

Diplomarbeit

**Vitamin D-defiziente Hämodialysepatienten und deren
Immunantwort auf eine HBV-Immunisierung nach
Ausgleich ihres Vitamin D-Mangels**

eingereicht von

Julia Frühwirth

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Nephrologie und Dialyse

unter der Anleitung von

ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Sabine Horn

Dr.ⁱⁿ med. univ. Hildegard Hafner-Gießauf

Graz, am 15.09.2015

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 15.09.2015

Julia Frühwirth, eh

Danksagung

Zunächst möchte ich mich an dieser Stelle bei all jenen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Ganz besonders gilt dieser Dank meiner Familie und meinem Freund Matthäus. Sie haben mich durch alle Höhen und Tiefen des Medizinstudiums und bei der Erstellung dieser Arbeit begleitet und immer an mich geglaubt. Danke, dass ihr mir zugehört und mich ertragen habt, als ich anstrengend war.

Ein herzliches Dankeschön an Frau Prof. Sabine Horn und Frau Dr. Hafner-Gießauf, die mich betreut und viel Zeit in die Korrektur meiner Arbeit investiert haben. Wo noch Erklärungsbedarf bestand, konnten sie mir immer wieder durch kritisches Hinterfragen wertvolle Hinweise aufzeigen. Vielen Dank für Ihre Geduld und Mühen.

Ich danke auch den Mitarbeitern der Dialyseeinheit des Akademischen Lehrkrankenhauses Feldkirch und denen der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz für die gute Zusammenarbeit. Ebenso danke ich dem Team des Institutes für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz für die statistische Auswertung der Daten.

Nicht zuletzt möchte ich auch allen lieben Freunden, die für mich immer ein offenes Ohr hatten und mir mit Rat und Tat zur Seite standen, danken. Sie haben die Zeit meines Studiums zu einem unvergesslichen Lebensabschnitt gemacht. Vielen Dank!

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Glossar und Abkürzungen	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Zusammenfassung	X
Abstract.....	XII
1 Einleitung	1
2 Grundlagen	2
2.1 Vitamin D	2
2.1.1 Epidemiologie des Vitamin D-Mangels	3
2.1.2 Vitamin D-Stoffwechsel	3
2.1.3 Funktionsweise von Vitamin D	5
2.1.4 Vitamin D als Immunmodulator	9
2.1.5 Ursachen eines Vitamin D-Mangels bei chronischer Niereninsuffizienz	10
2.1.6 Vitamin D-Substitution bei Hämodialysepatienten	12
2.1.7 Gefahren der Vitamin D-Gabe	14
2.2 Hepatitis B	16
2.2.1 Epidemiologie.....	16
2.2.2 Übertragung	17
2.2.3 Klinik	18
2.2.4 Diagnostik.....	19
2.2.5 Immunabwehr gegen Hepatitis B	21
2.2.6 Hepatitis B-Impfung bei Gesunden	22
2.2.7 Hepatitis B-Impfung bei Dialysepatienten	24
2.2.8 Ursachen einer verminderten Immunantwort bei Hämodialysepatienten	26
3 Methodik	29
3.1 Primärer Endpunkt	30
3.2 Behandlungsschema.....	30
3.3 Einschlusskriterien	32
3.4 Ausschlusskriterien	32
3.5 Abbruchkriterien	32
3.6 Risikoabschätzung	33
3.7 Ethikkommission	33
3.8 Statistische Methoden	33

4	Ergebnisse	34
4.1	Demographie.....	34
4.2	Laborwerte	37
4.2.1	Vitamin D	37
4.2.2	Anti-Hbs-Ak-Titer	39
4.2.3	Weitere Laborwerte	41
4.3	Zusammenhang zwischen defizienten, insuffizienten und suffizienten Vitamin D- Werten und der Responderrate	43
4.4	Effizienz der Vitamin D-Gabe von 28000 IU/Woche bei Dialysepatienten.....	45
4.5	Einfluss von Diabetes Mellitus und Alter auf die Responderrate.....	46
4.6	Einfluss von Alter und BMI auf das Vorhandensein eines adäquaten Vitamin D- Wertes	47
5	Diskussion	48
5.1	Limitationen.....	51
6	Literaturverzeichnis.....	53
7	Curriculum vitae.....	59

Glossar und Abkürzungen

µg	Mikrogramm
Ak	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
Ca ²⁺	Kalzium
Ca ²⁺ ges.	Kalzium gesamt
CD4	Cluster of Differentiation 4
CD8	Cluster of Differentiation 8
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CKD	Chronic Kidney Disease
CRP	C-reaktives Protein
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
et al.	et alii/aliae- und andere
FGF23	fibroblast growth factor 23
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
gtt	Guttae (Tropfen)
Hb	Hämoglobin
HBc-Ag	Hepatitis B-core-Antigen
HBe-Ag	Hepatitis B-envelope-Antigen
HBs-Ag	Hepatitis B-surface-Antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HD	Hämodialyse
HLA	Human Leukocyte Antigen
i.v.	Intravenös
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFN	Interferon
IgG	Immunglobulin G

