Viren wie zum Beispiel CMV oder Hepatitis C/B, können in dieser Zeitspanne auch opportunistische Infektionen auftreten. Sechs Monate nach der Transplantation kommt es dann zu einem selteneren Vorkommen von opportunistischen Infektionen. Patientinnen und Patienten leiden danach vermehrt unter Infektionskrankheiten, die die gesamte Bevölkerung betreffen, wie das zum Beispiel respiratorische Infektionen sind. Nur circa 10% der Patientinnen und Patienten erleiden eine chronische oder fortschreitende Infektion mit Hepatitis B/C, CMV, Papillomavirus oder EBV, die das erhaltene Organ schädigen oder sogar ein Karzinom auslösen können.(44)

Um Virusinfektionen bereits vor der Transplantation, sowie danach entsprechend behandeln zu können, werden Patientinnen und Patienten, vor einer Transplantation auf Viren wie z.B. HIV, Hepatitis B/C, CMV, VZV, Tbc, EBV, u.a. getestet.(42) All diese Erreger können durch Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Verweilkatheter, Schläuche, Nikotinabusus und andere Faktoren begünstigt werden.(43)



**Abbildung 10:** Mögliche Infektionen nach der Transplantation (44)

Um die, in der Diplomarbeit untersuchten Viren besser verstehen zu können, werden nachfolgend ihre Komplikationen, sowie deren Charakteristika und Folgen nach der Nierentransplantation aufgelistet:

**CMV:** Die Identifizierung einer CMV-Infektion (IgG und IgM), kann entweder mittels PCR aus dem Blut erfolgen oder mittels Immunfärbung aus Gewebsbiopsien. Die CMV-Infektion kann jedes Organ betreffen und zeigt sich häufig durch die klinischen Symptome Fieber und Diarrhoe. Ebenso kann eine Leukopenie häufig gefunden werden.(42)

**BK-Virus:** Das BK-Virus, das zu den Polyomaviren gehört, ist ein häufig mit Nierentransplantationen assoziiertes Virus, für das bisher noch keine Behandlung

identifiziert wurde. Es wird empfohlen die immunsuppressive Therapie bei Werten über 10.000 Kopien/ml zu verringern. Da das Virus nicht zum Wiederauftreten neigt, können Patientinnen und Patienten an einer niedrigen Virämie (<10.000 Kopien / ml) leiden, die über Monate oder sogar Jahre anhält und meist keine Konsequenzen für die Patientinnen und Patienten mit sich bringt.(42)(45)

Harnwegsinfekte (HWI): Um die Häufigkeit von HWI bei nierentransplantierten Patientinnen und Patienten zu minimieren, wird eine sofortige prophylaktische Gabe (z.B. tgl. Trimethoprim-Sulfamethoxazole) in einer Mindestdauer von sechs Monaten empfohlen.(45)

### **1.8.6 Immunsuppression**

Eine Immunsuppression wird bei allen Empfängerinnen und Empfängern eines Nierentransplantates angewendet, um jegliche Abstoßungsreaktionen und Transplantatverluste zu verhindern. Um einen optimalen Transplantationserfolg mit geringen toxischen Wirkungen zu erzielen, ist eine optimale Wirkstoffkombination erforderlich.

Laut KDIGO wird der Beginn einer immunsuppressiven Medikation entweder vor oder zum Zeitpunkt der Transplantation empfohlen. In erster Linie sollte für die Induktionstherapie ein Interleukin-2-Rezeptorantagonist verwendet werden. Bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen infektiologischen Risiko, wird anstatt eines Interleukin-2-Rezeptorantagonisten, ein Lymphozyten-abbauendes-Mittel empfohlen.(46)

Die Erhaltungstherapie ist eine Langzeitbehandlung, um eine akute Abstoßung und Verschlechterung der Transplantatfunktion zu verhindern.(45)

Für eine optimale Erhaltungstherapie wird empfohlen, die Dosis nach 2-4 Monaten nach der Transplantation so niedrig wie möglich zu halten. Dies ist natürlich nur möglich, wenn keine akute Abstoßungsreaktion vorliegt. Es gibt eine Reihe von Substanzen, die für eine Erhaltungstherapie in Frage kommen. Einige häufig verwendeten Substanzen sind Glukokortikoide aus der Gruppe der Steroidhormone, Mycophenolatmofetil, Azathioprine aus der Gruppe der

Antimetabolite, mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus oder Everolimus oder auch Calcineurininhibitoren wie Ciclosporin oder Tacrolimus.(47)

Aus diesem Grunde untersuchte eine Studie des New England Journal of Medicine die Wirksamkeiten sowie die toxischen Wirkungen von vier immunsuppressiven Regimen. Es wurden 1645 zufällig ausgesuchte Nierentransplantationsempfängerinnen und Nierentransplantationsempfänger ausgesucht, um die Standarddosen von Cyclosporin, Mycophenolatmofetil, Glukokortikoiden oder Daclizumab, Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden in Kombination mit niedrigeren Dosen von Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus zu erhalten. Der primäre Endpunkt der Studie war die glomeruläre Filtrationsrate, gemessen 12 Monate nach der Transplantation. Zu den sekundären Endpunkten gehörten eine akute Transplantatabstoßung sowie das Überleben des Allotransplantates. Als vorteilhaft für die Nierenfunktion, das Überleben von Allotransplantaten und die Rate an akuten Abstoßungsreaktionen wurden vor allem Daclizumab, Mycophenolatmofetil und Glukokortikoide in Kombination mit einer geringen Dosis Tacrolimus genannt.(48)

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienhintergrund und Studienziel

Die Nierentransplantation stellt derzeit den effektivsten Weg dar, um das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei Patientinnen und Patienten mit terminalem Nierenversagen zu senken. Jedoch sind Nierentransplantationsempfängerinnen und Nierentransplantationsempfänger besonders anfällig für unterschiedlichste Infektionsarten. Die Rolle von Vitamin D wurde in den letzten Jahrzehnten umfassend untersucht, einschließlich seiner Rolle auf das Immunsystem. Derzeit fehlen jedoch Studien, die sowohl 25(OH)Vitamin D als auch 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D in Zusammenhang mit seriösen Infekt komplikationen und Nierentransplantationsempfängerinnen und Nierentransplantationsempfängern untersuchen.

Somit war das Ziel dieser Studie eine retrospektive Bewertung des Vitamin-D-Status und der Anfälligkeit gegenüber Krankheitserregern bei NTX-Patientinnen und NTX-Patienten sowie einen möglichen Effekt von Vitamin D an den seriösen Infekt komplikationen (inklusive der stationären Aufnahmen wegen Infekt komplikationen und infekt-assoziiertem Tod) und der Gesamtmortalität zu finden. In dieser Diplomarbeit beschäftigten wir uns mit folgenden Kernfragen:

- Q1: Welchen Einfluss hat 25(OH)Vitamin D auf die infektiösen Komplikationen nach Nierentransplantation?
- Q2: Assoziation zwischen 25(OH)Vitamin D und den Infekt-bedingten Krankenhausaufenthalten?
- Q3: Assoziation zwischen Vitamin D und der gesamt- und Infekt-assoziierten Mortalität bei Patientinnen und Patienten nach der Nierentransplantation?

## 2.2 Studiendesign

In der von uns durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, welche im Zeitraum zwischen 2005 und 2015 durchgeführt wurde. Alle Daten wurden mittels Studiencode pseudoanonymisiert. Aufgrund des Studiendesigns wurde keine Einwilligung der Patientinnen und Patienten benötigt. Ein Ethikantrag wurde vorab von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz begutachtet und bewilligt: Ethikantragsnummer: 31-226 ex 18/19.

## 2.3 Studienablauf

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden gemäß 25(OH)Vitamin D-Spiegel in 3 Gruppen eingeteilt. (Tabelle 10) Aufgrund der unterschiedlichen Ansichten hinsichtlich eines ausreichenden Vitamin D-Spiegels wurden die Patientinnen und Patienten sowohl nach den Endocrine-Society- als auch nach den KDIGO-Leitlinien zur Beurteilung des Vitamin D Spiegels bewertet. Die erste Einteilung erfolgte Anhand der Endocrine-Society-Leitlinien. Die Patientinnen und Patienten wurden Anhand dieser Kriterien als normal ( $>30$  ng/ml), als insuffizient (20-29 ng/ml) oder als defizient ( $<20$  ng/ml) charakterisiert. Die zweite Einteilung erfolgte Anhand der KDIGO-Kriterien ebenfalls in normal ( $>30$  ng/ml), insuffizient (15-30 ng/ml) sowie in defizient ( $<15$  ng/ml).(1)(14) Aufgrund der besseren Übersicht und Interpretation wurden die Patientinnen und Patienten in zwei Gruppen als suffizient ( $>30$  ng/ml) und insuffizient ( $\leq 30$  ng/ml) zur Untersuchung der stationären Aufnahmen und Mortalitätsdaten eingeteilt.

Auch die Patientinnen und Patienten mit einem vorhandenen  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D-Spiegel ( $n=144$ ) wurden in 3 Gruppen unter Verwendung einer tertialen Einteilung aufgrund der vorhandenen Daten eingeteilt:

- Q1: 0 – 39 pg/dL
- Q2: 41 – 81 pg/dL
- Q3: 82 – 230 pg/dL

Einteilung Endocrine Society & KDIGO	
Endocrine Society:	KDIGO:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 30</math> ng/ml: Vitamin D Sufficiency</li> <li>• 20-29 ng/ml: Vitamin D Insufficiency</li> <li>• <math>&lt; 20</math> ng/ml: Vitamin D Deficiency</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 30</math> ng/ml: Vitamin D Sufficiency</li> <li>• 15-30 ng/ml: Vitamin D Insufficiency</li> <li>• <math>&lt; 15</math> ng/ml: Vitamin D Deficiency</li> </ul>

**Table 10:** Einteilung Endocrine Society & KDIGO (14)(1)

### 2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Patientinnen und Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie bei der Transplantation  $\geq 18$  Jahre alt waren. Die Patientinnen und Patienten, die mehrere Transplantationen hatten, wurden aufgrund des letzten Transplantationsdatums eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei einem Transplantationsalter  $< 18$  Jahren sowie bei fehlenden 25(OH)Vitamin D-Messungen innerhalb von 3 Monaten nach der Transplantation.