IgM	Immunglobulin M
IU	International Unit
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
l	Liter
MBD	Mineral Bone Disorder
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
n	Number
ng	Nanogramm
NK-κB	Nuclear factor "kappa-light-chain-enhancer" of activated B-cells
nm	Nanometer
Po4+	Phosphat
PTH	Parathormon
PTHi	Parathormon intakt
Pg	Pikogramm
RANK	Receptor Activator of NK-κB
RANKL	Receptor Activator of NK-κB Ligand
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
Th1-Zellen	Typ 1-T-Helferzellen
Th2-Zellen	Typ 2-T-Helferzellen
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Syntheseschritte des Vitamin D	4
Abbildung 2: Synthese, Regulation und Metabolismus von Vitamin D	6
Abbildung 3: Stadien der chronischen Nierenerkrankung (CKD)	7
Abbildung 4: Übersicht über das Patientenkollektiv	34
Abbildung 5: Verteilung der Patienten auf die Verum- und Kontrollgruppe	35
Abbildung 6: Vitamin D-suffiziente, -insuffiziente und defiziente Patienten der Verum- und Kontrollgruppe in Woche 0, 4, 8 und 12	37
Abbildung 7: Vitamin D-Werte im Verlauf	38
Abbildung 8: Verteilung des Anti-Hbs-Ak-Titer der Verum- und Kontrollgruppe im Vergleich	39
Abbildung 9: Verteilung der Anti-Hbs-Ak-Titer unter den Respondern	40
Abbildung 10: Anti-HBs-Ak-Titer der Verum- und der Kontrollgruppe im Verlauf	40
Abbildung 11: Vitamin D-Werte und Anti-Hbs-Ak-Titer	43
Abbildung 12: Verteilung der Vitamin D-defizienten, -insuffizienten und -suffizienten Respondern	44
Abbildung 13: Vitamin D-Werte der Verum- im Vergleich zur Kontrollgruppe in Woche 12	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Interpretation des serologischen Status bei Verdacht auf Hepatitis B-Infektion.....	20
Tabelle 2: Risikopersonen, bei denen eine Indikation für eine Hepatitis B-Impfung bzw. für regelmäßige Auffrischungsimpfungen oder für Titerkontrollen besteht.....	24
Tabelle 3: Vitamin D-Werte in Woche 0 und 12	38
Tabelle 4: Anti-HBs-Ak-Titer der Verum- und Kontrollgruppe	40
Tabelle 5: Weitere Laborwerte in Woche 0 und 12	41
Tabelle 6: Verteilung von an Diabetes Mellitus-Erkrankten auf Responder und Non-Responder	46
Tabelle 7: Alter bei Studieneinschluss bei Respondern und Non-Respondern	46
Tabelle 8: Alter bei Studieneinschluss und Vitamin D-Werte	47
Tabelle 9: BMI und Vitamin D-Werte	47

Zusammenfassung

Einleitung: Hämodialysepatienten und -patientinnen stellen für über Blut übertragbare Krankheiten, wie zum Beispiel HBV, eine Risikopopulation dar.

Als eine der vorbeugenden Maßnahmen wird dieser routinemäßig eine HBV-Impfung verabreicht, jedoch entwickeln nur wenige eine ausreichende Impfantwort. Zudem weist die Mehrheit der Patienten und Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion zu niedrige Vitamin D-Werte auf. Vitamin D scheint nach heutigem Wissensstand eine Schlüsselrolle in der Immunantwort zu spielen und könnte für die Entwicklung eines ausreichenden Anti-HBs-Ak-Titers von Bedeutung sein.

Methodik: In Zusammenarbeit der Medizinischen Universität Graz mit dem Akademischen Lehrkrankenhaus Feldkirch wurden 37 Dialysepatienten und -patientinnen in eine prospektive, offene und randomisierte Pilotstudie aufgenommen. Es wurde untersucht, inwiefern ein Ausgleich des bestehenden Vitamin D-Mangels (<30 ng/ml) die Entwicklung eines guten Impfschutzes gegen Hepatitis B beeinflusst. Die Studie begann im Februar 2012 und wird voraussichtlich noch bis März 2016 dauern. Für diese Diplomarbeit wurde eine Zwischenbilanz erstellt.

Bei der Aufteilung der Patienten und Patientinnen in eine Verum- und eine Kontrollgruppe wurde ein 1:1 Schema verwendet. Die Hälfte der Patienten und Patientinnen erhält/erhielt Vitamin D, die andere nicht. Den Patienten und Patientinnen der Verumgruppe werden/wurden 28000 IU Cholecalciferol (Oleovit®D3) wöchentlich vor bzw. auch während der Immunisierungsphase verabreicht.

Beim Erreichen eines Vitamin D-Wertes von ≥ 30 ng/ml oder längstens nach 3 Monaten erfolgt/erfolgte ein Impfzyklus mit 40 μ g rekombinantes HBs-Ag (HBvaxPRO®).

Ergebnisse: 50% der Vitamin D-suffizienten Patienten und Patientinnen entwickelten eine ausreichende Impfantwort (Anti-HBs-Ak-Titer >10 IU/l). Betrachtet man Probanden und Probandinnen mit einem Vitamin D-Wert unter 30 ng/ml waren dies 25%.

Es konnte allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Impfantwort und suffizientem, insuffizientem und defizientem Vitamin D-Spiegel gezeigt werden ($p=0,463$). Die Verumgruppe bestand zu 47% aus Respondern und die Kontrollgruppe zu 18%. Die Studiengruppen unterschieden sich aber nicht statistisch signifikant in der Responderrate ($p=0,217$). 78% der Responder konnten Anti-HBs-Ak-Titer >100 IU/l

erreichen, 56% der Responder hatte Vitamin D-Werte ≥ 30 ng/ml. Ein deutlicher statistischer Zusammenhang ergab sich nicht.