### 2.3.2 Datensammlung und Variablen

Die Patientenlisten wurden von der klinischen Abteilung für Nephrologie zur Verfügung gestellt und in weiterer Folge von uns in ein digitales Microsoft-Excel-Dokument (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) übertragen. Die elektronischen Daten wurden über das Krankenhausinformationssystem OpenMedocs (SAP SE, Walldorf, Deutschland), den Dialyse-Manager (iSYMED) und über die ÖDTR erfasst. Die Sterbedaten stammen aus dem österreichischen Dialyse- und Transplantationsregister (ÖDTR) und der Versicherungsträger.

*Variablen:* Folgende demographische und klinische Merkmale wurden in die Analyse einbezogen:

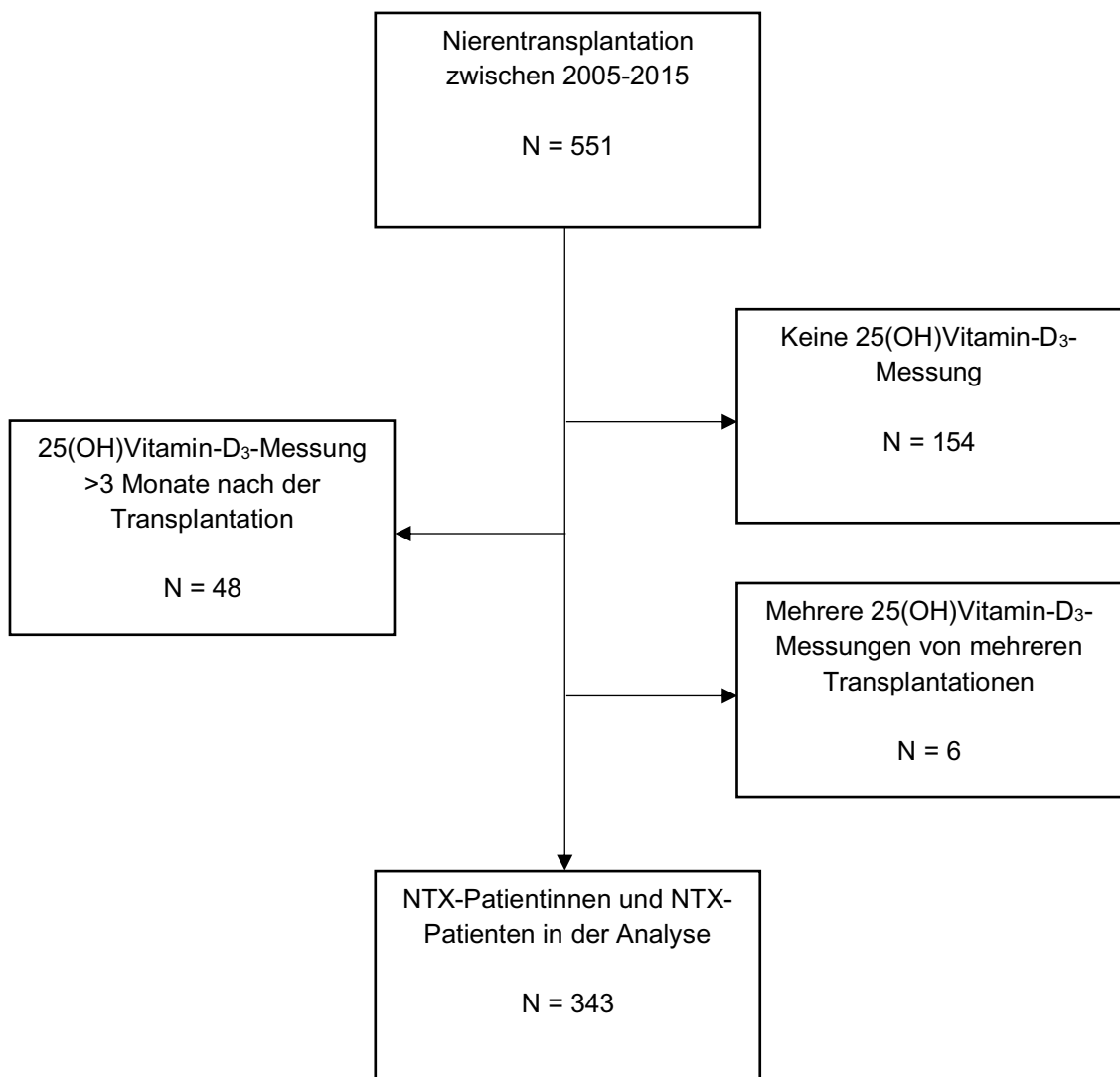
- Alter (zum Zeitpunkt der Transplantation), Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI) und Rauchanamnese, Größe, Gewicht, zugrunde liegende Nierenerkrankung, Dauer der Nierenersatztherapie.
- Transplantationsdaten: Grunderkrankung, Wartezeit, Dialysedauer, präemptive Ntx, RRTT Typ, Lebendspende, vorausgehende Ntx
- Komorbiditäten (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie)
- Infektionsbedingte Daten: Infektionsgeschichte, Infektionsart, Art des Erregers, stationäre Aufnahme aufgrund einer Infektion
- Laborparameter: Folgende Parameter wurden zum Zeitpunkt der Vitamin-D-Messung erhoben: Parathormon, Magnesium, Calcium (frei und gesamt), Phosphat, Bicarbonat, Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff, GFR, Albumin
- Mortalitätsdaten (inklusive infekt-assoziiertes Mortalität)

### **2.3.3 Statistische Analyse**

Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Für parametrische Daten wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen und für nicht parametrische Daten wurden der Median und Interquartilsabstand (IQR) berechnet. Kategorische Variablen wurden anhand von Anzahl und Prozent dargestellt. Die Korrelationen zwischen biologischen Messungen wurden unter Verwendung von Pearson®- oder Spearman®-Korrelationskoeffizienten bewertet. Kategoriale Variablen, falls nötig, wurden mit dem Chi-Quadrat( $\chi^2$ )-Test verglichen. Univariate Gruppenvergleiche für kontinuierliche Variablen wurden durch einen ungepaarten Student-t-Test für normalverteilte Daten oder mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Daten durchgeführt. Multivariate Gruppenvergleiche für kontinuierliche Variablen wurden entweder mit dem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, gefolgt von Dunns mehrfachen Vergleichstests oder mit dem ANOVA-Test, gefolgt von Tukeys mehrfachem Vergleichstest. Die stationäre Aufnahme und Mortalitätsdaten wurden mittels Kaplan-Meier Analyse untersucht. Alle Analysen wurden mit der Software GraphPad 8.1 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) durchgeführt. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde für alle Analysen als statistisch signifikant angesehen.

### 3 Ergebnisse

In der Zeitperiode von 2005 bis 2015 gab es 551 Patientinnen und Patienten, die ein Nierentransplantat erhielten (*siehe Study Flow-Chart Abbildung 11*). Von diesen 551 Patientinnen und Patienten mussten 154 wegen mangelnder Daten einer 25(OH)Vitamin D-Messung ausgeschlossen werden. Weitere 48 Patientinnen und Patienten, die keine 25(OH)Vitamin D-Messung innerhalb von 3 Monaten nach der Nierentransplantation aufwiesen, mussten ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen werden. Sechs Patientinnen und Patienten mussten wegen mehrerer Messungen von mehreren Transplantationen ausgeschlossen werden. Daher wurden 343 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen.

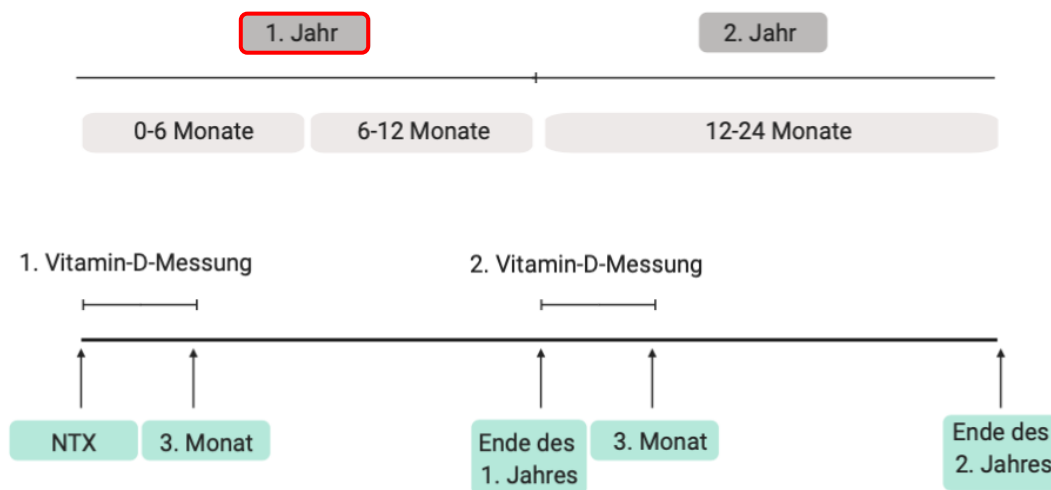


**Abbildung 11:** Study Flow-Chart

### 3.1 Definitionen und primäre Endpunkte

Die klinischen Ergebnisse schlossen ein positives PCR (CMV, Polyoma, HSV, EBV, Influenza, HHV, VZV, HCV, HBV), eine positive Harnkultur von  $\geq 10^5$  (inkl. Bakterien und Pilzinfektionen), eine positive Blutkultur (Bakteriämie), sowie eine stationäre Aufnahme aufgrund einer Infektion ein. Eine Infektion vor der Vitamin D-Messung wurde ausgeschlossen. Die Vitamin D-Messungen fanden jeweils in den ersten drei Monaten nach Ntx statt. (Abbildung 12).