Die Vitamin D-Spiegel in Woche 12 konnten in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant häufiger erhöht werden (Kontrollgruppe $13 \pm 8,137$ ng/ml, Verumgruppe $33 \pm 6,964$ ng/ml, $p < 0,001$). Zudem waren Vitamin D-suffiziente Patienten und Patientinnen statistisch signifikant älter als solche mit nicht ausgeglichenem Vitamin D-Spiegel (Vitamin D ≥ 30 ng/ml: $71 \pm 12,343$ Jahre, Vitamin D < 30 ng/ml: $59,90 \pm 14,171$ Jahre, $p = 0,024$).

Diskussion: Im Zuge dieser Zwischenbilanz konnte keine statistisch signifikante Verbesserung der Impfantwort durch Vitamin D-Werte ≥ 30 ng/ml dargestellt werden, wobei die geringe Anzahl an Patienten und Patientinnen Limitationen über die Aussagekraft der statistischen Ergebnisse aufzeigt. Eine positive Auswirkung auf die Impfantwort der Hepatitis B-Impfung durch eine Verbesserung des Vitamin D-Wertes bei Hämodialysepatienten konnte nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die endgültige Auswertung der Pilotstudie ist abzuwarten. Man konnte darstellen, dass die innerhalb der Studie verwendete Cholecalciferol-Dosierung zu einer signifikanten Steigerung der Vitamin D-Werte führt. 62% der Verumgruppe erreichten Werte ≥ 30 ng/ml, mögliche Nebenwirkungen ergaben sich keine. Im Gegensatz zu Ergebnissen vorangegangener Studien zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen mit ausgeglichenem Vitamin D-Spiegel älter als die mit nicht ausgeglichenem Vitamin D-Spiegel waren.

Abstract

Introduction: Hemodialysis patients are at risk for bloodborne infections including hepatitis B. Therefore, vaccination against hepatitis B are a standard feature in the care for patients with advanced renal insufficiency. However, the seroprotection rates achieved in hemodialysis patients remains relatively low. Aside from that, low levels of vitamin D are highly prevalent in patients suffering from chronic kidney disease in general. Vitamin D might be one of the key regulators in our immune system. More research in this field is needed.

Methods: This is a prospective, randomized, open-label pilot trial to study the effects of vitamin D-supplementation on the response to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. This multicenter study was set up in cooperation with the Medical University of Graz and the Federal Academic Hospital of Feldkirch. 37 patients are included in this study. It started in February 2012 and should be finished in March 2016. For this thesis, interim results (May 2015) were evaluated. Half of the patients received vitamin D-supplementation during their hemodialysis session, half of the patients were not treated. Cholecalciferol (Oleovit®D3) is administered in a weekly dose of 28000 IU before and during immunization in the verum-group. When the vitamin D level is above 30 ng/ml, a hepatitis vaccine (HBvaxPRO®) is administered. After three months of vitamin D-supplementation all remaining patients are vaccinated irrespective of their vitamin D level.

Results: 50% of the vitamin D-deficient and 25% of patients with insufficient/ deficient vitamin D developed an immune response (anti-Hbs antibody titers >10 IU/l). Statistically no significant difference in immune response between patients with sufficient, insufficient and deficient vitamin D-levels could be perceived ($p=0,463$). 47% of the verum-group and 18% of the control-group were responder. However, there was no statistically significant difference ($p=0,217$) in responder rate between verum- and control-group.

78% of the responder had titers >100 IU/l and 56% had vitamin D-levels ≥ 30 ng/ml. Yet, no statistically difference could be shown.

Compared to the control-group, the vitamin D-level in the verum-group was statistically improved more often (control-group $13 \pm 8,137$ ng/ml, verum-group $33 \pm 6,964$ ng/ml,

$p < 0,001$). Vitamin D-sufficient patients were older than Vitamin D-insufficient patients (vitamin D ≥ 30 ng/ml: $71 \pm 12,343$ years, vitamin D < 30 ng/ml: $59,90 \pm 14,171$ years, $p = 0,024$).

Discussion: In this trial, no statistically significant improvement in immunological response among the vitamin D-sufficient patients (≥ 30 ng/ml) could be shown. However, the interpretation of the results has limited validity due to the small number of patients. Positive effects of improvement of the vitamin D- levels on immune response to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients could not be ruled out. The outcome of the final pilot-study remains to be seen. Nevertheless, the administered dose of cholecalciferol increased the vitamin D-levels significantly. 62% of the verum-group reached levels of ≥ 30 ng/ml and no adverse effects could be observed. Contrary to results of previous studies, patients with sufficient vitamin D-levels were significantly older than patients with insufficient vitamin D-levels.