Die primär zusammengesetzten Endpunkte waren ein Vergleich der Häufigkeit von Infektionen innerhalb eines Jahres nach der Nierentransplantation zwischen den Vitamin D-Gruppen und den schweren Infektionen, definiert als ein Krankenhausaufenthalt aufgrund eines Infektes sowie ein Infekt-assoziiertes Tod.



**Abbildung 12:** Vitamin-D-Messzeitpunkte

### 3.2 Baseline Charakteristika

Tabelle 11 zeigt die Datenausgangslage der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Von den 343 Patientinnen und Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren laut der Endocrine Society-Einteilung die meisten Patientinnen und Patienten Vitamin D-defizient (N=135) und laut der KDIGO-Einteilung Vitamin D-insuffizient (N=164). Neunundsechzig Prozent der Patientinnen und Patienten waren Männer, der mediane BMI betrug 25.1% und 45% der Patientinnen und Patienten waren Raucher. Fast alle Patientinnen und Patienten (95%) litten unter einem arteriellen Hypertonus und jeweils 52% und 14% hatten eine Dyslipidämie oder litten an einem Diabetes Mellitus.

Verglichen mit den normalen und insuffizienten Gruppen (Endocrine Society und KDIGO), wo das durchschnittliche Alter 53 Jahre betrug, waren die Patientinnen und Patienten in den Vitamin D-defizienten Gruppen (Endocrine Society und KDIGO) im Durchschnitt 48 Jahre alt ( $p=0,01$  bzw.  $<0,01$ ). Alter, Geschlecht, BMI, Rauchanamnese, Anteil der Komorbiditäten, Zahl der präemptiven NTX, Zahl der Lebendspende, Dialysezeit, sowie Anzahl der Patientinnen und Patienten mit 25(OH)Vitamin D-Supplementation waren ähnlich zwischen den Gruppen.

In Tabelle 13 sind alle renalen Grunderkrankungen der Patientinnen und Patienten aufgelistet. Die häufigste renale Grunderkrankung war die Glomerulonephritis mit 43 Personen (12.5%), gefolgt von der dominant vererbten polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) mit 31 Personen (9.03%). Auf Platz 3 mit rund 22 Personen (6.41%) präsentiert sich der Diabetes mellitus Typ 2. Von 21 Personen (6.21%) konnten keine Angaben hinsichtlich ihrer renalen Grunderkrankung erhoben werden.

**Demografische und klinische Charakteristik der Studienpopulation – Gesamt und Einteilung lt. Endocrine Society und KDIGO**

	Endocrine Society					KDIGO		
	G N=343	N N=95	I N=113	D N=135	p- Wert	I N=164	D N=84	p- Wert
Alter zum Zeitpunkt der Transplantation	52 (41-62)	53 (42-61)	53 (44-66)	48 (38-60)	<b>0.01</b>	53 (42-65)	47 (36-56)	<b>&lt;0.01</b>
Männlich	239 (69%)	70 (74%)	77 (68%)	92 (68%)	-	112 (84%)	57 (68%)	-
BMI	25.1 (22.2-28.1)	25.6 (22.6-28.4)	25.1 (22.4-27.6)	24.6 (21.7-28.5)	0.71	25.1 (22.5-27.9)	24.4 (21.6-28.3)	0.51
Raucher	156 (45%)	44 (46%)	48 (42%)	64 (47%)	-	74 (45%)	38 (45%)	-
Renale Grunderkrankung	(siehe Tabelle 12)				-			-
Ko-morbiditäten								
Diabetes	49 (14%)	12 (13%)	16 (14%)	21 (16%)		25 (15%)	12 (14%)	
Arterielle Hypertonie	327 (95%)	90 (95%)	108 (96%)	129 (96%)	-	153 (93%)	84 (100%)	-
Dyslipidämie	179 (52%)	53 (56%)	65 (58%)	61 (45%)		89 (55%)	37 (44%)	
Präemptive NTX	21 (6%)	5 (5%)	9 (8%)	7 (5%)	-	14 (9%)	2 (2%)	-
Lebendspende	42 (12%)	14 (15%)	14 (12%)	14 (10%)	-	22 (13%)	6 (7%)	-

Zeit der Dialyse vor der Transplantation	39 (21-68)	39 (22-68)	36 (18-65)	38 (21-75)	0.85	36 (18-65)	42 (21-81)	0.37
Sommerperiode zum Zeitpunkt der Vitamin D Messung	96 (28%)	21 (22%)	31 (27%)	35 (26%)	-	48 (29%)	18 (21%)	-
25(OH)Vitamin in D <sub>3</sub> -Supplementation	98 (29%)	30 (32%)	36 (32%)	41 (30%)	-	57 (35%)	20 (24%)	-

G = Gesamtkollektiv, N = Normal, I = Insuffizient, D = Defizient

\*Kontinuierliche Variablen ausgedrückt als Mittelwert +/- SD oder wenn nicht normal verteilt als Median (25. bis 75. Perzentile). Kategoriale Variablen = n (%)

\*Multivariate Gruppenvergleiche für kontinuierliche Variablen wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, gefolgt von Dunns mehrfachen Vergleichstest.

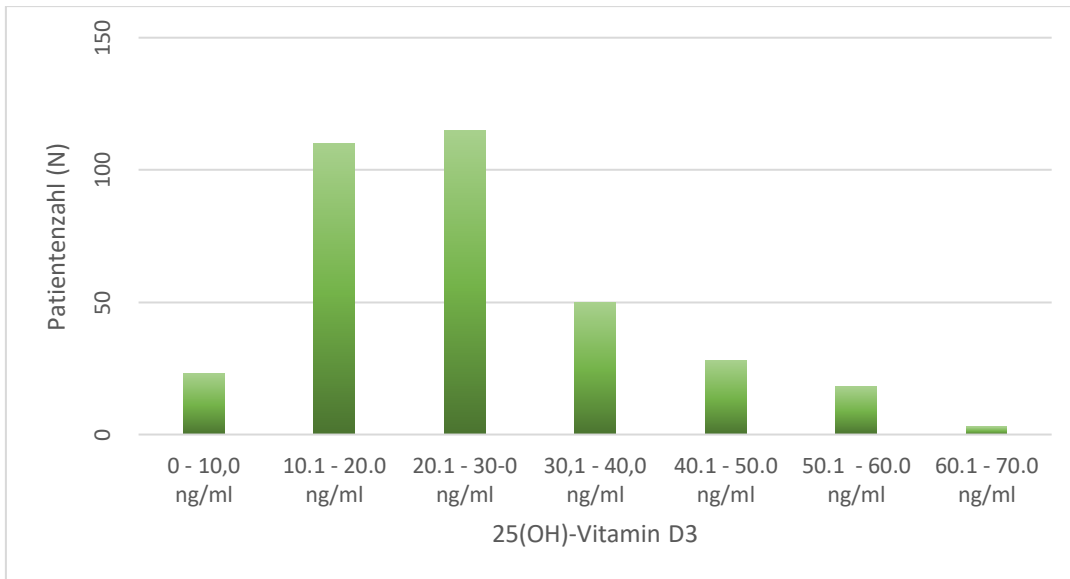
**Tabelle 11:** Demografische und klinische Charakteristik der Datenausgangswerte – Gesamt und Einteilung lt. Endocrine Society und KDIGO

### 3.3 Laborparameter

Der median 25(OH)Vitamin D-Spiegel betrug beim Gesamtkollektiv (N=343) 23.5 ng/ml (*siehe Tabelle 12*). Insgesamt konnten 95 Personen einen ausreichenden 25(OH)Vitamin D-Spiegel aufweisen (median 38.8 ng/ml). Laut der Endocrine Society-Einteilung fand man bei 113 Personen einen insuffizienten 25(OH)Vitamin D-Spiegel (median 25.2 ng/ml) sowie bei 135 Personen einen defizienten 25(OH)Vitamin D-Spiegel (median 13.9 ng/ml). Die KDIGO-Einteilung ergab bei 164 Personen einen 25(OH)Vitamin D-Spiegel im insuffizienten Bereich (median 23.0 ng/ml) sowie bei 84 Personen einen defizienten 25(OH)Vitamin D-Spiegel (median 11.25 ng/ml). Rund 29% (98 Personen) des Gesamtkollektivs befand sich zum Messzeitpunkt unter einer Vitamin D-Supplementation. Von diesen 98 Personen konnten 30 (32%) einen ausreichenden 25(OH)Vitamin D-Spiegel nachweisen. Die restlichen Personen wiesen einen Insuffizienten bis Defizienten 25(OH)Vitamin D-Spiegel auf (*siehe Tabelle 11*).

In Abbildung 13 wird ersichtlich, dass die Mehrzahl der Personen einen 25(OH)Vitamin D-Spiegel in einem Bereich von 10.1 – 30.0 ng/ml aufwiesen. Weniger als 25 Personen zeigten einen 25(OH)Vitamin D-Spiegel unter 10 ng/ml. Die höchste Anzahl an Personen konnten wir bei einem 25(OH)Vitamin D-Spiegel von 20.1 – 30.0 ng/ml verzeichnen. Nur ungefähr 50 Personen konnten Vitamin D-Spiegel aufweisen, die sich in einem Bereich zwischen 30.1 und 40.0 ng/ml befanden.

Der median 1,25(OH)Vitamin D-Spiegel betrug beim Gesamtkollektiv (N=144) 63.5 pg/dL (*Tabelle 11*). Ein erhöhter PTH-Spiegel wurde in defizienten Gruppen gefunden, was auf den Vitamin D-Mangel zurückzuführen ist. Auffällig war eine niedrige GFR von 42.05 ml/min bei insuffizienten Patientinnen und Patienten (N=113) in der Endocrine Society Gruppe, die in den anderen Gruppen im Durchschnitt 46.66 ml/min betrug.  $\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff und Albumin waren in allen Gruppen annähernd gleich. Alle Labordaten wurden in Tabelle 11 zusammengefasst.



**Abbildung 13:** Patientenzahl hinsichtlich Vitamin-D-Spiegel-Gruppen

**Laborwerte zum Zeitpunkt der Vitamin D Messung - Gesamt und Einteilung lt. Endocrine Society und KDIGO**

	Endocrine Society					KDIGO		
	G	N	I	D	p-Wert	I	D	p-Wert
25(OH)Vitamin D3 (ng/ml)	N=343 23.5 (15.20-31.10)	N=95 38.8 (33.8-46.8)	N=113 25.2 (22.85-27.55)	N=135 13.9 (10.8-16.7)	<b>&lt;0.01</b>	N=164 23.0 (19.1-26.9)	N=84 11.25 (9.7-13.8)	<b>&lt;0.01</b>
1,25(OH) <sub>2</sub> Vitamin D3	63.5 (31.0-97.5)	71.0 (29.5-117.5)	68.5 (43.25-106.3)	51.0 (26.5-76.5)	<b>0.02</b>	61.0 (39.0-92.0)	47.0 (18.8-87.0)	0.26
PTH (pg/ml)	153.6 (104.3-232.4)	133.5 (88.4-212.3)	149.3 (105.7-210.6)	162.5 (113.4-271.4)	<b>0.02</b>	151.9 (106.1-225.5)	175.5 (117.9-302.8)	<b>0.02</b>
Mg <sup>+</sup> (mmol/L)	0.67 (0.61-0.75)	0.66 (0.59-0.70)	0.67 (0.61-0.75)	0.69 (0.63-0.78)	<b>&lt;0.01</b>	0.67 (0.62-0.75)	0.70 (0.64-0.79)	<b>&lt;0.01</b>
Ca <sup>2+</sup> frei (mmol/L)	1.28 (1.22-1.35)	1.30 (1.26-1.35)	1.26 (1.22-1.33)	1.26 (1.22-1.36)	<b>0.04</b>	1.26 (1.21-1.33)	1.27 (1.22-1.36)	<b>0.02</b>
Ca <sup>2+</sup> gesamt (mmol/L)	2.40 (2.26-2.54)	2.46 (1.33-2.57)	2.36 (2.25-2.52)	2.37 (2.24-2.51)	<b>&lt;0.01</b>	2.35 (2.22-2.50)	2.41 (2.24-2.58)	<b>&lt;0.01</b>
PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (mg/dL)	2.36 (1.86-2.86)	2.30 (1.71-2.85)	2.40 (1.99-2.93)	2.31 (1.83-2.84)	0.62	2.26 (1.86-2.85)	2.48 (1.98-3.26)	0.23
HCO <sub>3</sub> <sup>+</sup> (mmol/L)	1.86±1.19	1.74±1.03	22.15±3.51	22.04±3.10	0.95	22.06±3.44	22.13±2.99	0.97
Kreatinin (mg/dL)	1.56 (1.28-1.93)	1.55 (1.30-1.86)	1.64 (1.32-2.10)	1.51 (1.22-1.91)	0.16	1.63 (1.32-2.09)	1.47 (1.19-1.90)	0.08
Harnsäure (mg/dL)	6.0	6.45	5.95	5.80	0.53	6.00	5.80	0.54

	(4.9-7.4)	(7.80-7.50)	(5.13-7.38)	(4.90-7.28)		(5.00-7.40)	(4.80-7.20)	
Harnstoff (mg/dL)	54.0	53.0	55.0	54.0	0.70	54.0	54.5	0.71
	(42.0-73.0)	(42.0-72.0)	(42.5-72.75)	(41.0-75.0)		(42.0-73.0)	(40.3-73.8)	
GFR (ml/min)	44.91	45.75	42.05	47.18	0.07	43.16	49.88	0.04
	(34.30-57.99)	(36.04-56.96)	(31.11-55.95)	(34.17-63.80)		(31.68-56.00)	(33.94-67.42)	
Albumin (g/dL)	4.2	4.2	4.3	4.1	0.16	4.3	4.1	0.58
	(3.9-4.5)	(3.8-4.7)	(4.0-4.5)	(3.8-4.4)		(3.9-4.5)	(3.8-4.4)	

G = Gesamtkollektiv, N = Normal, I = Insuffizient, D = Defizient

\*Kontinuierliche Variablen ausgedrückt als Mittelwert +/- SD oder wenn nicht normal verteilt als Median (25. bis 75. Perzentile). Kategoriale Variablen = n (%)

\*Multivariate Gruppenvergleiche für kontinuierliche Variablen wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, gefolgt von Dunns mehrfachen Vergleichstest.

**Tabelle 12:** Laborwerte zum Zeitpunkt der Vitamin D Messung - Gesamt und Einteilung lt. Endocrine Society und KDIGO

renale Grunderkrankungen	
Keine Angaben 21 [6.12%]	Familiäre Nephropathie - Typ nicht spezifiziert 1 [0.29%]
GN 43 [12.5%]	Familiäre Nephritis mit Schwerhörigkeit (Alport-Syndrom) 6 [1.74%]
Nephrotisches Syndrom 3 [0.87%]	Andere hereditäre Nephropathie (bitte spezifizieren) 1 [0.29%]
IgA-Nephropathie 19 [5.53%]	Kongenitale Nierendysplasie mit oder ohne Missbildung der ableitenden Harnwege 3 [0.87%]
Membranoproliferative GN-Typ II 5 [1.45%]	Vaskuläre Nephropathie - Typ nicht spezifiziert 19 [5.53%]

Membranöse Nephropathie 3 [0.87%]	Vaskuläre Nephropathie bei mal Hypertonie 8 [2.33%]
Membranoproliferative GN - Typ I 2 [0.58%]	Vaskuläre Nephropathie bei Hypertonie 18 [5.24%]
Rapid progressive GN ohne systemische Krankheit 8 [2.33%]	Vaskuläre Nephropathie bei Polyarteriitis 1 [0.29%]
Fokal-segmentale Sklerose bei Erwachsenen mit nephrotSy 12 [3.49%]	Wegener`sche Granulomatose 6 [1.74%]
Glomerulonephritis histologisch untersucht (spezifizieren) 14 [4.08%]	Vaskuläre Nephropathie – klassifiziert 2 [0.58%]
cIN, Pyelonephritis/Interstitielle Nephritis - Ursache unbekannt 10 [2.91%]	Diabetes mellitus Typ-1 6 [1.74%]
Pyelonephritis/Interstitielle Nephritis bei neurogener Blasé 1 [0.29%]	Diabetes mellitus Typ-2 22 [6.41%]
Pyelonephritis/Interstitielle Nephritis durch kongenitale obstructive Uropathie mit oder ohne vesiko-ureteralem Reflux 8 [2.33%]	Amyloidose 2 [0.58%]
Pyelonephritis/Interstitielle Nephritis durch vesiko-ureteralen Reflux ohne Obstruktion 13 [3.79%]	Lupus erythematodes 7 [2.04%]
Pyelonephritis/ Interstitielle Nephritis bei Urolithiasis 1 [0.29%]	Purpura Schönlein-Henoch 2 [0.58%]
Pyelonephritis/Interstitielle Nephritis auf Grund anderer Ursachen (bitte spezifizieren) 2 [0.58%]	Goodpasture-Syndrom 4 [1.16%]
Tubulointerstitielle Nephritis (nicht Pyelonephritis) 2 [0.58%]	Systemische Sklerose (Sklerodermie) 1 [0.29%]
Analgetika – Nephropathie 4 [1.16%]	HUS (inkl Moschkowitz-Syndrom) 2 [0.58%]

Durch Cicloporin A ausgelöste Nephropathie 1 [0.29%]	Sonstige Systemerkrankung (bitte spezifizieren) 1 [0.29%]
Zystische Nierenerkrankungen - (Typ nicht spezifiziert) 12 [3.49%]	Gicht 1 [0.29%]
Zystennieren-Erwachsenenform (dominante Vererbung) 31 [9.03%]	Nephrocalcinose und durch Calcium bedingte Nephropathie 2 [0.58%]
Zystennieren-infantile Form (rezessive Vererbung) 2 [0.58%]	Nierentumor 1 [0.29%]
Medulläre zystische Nierenerkrankung einschliesslich Nephronophthise 1 [0.9%]	Nierenverlust durch Trauma oder Operation 4 [1.16%]
	Andere, nicht angeführte Nierenerkrankung 4 [1.16%]

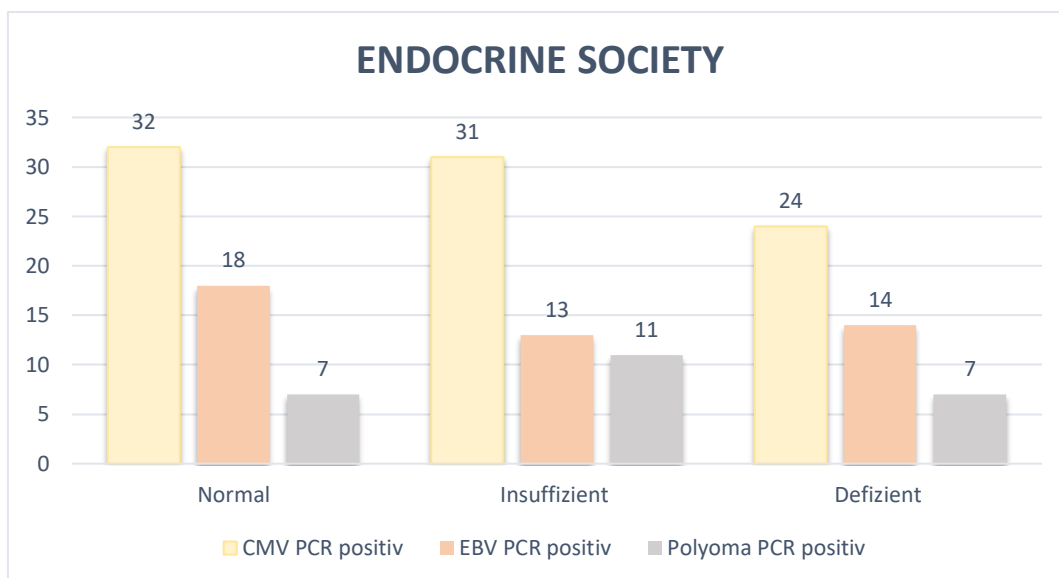
\* Kodierung renale Grunderkrankungen: lt. Österreichischen Dialyse- und Transplantationsregister (ÖDTR)