1 Einleitung

Hämodialysepatienten¹ haben aufgrund ihres erhöhten Bedarfs an Blutprodukten, der möglichen Übertragung von Erregern über das Dialyseequipment oder durch die Hände von unachtsamen Krankenhauspersonal, ein erhöhtes Risiko an einer chronischen Hepatitis B-Infektion zu erkranken.(1) Zusätzlich dazu gibt es bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz im Dialysestadium eine Vielzahl an Störfaktoren, die zu einer erworbenen Immunschwäche und damit zu einer verminderten Impfantwort im Rahmen der Hepatitis B-Impfung führen können.(2) Nur 50-60% dieses Patientenkollektivs entwickeln eine ausreichende Impfantwort, welche man anhand des Vorhandenseins und der Höhe der Anti-HBs-Antikörper, dem sogenannten „Titer“, im Blut überprüfen kann.(3)

Anti-HBs-Ak-Werte ≥ 10 IU/l zeigen eine Entwicklung solcher Antikörper an, erst ab einem Wert ≥ 100 IU/l ist ein ausreichender Schutz erreicht.(3)

Einer dieser Störfaktoren, welcher Einfluss auf das Immunsystem zu nehmen scheint, ist ein bei Hämodialysepatienten sehr häufig auftretender Mangel an Vitamin D.(3)

Diesem Steroidhormon, welches mit der Nahrung aufgenommen aber auch mit Hilfe von UV-Strahlung im Körper gebildet werden kann, werden neben der bekannten Beeinflussung des Knochen- und Kalziumhaushaltes auch viele andere extraskelettale Effekte zugesprochen.

Vitamin D-Rezeptoren sowie Enzyme des Vitamin D-Stoffwechsels finden sich in unserem gesamten Körper und auch die Zellen unseres Immunsystems bilden hier keine Ausnahme.(4)

Zitt et al. konnte in einer Studie von 2011 einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten Anti-HBs-Ak-Bildung und einem Vitamin D-Mangel bei chronisch niereninsuffizienten Patienten nachweisen.(3)

Im Februar 2012 wurde in Zusammenarbeit der klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz mit der Dialyseeinheit des Akademischen Lehrkrankenhauses Feldkirch eine prospektive, offene, randomisierte Pilotstudie gestartet. Das Ziel es ist, herauszufinden, ob eine Vitamin D Substitution bei nicht geimpften Hämodialysepatienten mit zu niedrigen Vitamin D Werten (< 30 ng/ml) zu einer verbesserten Impfantwort auf eine HBV-Impfung führt.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden die bis Mai 2015 zur Verfügung stehenden Daten zusammengetragen und eine statistische Zwischenbilanz durchgeführt.

¹ Aufgrund der besseren Lesbarkeit wurde in der weiteren Diplomarbeit durchgehend die männliche Schreibweise verwendet, selbstverständlich sind stets beide Geschlechter gemeint.

2 Grundlagen

2.1 Vitamin D

Vitamin D gilt als das älteste aller Hormone, wird es doch seit 500 Millionen Jahren von Kleinstorganismen des Meeres, dem Phytoplankton, hergestellt.

Man geht davon aus, dass es diese, von der Photosynthese abhängigen Organismen, vor der aggressiven UV-Strahlung schützt. So wird eine Zerstörung UV-sensitiver Makromoleküle in ihrem Inneren, wie die DNA, RNA und Proteine verhindert. Im Zuge der Evolution verließ eine Gruppe von Meerestieren ihre kalziumreiche Umgebung und wurde mit dem Problem des Kalziummangels an Land konfrontiert. Vitamin D sichert eine ausreichende intestinale Absorption von Kalzium aus der Nahrung und war so für die evolutionäre Entwicklung der skelettalen Strukturen, wie wir sie bei Säugetieren kennen, essenziell.(5)

Die antirachitische Wirkung von Sonnenstrahlen wurde schon im 19. Jahrhundert beobachtet und im Laufe des 20. Jahrhunderts wurden, durch die erfolgreiche Behandlung von erkrankten Kindern durch Sonnenlicht, die Zusammenhänge immer deutlicher.

Im Zuge der Forschungen zur damals weit verbreiteten Knochenkrankheit kam es auch zum Einsatz von ultravioletter Strahlung und man begann, vor allem in den USA und in anderen Industriestaaten, zuerst den Vitamin D-Spiegel der Patienten, dann schließlich auch den Gehalt in ausgewählten Lebensmitteln durch Bestrahlung zu steigern.(6)

Diese Maßnahmen brachten die Rachitis nahezu zum Verschwinden. Es wurde, begeistert von den früheren Erfolgen, auch zu für diesen Einsatz eher untypischen Stoffen des täglichen Lebens, wie Seife oder Rasierschaum, Vitamin D hinzugefügt. Das vermehrte Auftreten von Beschwerden, die einer Vitamin D-Intoxikation zugeschrieben wurden, machte dem Trend aber bald ein Ende und es wurden schließlich nur noch ausgewählte Lebensmittel, wie Margarine oder einige Müslisorten, mit dem Vitamin versetzt.(7)

Trotz des nach wie vor weit verbreiteten Problems des Vitamin D-Mangels und des Wissens, dass dem Sonnenvitamin zusätzlich zur knochenstärkenden, zahlreiche weitere, durchaus bedeutsame Wirkungen zugeschrieben werden können, war das Anreichern von Nahrungsmitteln in fast ganz Europa lange Zeit verboten. Nach heutiger EU-Richtlinie ist es aber erlaubt, Vitamin D als Nahrungszusatz einzusetzen.(5,8)

2.1.1 Epidemiologie des Vitamin D-Mangels

Von einem Vitamin D-Mangel spricht man bei einem Gesunden bei einem Vitamin D-Spiegel <20 ng/ml, bei einer Vitamin D-Insuffizienz handelt es sich um Werte zwischen 21 bis 29 ng/ml und erst ein Wert von 30 ng/ml wird als ausreichend angesehen.(5,9)