**Tabelle 13:** renale Grunderkrankungen

### 3.4 25(OH)Vitamin D und Infektionshäufigkeit (Einteilung nach Endocrine Society- und KDIGO-Leitlinien)

#### 3.4.1 Endocrine Society

Wie schon erwähnt wird laut Endocrine Society ein Vitamin D-Spiegel < 20 ng/ml als defizient, ein Wert zwischen 20 und 29 ng/ml als insuffizient, sowie ein Wert  $\geq$  30 ng/ml als suffizient angesehen. Aus diesem Grund wurde die Anzahl an Infektionen in den unterschiedlichen Gruppen angeschaut und miteinander verglichen (*Abbildung 14*). In der Gruppe mit einem normalen (suffizienten) Vitamin D-Spiegel  $\geq$  30 ng/ml befanden sich 95 Personen. Von diesen 95 Personen wiesen 31 (32%) eine CMV-Infektion auf, 17 (18%) eine EBV-Infektion, sowie 7 (7%) eine Polyoma-Infektion. In der Gruppe mit einem insuffizienten, das heißt einem Vitamin D-Spiegel zwischen 20 und 29 ng/ml befanden sich 113 Personen, von denen 35 Personen (31%) eine CMV-Infektion, 15 (13%) eine EBV-Infektion und 12 (11%) eine Polyoma-Infektion hatten. In der defizienten Gruppe mit einem Vitamin D-Spiegel <20 ng/ml befanden sich 135 Personen. Von diesen 135 Personen erlitten 32 (24%) eine CMV-Infektion, 19 (14%) eine EBV-Infektion, sowie 9 (7%) eine Polyoma-Infektion.



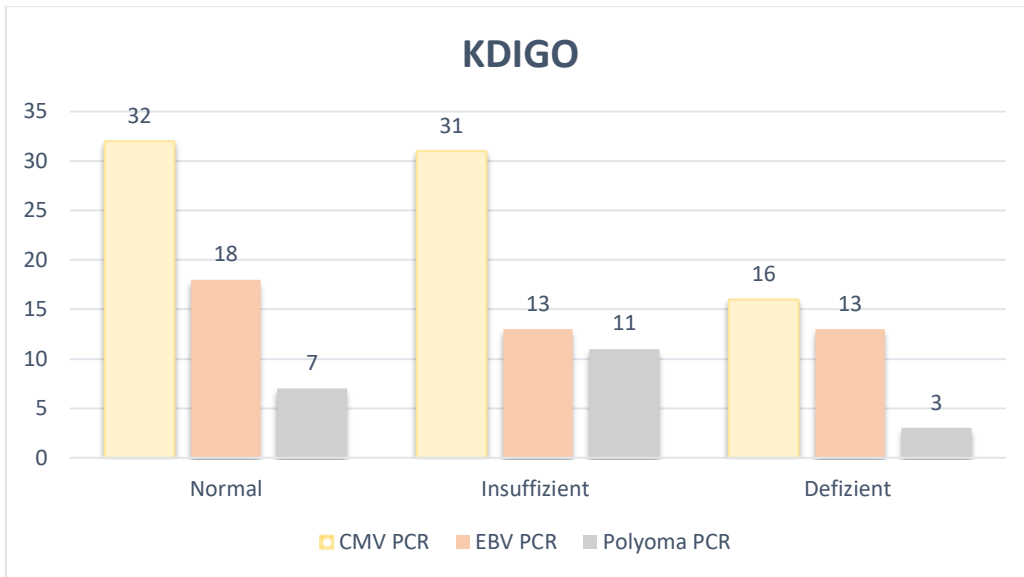
**Abbildung 14:** Vergleich der Infektionshäufigkeit (CMV, EBV, Polyoma) in den verschiedenen Vitamin D-Gruppen laut der Endocrine Society

### 3.4.2 KDIGO

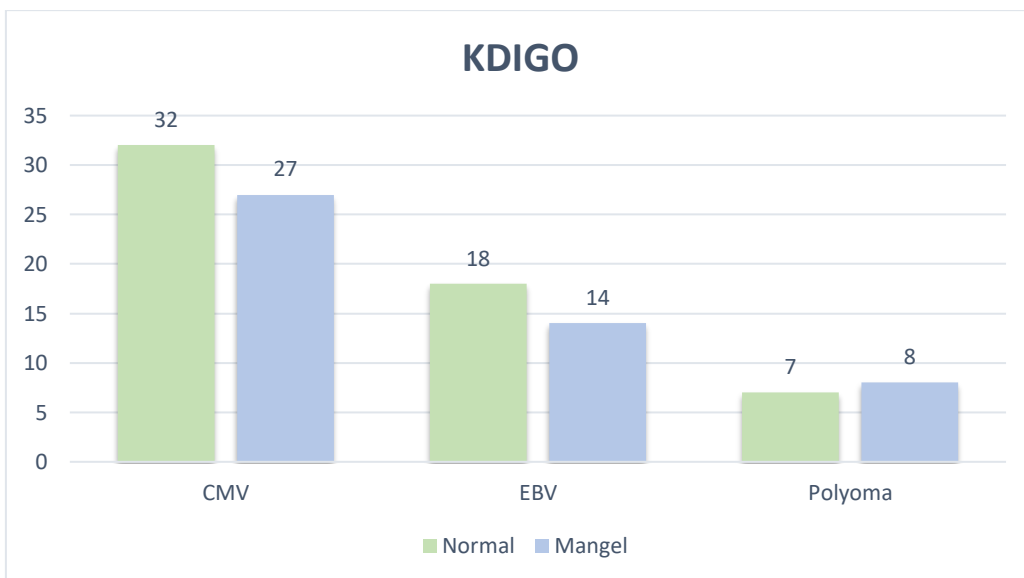
Laut der KDIGO-Leitlinien wird ein suffizienter Vitamin D-Spiegel ab einem Wert  $\geq 30$  ng/ml angesehen. Bei Werten zwischen 15 und 30 ng/ml spricht man von einem insuffizienten, ab Werten  $< 15$  ng/ml von einem defizienten Vitamin D-Spiegel. In der Gruppe mit normalen (suffizienten) Vitamin D-Spiegeln ( $\geq 30$  ng/ml) befanden sich 95 Personen (*Abbildung 15*). Von diesen 95 Personen erlitten 31 Personen (32%) eine CMV-Infektion, 17 (18%) eine EBV-Infektion, sowie 7 (7%) eine Polyoma-Infektion. In der Gruppe mit insuffizienten (15-30 ng/ml) Vitamin D-Spiegeln befanden sich 164 Personen, von denen hatten 51 (31%) eine CMV-Infektion, 21 Personen (33%) eine EBV-Infektion, sowie 18 Personen (11%) eine Polyoma-Infektion. In der Vitamin D-Defizienten Gruppe ( $< 15$  ng/ml) befanden sich 84 Personen. Von diesen 84 Personen hatten 16 Personen (19%) eine CMV-Infektion, 13 Personen (15%) eine EBV-Infektion, sowie 3 Personen (4%) eine Polyoma-Infektion.

In *Abbildung 16* wurde die Gruppe (95 Personen) mit suffizientem Vitamin D-Spiegel ( $\geq 30$  ng/ml) mit der Gruppe mit mangelnden Vitamin D-Spiegeln (insuffizient 15-30 ng/ml, defizient  $< 15$  ng/ml) (248 Personen) in Hinsicht auf die Infektionshäufigkeit miteinander verglichen. Wie schon erwähnt erlitten 31 Personen (32%) eine CMV-Infektion. Von den Personen mit mangelnden Vitamin D-Spiegeln erlitten 67 (27%) eine CMV-Infektion. Siebzehn Personen (18%) aus der Gruppe mit normalen Vitamin D-Spiegeln, sowie 34 Personen (14%) aus der Gruppe mit mangelnden Vitamin D-Spiegeln konnten eine EBV-Infektion nachweisen. Eine Polyoma-Infektion hatten 7 Personen (7%) aus der Gruppe mit normalen Vitamin D-Spiegeln, sowie 21 Personen (8%) aus der Gruppe mit mangelnden Vitamin D-Spiegeln.

Im Unterschied zur Endocrine Society sieht man hier bei der KDIGO tendenziell weniger Infektionen in der Gruppe mit einem mangelnden Vitamin D-Spiegel, dies ergab aber statistisch keinen signifikanten Unterschied.



**Abbildung 15:** Vergleich der Infektionen (CMV, EBV, Polyoma) laut KDIGO-Einteilung



**Abbildung 16:** Häufigkeitsvergleich von Infektionen laut KDIGO-Einteilung

### 3.5 25(OH)Vitamin D und Infektionen in den unterschiedlichen Zeitspannen

Infektionen treten nach Organtransplantation laut Fishman et al. im Allgemeinen in einem vorhersehbaren Muster auf. Opportunistische Infektionen fehlen im Allgemeinen im ersten Monat nach der Ntx, da die volle Wirkung der Immunsuppressiva noch nicht vorhanden ist.(44)

In der unten angeführten Tabelle (*Tabelle 14*) wurden die Infektionen in den unterschiedlichen Zeitspannen betrachtet.

Von den CMV-Infektionen, die innerhalb von 6 Monaten nach der Ntx stattgefunden haben, besaßen 25.2% der Patientinnen und Patienten einen defizienten 25(OH)D-Spiegel. Im Durchschnitt konnten 28.1% der Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 12 Monaten eine CMV-Infektion erlitten haben, einen defizienten 25(OH)D-Spiegel aufweisen. Der Median liegt bei diesen Patientinnen und Patienten bei ca. 18 ng/dL. Somit ist hier bereits eine Tendenz zur Signifikanz erkennbar, was uns ein p-Wert von 0.09 bestätigt.

Bei den EBV-Infektionen sind nur geringe Unterschiede in den Zeitspannen zu erkennen. Innerhalb der ersten 6 Monate konnte bei 24.4% der Patientinnen und Patienten, die eine EBV-Infektion erlitten haben, ein defizienter 25(OH)D-Spiegel festgestellt werden. Ca. 40.7% der Patientinnen und Patienten befanden sich in einem insuffizienten bis suffizienten Bereich. Ebenso konnte man innerhalb von 12 Monaten bei 25.9% der Patientinnen und Patienten einen defizienten 25(OH)D-Spiegel feststellen. Somit ist auch hier keine Signifikanz in den unterschiedlichen Zeitspannen erkennbar. Der p-Wert liegt hier bei 0.44.

Bei der Polyomavirusinfektion konnten wir innerhalb von 6 Monat bei 75% der Patientinnen und Patienten einen 25(OH)D-Spiegel >25 ng/dL feststellen. Es sind keine signifikant großen Unterschiede in den verschiedenen Zeitspannen erkennbar. Der p-Wert liegt bei 0.49.

Bei den Patientinnen und Patienten, die eine Harnwegsinfektion erlitten haben, konnte man in den ersten 6 Monaten bei 47.4% einen defizienten 25(OH)D-Spiegel

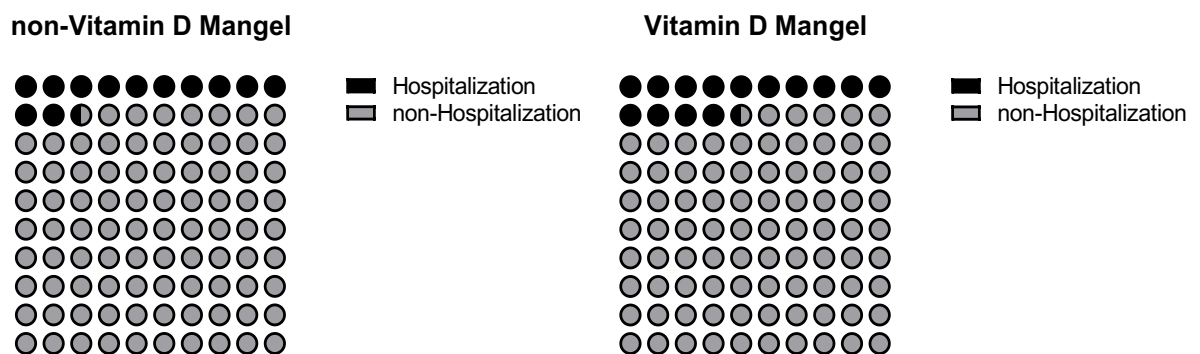
nachweisen. Wir konnten einen gering signifikanten Anstieg der HWI-Infektionen innerhalb der Insuffizienten-Gruppe feststellen.

	Monate	Vitamin D			
		Alle	Defizienz	Insuffizienz	Suffizienz
<b>CMV</b>	0-6	33.0%	25.2%	35.7 %	41.1%
		[27.8:38.3]	[17.8:32.6]	[26.8:44.6]	[31.6:60.5]
	0-12	36.5%	28.1%	39.3%	45.3%
		[31.3:41.8]	[21.5:36.3]	[30.4:49.1]	[35.8:55.8]
<b>EBV</b>	0-6	21.9%	24.4%	19.6%	21.1%
		[18.1:26.0]	[17.8:31.9]	[12.5:27.7]	[13.7:29.5]
	0-12	24.6%	25.9%	22.3%	25.3%
		[19.9:29.2]	[18.5:34.1]	[15.2:30.4]	[15.8:34.7]
<b>Polyoma</b>	0-6	6.4%	5.2%	8.0%	6.3%
		[4.1:9.1]	[1.5:9.6]	[3.6:13.4]	[2.1:11.6]
	0-12	8.2%	6.7%	10.7%	7.4%
		[5.3:11.1]	[3.0:11.1]	[4.5:16.9]	[2.1:13.7]
<b>HWI</b>	0-6	47.7%	47.4%	50.9%	44.2%
		[42.4:52.6]	[39.3:55.6]	[41.1:59.8]	[33.7:54.7]
	0-12	52.9%	52.6%	55.4%	50.5%
		[47.4:58.2]	[44.4:60.0]	[45.5:64.3]	[40.0:60.0]

**Table 14:** Infektionen in den unterschiedlichen Zeitspannen

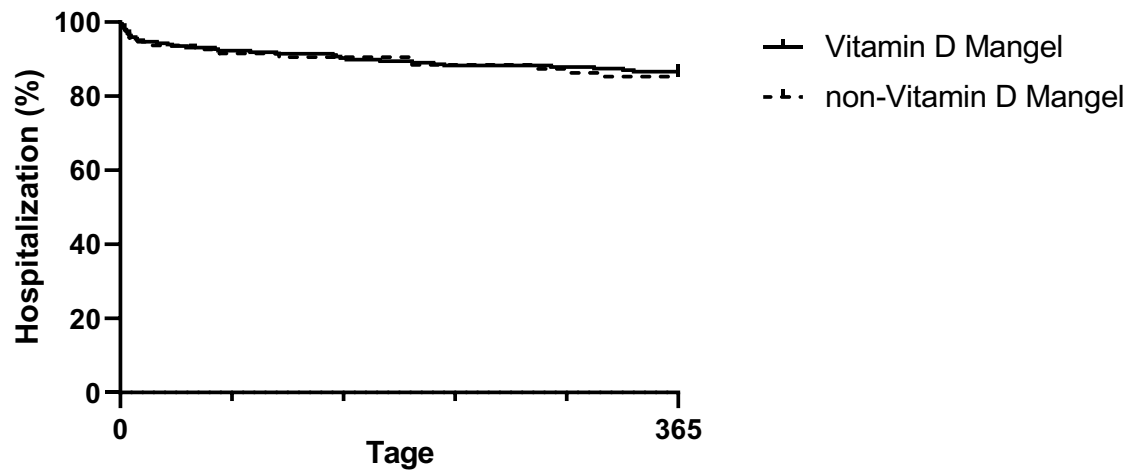
### 3.6 25(OH)Vitamin D und Infekt-assoziiertes Krankenhausaufenthalt

Insgesamt 48 Patientinnen und Patienten (13.99% des Gesamtkollektives) wurden wegen eines Infektes in den ersten 15 Monaten in ein Krankenhaus aufgenommen. Von diesen 48 Patientinnen und Patienten besaßen 36 Patientinnen und Patienten (14.5%) einen Vitamin D-Spiegel unter 30 ng/ml und 12 Patientinnen und Patienten (12.6%) einen Vitamin D-Spiegel >30 ng/ml (siehe Abbildung 17).



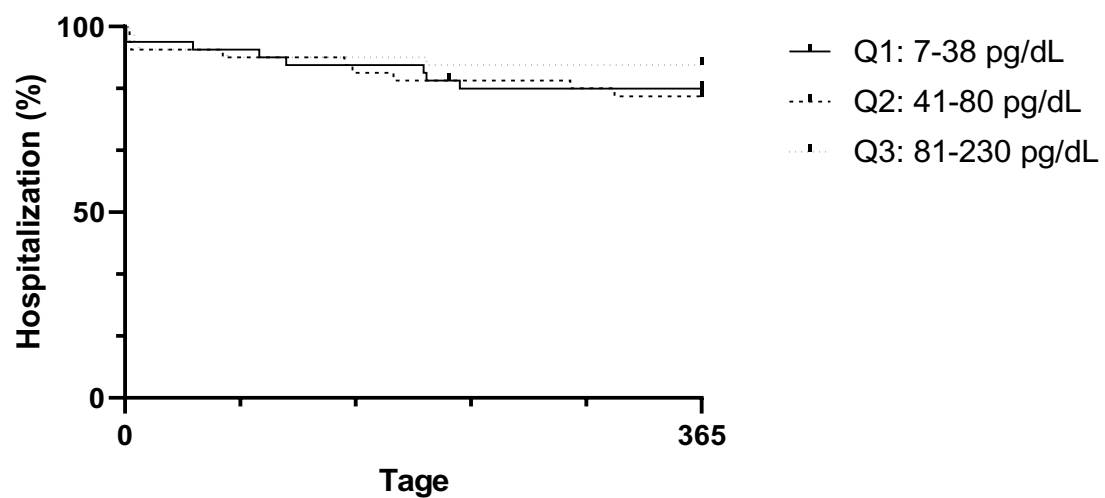
**Abbildung 17:** Anteil der hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit normalem und insuffizientem Vitamin D Spiegel in dem ersten Jahr nach der Nierentransplantation

Die Vitamin D-Mangel-Gruppe unterscheidet sich nicht signifikant von der Vitamin D-Suffizienten-Gruppe in Hinsicht auf einen Krankenhausaufenthalt innerhalb von 1 Jahr (HR: 0.9022; 95% CI: 0.4762-1.709,  $p > 0.5$ ). Somit ergibt sich für die Patientinnen und Patienten mit Vitamin D-Mangel kein höheres Risiko aufgrund einer Infektion in ein Krankenhaus eingewiesen zu werden. Die Abbildung 18 zeigt die Kaplan-Maier Kurve für die Häufigkeit eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund eines Infektes innerhalb von 365 Tagen (1 Jahr).