Es wird geschätzt, dass ca. 1 Milliarde Menschen weltweit an einer Vitamin D-Insuffizienz oder einem Vitamin D-Mangel leiden. Es gibt Studien, die besagen, dass 50-100% der älteren Bevölkerung in den USA und in Europa einen Vitamin D-Mangel haben und auch besonders für Kinder, Schwangere bzw. stillende Mütter und junge Erwachsene ist das Risiko hoch. Aus Ländern wie Großbritannien, Österreich, Deutschland, Finnland, Neuseeland und Indien wird von einem deutlichen Anteil an Vitamin D-Defizienten berichtet. Sogar das sonnige Australien kommt auf 30-59%.(10)

Speziell das Patientenkollektiv der Dialysepatienten neigt zu einer Vitamin D-Insuffizienz bzw. einem Vitamin D-Mangel, je nach Studie leiden zwischen 70- 85% daran.(11–13)

Das alles lässt einige Forscher von einer Pandemie sprechen.(10)

2.1.2 Vitamin D-Stoffwechsel

In der Nahrung kommt Vitamin D als Vitamin D3 (Cholecalciferol) in tierischen Produkten, und als Vitamin D2 (Ergocalciferol) in pflanzlichen Produkten vor.(14) Da Vitamin D fettlöslich ist und die Aufnahme von dem im Darm vorhandenen Fett abhängig ist, wird Vitamin D besonders gut zusammen mit fetthaltigem Essen absorbiert.(15)

Lange Zeit war man der Meinung, dass Vitamin D nur über die Ernährung dem Körper zugeführt werden könne. Daher kommt auch die Bezeichnung „Vitamin“.

Heute weiß man, dass der menschliche Organismus unter dem Einfluss der UV-Strahlung fähig ist, Vitamin D3 herzustellen.(16)

Aus dem Ausgangsstoff Cholesterin wird in der Leber durch die Cholesterin-Dehydrogenase das 7-Dehydro-Cholesterin synthetisiert, welches in die Haut transportiert wird.(16)

Dort kommt es durch die UV-Strahlung (290-315 nm) der Sonne zur Spaltung des B-Ringes des 7-Dehydro-Cholesterins, welches wiederum unter Wärmeeinwirkung spontan zu Cholecalciferol isomerisiert. Zu exzessives Sonnenbaden kann aber sogar den umgekehrten Effekt haben und das am Ende des Prozesses hergestellte Calcitriol wieder in einen unwirksamen Metaboliten umwandeln.(9)

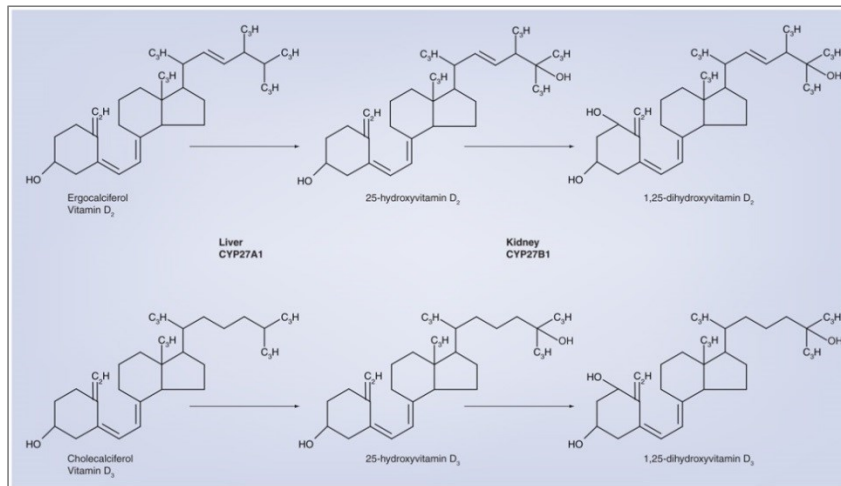


Abbildung 1: Syntheseschritte des Vitamin D (17)

Aus der Nahrung aufgenommenes Vitamin D₂ oder D₃ wird über Chylomikronen im Darm resorbiert und, genau wie das endogen hergestellte Vitamin D₃, gebunden an das Vitamin D-bindende-Protein, in die Leber transportiert.(9) Ergocalciferol und Cholecalciferol haben, soweit bekannt, keinen biologischen Effekt und müssen, um im Körper als Hormon wirksam zu werden, in der Leber hydroxyliert werden.(18)

Mit diesem Schritt ist aus Ergocalciferol Ergocalcidiol (25-Hydroxy-Vitamin D₂) und aus Cholecalciferol Calcidiol (25-Hydroxy-Vitamin D₃) entstanden, welche unter dem Begriff Calcidiol (25 -Hydroxy-Cholecalciferol, 25-Hydroxy-Vitamin D) zusammengefasst werden. Calcidiol stellt die Form des am längsten zirkulierenden Vitamin D (bis zu 3 Wochen) dar und wird daher im Rahmen der Blutabnahme als „Vitamin D-Spiegel“ gemessen.(19)

Im Zuge eines letzten Verarbeitungsschrittes wird in der Niere durch die vom Parathormon abhängige 1- α Hydroxylase (25-Hydroxyvitamin D₃-1- α Hydroxylase) Calcidiol (25-Hydroxy-Cholecalciferol) zu Calcitriol (1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol) aktiviert.(16)