**Abbildung 18:** Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte wegen einer Infektion im ersten Jahr nach Nierentransplantation

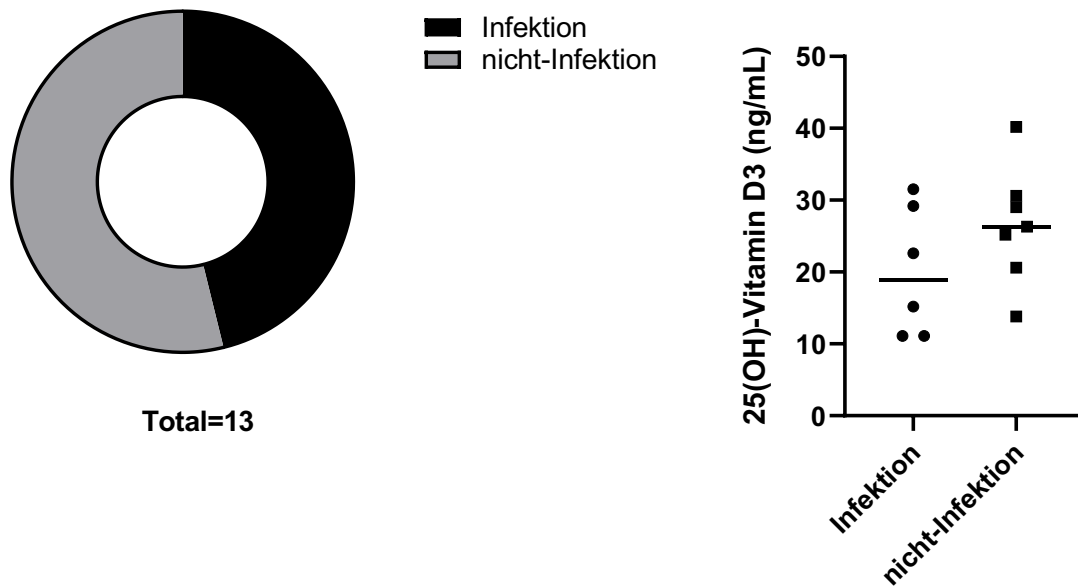
Die Patientinnen und Patienten wurden aufgrund ihres  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D-Spiegels in 3 Tertile eingeteilt (siehe *Abbildung 19*). Diese 3 Gruppen wurden aufgrund eines höheren Krankenhausaufenthaltsrisikos untereinander verglichen. Aufgrund unserer Daten ist kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D-Spiegeln und dem Risiko eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund einer Infektion innerhalb von 1 Jahr zu sehen (HR: 1.1630; 95%CI: 0.4777-2.833;  $p > 0.5$ ).



**Abbildung 19:**  $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D und Krankenhausaufenthalte im ersten Jahr nach der Nierentransplantation

### 3.7 Infektionen und Todesfälle

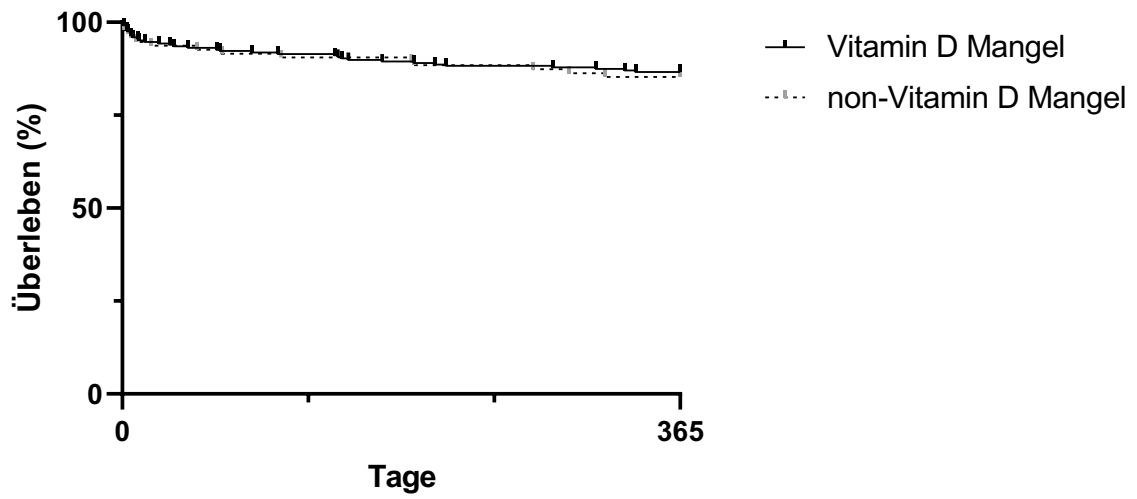
Insgesamt auszumachen waren 13 Todesfälle [3.79% des Gesamtkollektivs] in den ersten 15 Monaten. Von diesen 13 Todesfällen starben 46%, also 6 Personen [1.75% des Gesamtkollektivs] aufgrund eines Infektes. Die restlichen 7 Personen [54%] starben aufgrund anderer Komplikationen (*Abbildung 20, 21*).



**Abbildung 20:** Aufteilung des Anteils von infektiösen und nicht-infektiösen Todesfällen

**Abbildung 21:** Infekt vs. Non-Infekt und Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegel in diesen Gruppen

An der Kaplan-Maier-Kurve (*Abbildung 22*) ist die 1-Jahres Gesamtüberlebensrate zwischen Vitamin D-Mangel und Vitamin D-Suffizienten Patientinnen und Patienten zu sehen. Die Gesamtmortalität im ersten Jahr nach der Transplantation konnte nicht mit einem 25(OH)Vitamin D-Mangel in Verbindung gebracht werden (HR:1.27; 95%CI:0.38-4.28,  $p>0.5$ ).



**Abbildung 22:** Einjahres-Überlebensrate und 25(OH)Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegel im ersten Jahr nach der Nierentransplantation

## 4 Diskussion und Limitierung der Studie

Ziel dieser Studie war es, einen Zusammenhang zwischen 25(OH)Vitamin D und 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D und der Häufigkeit von Infektionen bei Nierentransplantationsempfängerinnen und Nierentransplantationsempfängern zu finden. In einer großen retrospektiven Kohorte konnten wir sowohl bei 25(OH)Vitamin D (n=343) als auch bei 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D (n=144) keinen Zusammenhang mit einer infektionsbedingten Krankenhauseinweisung, keinen Zusammenhang mit Infektionen im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation, sowie ebenfalls keinen Zusammenhang mit der Gesamtmortalität im ersten Jahr nach der Nierentransplantation finden. Unser primäres Ziel für die Evaluierung dieser Patientengruppe lag darin, einen potentiellen Zusammenhang dieser Variablen zu finden, um eine eventuell bestehende Kausalität mittels Supplementation behandeln zu können und damit das Outcome der Patientinnen und Patienten verbessern zu können.

Einige Studien, die größtenteils auf retrospektiven Daten basieren, schildern einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und der Häufigkeit an Infektionen.(49)(50) Viele dieser Studien berichten über einen ausgeprägten Vitamin D-Mangel bei Nierentransplantationsempfängerinnen und Nierentransplantationsempfängern. In einer dieser Studien, durchgeführt von Schreiber et al. wurde der 25(OH)Vitamin D-Spiegel bei 135 Nierentransplantationsempfängerinnen und Nierentransplantationsempfängern zur Zeit der Transplantation, sowie 6 Monate nach der Transplantation bestimmt. Ein ausgeprägter Vitamin D-Mangel wurde vor allem zum Messzeitpunkt der Nierentransplantation gefunden. Trotz ausreichender Supplementation nach 6 Monaten, lag der Vitamin D-Spiegel noch nicht im suffizienten Bereich (von durchschnittlich 12 ng/ml auf 16.5 ng/ml).(51)

Park et al, die bei 164 Nierentransplantationsempfängerinnen und Nierentransplantationsempfängern Untersuchungen bezüglich des Vitamin D-Spiegels durchgeführt hatten, fanden heraus, dass 135 dieser Personen an einem Vitamin D-Mangel litten. Es stellte sich heraus, dass diese Patientinnen und Patienten eine signifikant höhere Inzidenz an Harnwegsinfektionen sowie an bakteriellen Infektionen aufwiesen, als Patientinnen und Patienten ohne einen

Vitamin D-Mangel. Bezüglich der Häufigkeit von viralen Infektionen konnte in dieser Studie kein Zusammenhang mit einem niedrigen Vitamin D-Spiegel gemacht werden.(52) Laut den Ergebnissen unserer Studie, können wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel und der Häufigkeit von Harnwegsinfektionen feststellen, was in Verbindung mit der immunsuppressiven Therapie stehen könnte.

In einer retrospektiven Studie von Rech et al. wurden 89 Patientinnen und Patienten ein Jahr nach ihrer Ntx beobachtet. In dieser Studie konnte man einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel und der Häufigkeit an opportunistischen Virusinfektionen feststellen. In der Patientengruppe mit einem ausreichendem Vitamin D-Spiegel konnte man eine geringere Häufigkeit an opportunistischen Virusinfektionen wiederfinden, als in der Patientengruppe mit mangelhaften Vitamin D-Spiegeln. Diese Daten legen somit nahe, dass das Risiko für die Entwicklung opportunistischer Virusinfektionen durch einen ausreichenden 25(OH)Vitamin D-Spiegel vor der Ntx womöglich verringert werden kann.(50) Des Weiteren konnte in einer Studie, die sich vor allem auf CMV-Infektionen nach der Ntx fokussiert hatte, gezeigt werden, dass niedrige Vitamin D-Spiegel mit der Häufigkeit später auftretender CMV-Infektionen in Verbindung steht.(53) In unserer Studie konnten wir jedoch keinen ausreichenden Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin D-Spiegeln und der Häufigkeit von Virusinfektionen herstellen. Wir konnten sowohl die Häufigkeit von CMV-, EBV- als auch von Polyomainfektionen nicht mit niedrigen Vitamin D-Spiegeln in Verbindung bringen. Da jedoch noch weitere Studien nahe legen, dass ein ausreichender Vitamin D-Spiegel innerhalb des ersten Jahres, sowie auch zu jedem Zeitpunkt nach der Transplantation mit einem geringen Infektionsrisiko verbunden ist, sind auch hier noch weitere Studien nötig, um die möglichen Vorteile einer Vitamin D-Supplementierung erfassen zu können.(50)(52)

Um eine Information über den Vitamin D-Spiegel und der Häufigkeit an infektbedingten-Krankenhausaufenthalten zu erhalten, wurde der Vitamin D-Spiegel bei 48 Patientinnen und Patienten, die wegen eines Infektes in den ersten 15 Monaten nach der Nierentransplantation in ein Krankenhaus aufgenommen wurden, gemessen. Auch hier konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel und einem Krankenhausaufenthalt feststellen,

obwohl Patientinnen und Patienten mit einem Vitamin D Mangel (<30 ng/ml) häufiger dazu tendierten in ein Krankenhaus aufgenommen zu werden. In unserer Kohorte lag die Infekt-assoziierte Mortalitätsrate bei 1.75% des Gesamtkollektivs.

Da viele Studien darauf hinweisen, dass ein zufriedenstellender Vitamin D-Spiegel mit einer geringeren Gesamtmortalität in Verbindung steht, haben auch wir diesbezüglich nach Zusammenhängen dieser Faktoren gesucht.(54)(55) Wir konnten keinen Zusammenhang bezüglich der Gesamtmortalität im ersten Jahr nach der Transplantation mit einem 25(OH)Vitamin D-Mangel in Verbindung bringen. Diese Funde bestätigen uns auch eine Studie von Bienaimé et al., in der eine Kohorte von 643 Nierentransplantationsempfängerinnen und Nierentransplantationsempfängern 3 Monate nach der Ntx untersucht wurde. Auch hier fand man keinen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigen 25(OH)Vitamin D-Spiegeln und der Mortalität.(41) Diese Studie zeigte, dass niedrige 25(OH)Vitamin D-Spiegel früh nach der Transplantation, mit einer geringeren GFR nach einem Jahr assoziiert sind.(41) Auch in unserer Studie zeigten sich Auffälligkeiten bezüglich 25(OH)Vitamin D-Spiegel und GFR. Die GFR betrug in den Gruppen mit einem ausreichenden Vitamin D-Spiegel im Durchschnitt 46.66 ml/min. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Insuffizientem Vitamin D-Spiegel wurden GFR-Spiegel von 42.05 ml/min (Endocrine Society Gruppe) und 43.16 ml/min (KDIGO-Gruppe) gefunden. Auch eine weitere Studie zeigte, dass der 25(OH)Vitamin D-Spiegel unabhängig von der Zeit seit der Transplantation mit einem Rückgang der Nierenfunktion assoziiert war.(55)(41) Dies könnte bedingt sein durch den fortschreitenden Nierenschaden, der zu einer konstanten Abnahme der GFR führt. Diese GFR-Abnahme macht sich auch auf den Vitamin D-Metabolismus bemerkbar, indem weniger 25(OH)Vitamin D bereitgestellt wird und somit weniger  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  durch die  $1\alpha$ -Hydroxylase produziert wird.

Aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Abstoßungsreaktion und einer Infektion nach der Nierentransplantation, wird vor allem innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation eine ausreichend hohe Dosis an Immunsuppressiva benötigt, um diesen Komplikationen so weit wie möglich entgegen wirken zu können. Aufgrund der unterschiedlichen klinischen Verläufe nach der Transplantation, muss die immunsuppressive Therapie individuell angepasst werden. Derzeit fehlen uns noch genaue Daten über den Zusammenhang der

antimikrobiellen bzw. antiviralen Wirkungen von Vitamin D und der verschiedenen immunsuppressiven Regime und deren Dosierungen.

Prospektive Beobachtungsstudien mit kontrollierten Zeitpunkten ohne Interventionen könnten durch Verbesserung der Datenqualität aber hilfreich sein, um die oben diskutierten Fragestellungen besser verstehen zu können.

Derzeit halten wir eine Interventionsstudie bezüglich unserer Fragestellungen basierend auf diesen Daten als wenig sinnvoll.

Unsere Studie hat aber mehrere Limitationen, die bei der Interpretation berücksichtigt werden müssen. Diese sind einerseits das retrospektive Studienmodell und andererseits die monozentrische Datenerhebung. Patientinnen und Patienten aus mehreren Nierentransplantationszentren sowie auch Patientinnen und Patienten aus internationalen Zentren könnten miteinbezogen werden, um an ein breiteres Patientenspektrum zu gelangen. Weitere Limitationen sind einerseits die fehlenden Daten über die genauen immunsuppressiven Regime, sowie andererseits die fehlenden Daten der Vitamin D Spiegel im Verlauf. Ein weiterer interessanter Aspekt wäre die Untersuchung auftretender Infektionen nach dem ersten Jahr, im Zusammenhang mit dem Vitamin D Spiegel.

Zusammenfassend sprechen unsere Daten nicht für einen direkten Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Status und der Häufigkeit von Infektionen im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation. Daten im prospektiven Setting und über spät beginnende Infektionen und Komplikationen im Zusammenhang mit dem Vitamin D-Status sollten untersucht werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720–55.
2. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:1108–10.
3. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients.* 2013;5(1):111–48.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81.
5. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D<sub>3</sub>: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D<sub>3</sub> Synthesis in Human Skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):373–8.
6. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2005;289:F8–28.
7. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and Vitamin D: Skeletal and Extraskelatal Health. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(2):110–7.
8. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):794.
9. Oleröd G, Hultén LM, Hammarsten O, Klingberg E. The variation in free 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein with season and vitamin D status. *Endocr Connect.* 2017;6(2):111–20.
10. Moy KA, Mondul AM, Zhang H, Weinstein SJ, Wheeler W, Chung CC, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D-binding protein. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(6):1424–31.
11. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and Immune Function. *Nutrients.* 2013;5:2502–21.
12. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol.* 2011;75(5):575–84.
13. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol*

- Rev. 2016;96(1):365–408.
14. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun.* 2017;85:78–97.
  15. Armbrecht HJ, Zenser T V., Davis BB. Effect of age on the conversion of 25-hydroxyvitamin D3 to 1,25-dihydroxyvitamin D3 by kidney of rat. *J Clin Invest.* 1980;66(5):1118–23.
  16. Moulas AN, Vaiou M. Vitamin D fortification of foods and prospective health outcomes. *J Biotechnol [Internet].* 2018;285:91–101. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2018.08.010>
  17. Pike JW, Meyer MB, Lee SM, Onal M, Benkusky NA. The Vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1146–54.
  18. Cheng Z, Lin J, Qian Q. Role of Vitamin D in Cognitive Function in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2016;8(5):291.
  19. DEBInet: Deutsches Ernährungsberatungs- & Informationsnetz [Internet]. [cited 2019 May 20]. Available from: <http://www.ernaehrung.de/tipps/referenzwerte/referenz13.php>
  20. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):439–43.
  21. Holick MF. Vitamin D: A D-lightful solution for health. *J Investig Med.* 2011;59(6):872–80.
  22. Bikle DD. Extraskelatal actions of vitamin D. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1376(1):29–52.
  23. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Erratum: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18–28.
  24. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D Intake Is Inversely Associated With Rheumatoid Arthritis: Results From the Iowa Women’s Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):72–7.
  25. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *J Am Med Assoc.* 2006;296(23):2832–8.

26. Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition*. 2011;27:399–404.
27. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500–3.
28. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 2010;106:963–8.
29. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet*. 1998;352(9129):709–10.
30. Kim CS, Kim SW. Vitamin D and chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2014;29(4):416–27.
31. Cianciolo G, Galassi A, Capelli I, Angelini ML, Manna G La, Cozzolino M. Vitamin D in Kidney Transplant Recipients: Mechanisms and Therapy. *Am J Nephrol*. 2016;43:397–407.
32. Al-Badr W, Martin KJ. Vitamin D and kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1555–60.
33. Kim SM, Choi HJ, Lee JP, Kim DK, Oh YK, Kim YS, et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Effects of Supplementation With Cholecalciferol in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr*. 2014;24(1):20–5.
34. Parrish AR. Advances in chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1314.
35. OEDTR: Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister [Internet]. [cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://www.nephro.at>
36. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1).
37. Benjamin O, Lappin SL. End-Stage Renal Disease. *StatPearls*. 2019;
38. Rosenkranz AR. Chronische Niereninsuffizienz. *ÖÄZ*. 2015;21.
39. Campbell D, Weir MR. Defining, Treating, and Understanding Chronic Kidney Disease-A Complex Disorder. *J Clin Hypertens*. 2015;17(7).
40. Zazzeroni L, Pasquinelli G, Nanni E, Cremonini V, Rubbi I. Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*.

- 2017;42:717–27.
41. Bienaimé F, Girard D, Anglicheau D, Canaud G, Souberbielle JC, Kreis H, et al. Vitamin D status and outcomes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(5):831–41.
  42. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(2).
  43. Kuypers DRJ. Kidney transplantation: Current issues and future prospects. *Acta Clin Belg*. 2007;62(4):208–17.
  44. Fishman JA, Rubin RH. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 1998;338(24):1741–51.
  45. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2009;
  46. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: A European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2099–106.
  47. Neuwirt H, Rudnicki M, Schratzberger P, Pirklbauer M, Kronbichler A, Mayer G. Immunosuppression after renal transplantation. *Memo - Mag Eur Med Oncol*. 2019;12:216–21.
  48. Ekberg H, Tedesco-Silvia H, Demirbas A, Vitko S, Al. E. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008;357:2562–75.
  49. Kalluri H V., Sacha LM, Ingemi AI, Shullo MA, Johnson HJ, Sood P, et al. Low vitamin D exposure is associated with higher risk of infection in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017;31(5):1–7.
  50. Rech MA, Fleming JN, Moore CL. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and opportunistic viral infections after kidney transplant. *Exp Clin Transpl*. 2014;12(2):95–100.
  51. Schreiber PW, Kusejko K, Bischoff-Ferrari HA, Boggian K, Bonani M, van Delden C, et al. Vitamin D deficiency is common in kidney transplant recipients, but is not associated with infections after transplantation. *Clin Transplant*. 2020;34(2):1–9.
  52. Park YJ, Kim SU, Lee KH, Lee JH, Kwon E, Jung HY, et al. Vitamin D

- deficiency is associated with increased risk of bacterial infections after kidney transplantation. *Korean J Intern Med.* 2017;32(3):505–13.
53. Astor BC, Djamali A, Mandelbrot DA, Parajuli S, Melamed ML. The Association of 25-Hydroxyvitamin D Levels with Late Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients: The Wisconsin Allograft Recipient Database. *Transplantation.* 2020;1683–8.
  54. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1730–7.
  55. Keyzer CA, Riphagen IJ, Joosten MM, Navis G, Kobold ACM, Kema IP, et al. Associations of 25(OH) and 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D with long term outcomes in stable renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):81–9.