Ausgeschieden wird Calcitriol vor allem über die Galle, wobei ein nicht unbeträchtlicher Teil durch den enterohepatischen Kreislauf wieder in den Körper aufgenommen wird.(16)

Das über die Nahrung aufgenommene sowie das in in der Haut hergestellte Vitamin D, kann in Fettzellen gelagert werden.(9) Im Vergleich zu Normalgewichtigen benötigen Menschen mit einem höheren Körperfettanteil eine höhere Dosis an Vitamin D um ihren Blutwert zu steigern.(15)

Die Regulation der Calcitriol-Biosynthese erfolgt vor allem in den Nieren, unter anderem durch die Menge an Kalzium und/oder Phosphat im Blut, als sogenannter Feedback-Mechanismus. Ein Mangel steigert die Aktivität der 1- α Hydroxylase, durch hohe Mengen wird diese gehemmt.(16) Durch Parathormon, welches durch die Kalzium-Konzentration im Serum und den FGF-23- Spiegel reguliert wird, wird die 1- α Hydroxylase stimuliert.(20) Eine erhöhte Menge an Calcitriol im Blut führt wiederum zu einer verminderten Parathormon-Ausschüttung, ein länger anhaltender Mangel an Vitamin D zieht einen sekundären Hyperparathyreoidismus nach sich.(14)

FGF-23 (Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23), ein endokrines Hormon, welches von den Osteozyten und Osteoblasten bei einer Steigerung des Vitamin D-Spiegels verstärkt sezerniert wird, hat eine hemmende Wirkung auf die renale 1- α Hydroxylase sowie auf die Parathormon-Produktion und steigert die Aktivität der 24-Hydroxylase, wodurch der Calcitriol-Spiegel im Blut gesenkt wird.(20)

2.1.3 Funktionsweise von Vitamin D

Vitamin D ist, zusammen mit Parathormon und Calcitonin, an der Homöostase des Kalzium- und Phosphathaushaltes beteiligt.

Phosphat bindet das für den Organismus wichtigere Kalzium im Blut, was bedeutet, dass ein steigender Phosphatspiegel eine Verminderung des freien ionisierten Kalziums im Blut nach sich zieht. Parathormon, welches in der Nebenschilddrüse gebildet wird, bewirkt kurzfristig eine Anhebung des freien Kalziums im Blut, indem es Kalzium und Phosphat aus dem Knochen mobilisiert und in den Nieren die Ausscheidung von Phosphat und die Rückresorption von Kalzium verstärkt.(16)

Da durch das vermehrte Kalziumangebot aber auch mehr Kalzium durch die Nieren fließt, wird dieses in Summe stärker ausgeschieden. Durch PTH wird jedoch zusätzlich die Vitamin D-Bildung stimuliert und dadurch kann schließlich auch längerfristig auf anderem Weg Kalzium in den Körper gelangen, was den Verlust ausgleicht.(16)

1,25-Dihydroxy-Vitamin D wirkt an verschiedenen Organen im Körper und dient vor allem der Steigerung der Aufnahme von Kalzium und Phosphat über den Darm, indem es in den Mukosazellen die Bildung von Ca^{2+} -bindenden Proteinen steigert.(16) Vitamin D wird

außerdem von den Osteoblasten des Knochens erkannt, welche daraufhin über das RANK/RANKL System die Osteoklastenreifung in den Knochen stimulieren. Dies führt zu einer Kalzium- und Phosphatfreisetzung aus dem Skelett und sorgt für eine Aufrechterhaltung des Kalzium- und Phosphatspiegels im Blut.(10) Des Weiteren wird, in Anwesenheit von Parathormon, die renale Ausscheidung von Kalzium und Phosphat gehemmt.(16) Sind schließlich adäquate Werte dieser Elektrolyte erreicht, kommt es zu einer verstärkten Knochenmineralisierung.(9)

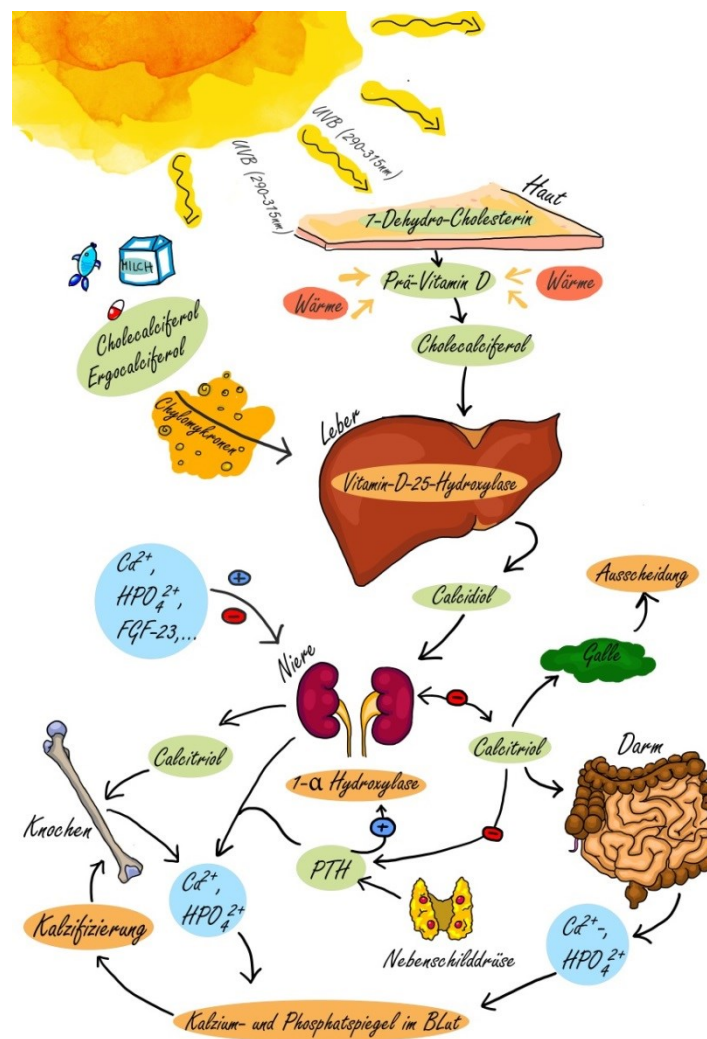


Abbildung 2: Synthese, Regulation und Metabolismus von Vitamin D (9)

STADIEN DER CHRONISCHEN NIERENERKRANKUNG			
	Beschreibung	GFR (mL/min/1.73 m ²)	
1	Nierenschaden mit normaler oder ↑ GFR	≥90	
2	Nierenschaden mit leicht ↓ GFR	60-89	1-5T falls
3	Moderat ↓ GFR	30-59	Nierentransplantat-
4	Schwer ↓ GFR	15-29	empfänger
5	Nierenversagen	<15 (oder Dialyse)	5D falls dialysepflichtig (HD oder PD)

Abkürzungen: CKD, chronic kidney disease; GFR, Glomeruläre Filtrationsrate; ↑, erhöht, ↓, erniedrigt.

Abbildung 3: Stadien der chronischen Nierenerkrankung (CKD) (19)

Die eingeschränkte Nierenfunktion bei niereninsuffizienten Patienten führt schon im CKD Stadium 2 („chronic kidney disease“, die Stadien sind in Abbildung 3 aufgeführt) zu einer reduzierten Phosphatausscheidung und damit zu einer Phosphatretention.(21)

Diese erhöhten Phosphatwerte unterdrücken wiederum die Vitamin D₃-Bildung.

Die Calcitriolsynthese ist aufgrund einer Verringerung der funktionstüchtigen Nierenmasse und weiterer beeinflussender Faktoren (siehe Kapitel 2.1.5) bei niereninsuffizienten Patienten an sich bereits eingeschränkt. Dadurch wird weniger Kalzium über den Darm aufgenommen, es entsteht eine Hypokalziämie. Der Kalziummangel, die verminderte Calcitriolsynthese und die erhöhten Phosphatwerte im Blut führen zu einer verstärkten PTH-Synthese, welche in einem sekundären Hyperparathyreoidismus resultiert.(21) Den Nieren ist es nicht mehr möglich, adäquat auf die erhöhten Parathormonwerte zu reagieren, also vermehrt Phosphat über den Urin auszuscheiden und Kalzium zu reabsorbieren.(19) Die gesteigerten PTH-Werte stimulieren über die Osteoblasten die Bildung von Osteoklasten und ziehen einen hohen Knochenumsatz nach sich. Erkrankungen des Knochens, wie zum Beispiel eine Osteitis fibrosa, und damit einhergehende Beschwerden, wie ein erhöhtes Frakturrisiko, sind das Ergebnis.(9,21)

Betrachtet man das Patientenkollektiv der Dialysepatienten, soll der Parathormonwert, laut den KDIGO- Leitlinien von 2009, zwischen dem 2-fachen- und dem 9-fachen des oberen Normalbereichs gesunder Probanden liegen.(19) Der Phosphatwert sollte bei Patienten im Stadium CKD 5/5D zwischen 1,13-1,78 mmol/l, der Kalziumwert zwischen 2,10-2,37 mmol/l betragen.(22) Eine Vitamin D-Konzentration von <10 ng/ml im Blut kann bei Kindern ursächlich für eine Rachitis und bei Erwachsenen für Osteomalazie mit erhöhter Frakturgefahr und Knochenschmerzen sein. Außerdem ist im Rahmen der Mangelerscheinung eine Myopathie mit peripheren Muskelschmerzen möglich.(4)

Lange Zeit wurde nur der Zusammenhang dieses Vitamins mit dem Knochen- und Kalzium-Metabolismus gesehen. Im Laufe der Jahre wurde im Zuge verschiedenster Forschungen jedoch deutlich, dass Vitamin D in seiner aktiven Form als 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol unterschiedlichste extraskeletale Effekte zu haben scheint. Ihm wird zum Beispiel eine Wirkung auf das kardiovaskuläre, das Nerven-, das Hormon- und das Immunsystem zugeschrieben. Tatsächlich finden sich Vitamin D-Rezeptoren in den meisten Zellen unseres Körpers. Man konnte Rezeptoren in Endothelzellen, den Inselzellen des Pankreas, Skelett- wie Herzmuskelzellen, in den Monozyten, T-Lymphozyten, Neuronen und Plazentazellen nachweisen.

Auch die 1- α Hydroxylase kommt in weit mehr Geweben des Körpers vor als ursprünglich angenommen. So sind zum Beispiel Zellen des Knochens, der Plazenta, der Prostata, der Immunabwehr und Krebszellen fähig, biologisch aktives Vitamin D zu produzieren.

Im Rahmen zahlreicher Studien konnten Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Sonnenexposition und der damit einhergehenden vermehrten Herstellung von Vitamin D im Körper, mit einem reduzierten Risiko für diverse Krebserkrankungen, Autoimmunerkrankungen (z.B.: Typ-1-Diabetes, Rheumatoide Arthritis und Multiple Sklerose), Erkrankungen aus dem psychiatrischen Formenkreis (z.B.: Depression und Schizophrenie), Infektionserkrankungen (speziell Tuberkulose) und Hypertonie dargestellt werden.(4)

Es gibt Studien, die eine Senkung der Gesamtmortalität durch Ausgleich einer Vitamin D-Defizienz nahelegen.(12) Neben vielen weiteren Risikofaktoren stellen verminderte, meist durch Malnutrition verursachte, Albuminwerte den stärksten Prädiktor für Mortalität und Morbidität unter Dialysepatienten dar. Yonemura et al. konnte in einer Studie von 2000 einen Zusammenhang zwischen der Gabe von aktivem Vitamin D und gesteigerten Albuminwerten im Blut nachweisen.(23)

Je mehr sich die Forschung mit dem Thema Vitamin D beschäftigt, desto mehr Fragen tun sich auf und Zweifel an bisher durchgeführten Studien werden laut. Es werden in Zukunft sicher weitere Auseinandersetzungen mit der Problemstellung des Vitamin D-Mangels notwendig sein.(24)

2.1.4 Vitamin D als Immunmodulator

In den letzten Jahren wurde der immunmodulierende Einfluss von Calcitriol immer wieder im Zusammenhang verschiedenster Forschungsarbeiten nachgewiesen. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass Patienten mit einem Vitamin D-Mangel eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionserkrankungen und auch für autoimmunes Geschehen aufzuweisen scheinen.(25)

Die Idee, Vitamin D könne mit dem Immunsystem in Zusammenhang stehen, ist keine neue. Bereits im 19. Jahrhundert wurde ein gesundheitsfördernder Effekt des Vitamin D-reichen Lebertrans und vermehrter Sonneneinstrahlung bei an Tuberkulose erkrankten Patienten bemerkt und aus dem 20. Jahrhundert gibt es Berichte über Tuberkulosepatienten, bei denen es nach Gabe von aus Lebertran isoliertem Vitamin D₂ in Kombination mit Sonneneinstrahlung zu einer Besserung ihres Zustandes kam.(26)

Calcitriol stimuliert die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen, welche wiederum eine eigene 1- α Hydroxylase besitzen. Wenn genügend Calcidiol zur Verfügung steht, sind die Zellen fähig Calcitriol herzustellen.(12) Es gibt Studien, in denen gezeigt wurde, dass die Funktion der Makrophagen unter dem Einfluss eines Vitamin D-Mangels deutlich eingeschränkt ist, was im Vergleich zu Vitamin D-suffizienten Patienten in einer schwächeren Immunantwort auf bakterielle Erreger resultierte.(27) Durch Vitamin D kommt es zu einer erhöhten Herstellung von antimikrobiellen Peptiden, welche die Membran von mikrobiellen Erregern spalten und so zur Abwehr beitragen.(12)

Der Beweis für die Aktivität der 1- α Hydroxylase in Makrophagen ist der deutliche Anstieg von Vitamin D bei Erkrankungen wie Tuberkulose, Sarkoidose und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.(28) Bei Sarkoidosepatienten kam es sogar trotz einer, den Vitamin D-Anstieg eigentlich hemmenden Hyperkalziämie, zu erhöhten Calcitriolspiegeln im Blut. Die vermehrte Aktivität der 1- α Hydroxylase in den Makrophagen lässt sich nicht, im Gegensatz zum gleichnamigen Enzym in den Nieren, durch ein vermehrtes Angebot an Kalzium hemmen.(12) Auch bei anderen Zellen der angeborenen Immunabwehr, wie den Dendritischen Zellen, konnten ein Vitamin D-Rezeptor und die 1- α Hydroxylase ausgemacht werden. Die Anwesenheit von Vitamin D führt zu einer Hemmung der Weiterentwicklung und Differenzierung der Dendritischen Zellen sowie zu einer Reduzierung deren antigenpräsentierende Funktion. Die angeborene Immunantwort wird reguliert, indem sie eine adäquate Abwehrreaktion gegen eindringende Keime in Kombination mit einer erhöhten Selbsttoleranz möglich macht.(12,29)

Zellen der erworbenen Immunabwehr, wie T- und B-Zellen, besitzen ebenfalls eine gewisse Menge an Vitamin D-Rezeptoren, welche bei Aktivierung der Zellen um ein Vielfaches gesteigert wird. Auf die B-Zellen hat Vitamin D eine hauptsächlich indirekte, durch T-Zellen vermittelte, aber auch eine, wie in neueren Studien nachgewiesen, direkte antiproliferative Wirkung. Zum Beispiel kommt es zu einer Hemmung der Erzeugung von Gedächtnis- und Plasmazellzellen, sowie zur Förderung der Apoptose der Immunglobulin-produzierenden B-Zellen, was in Zukunft für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen von Bedeutung sein könnte.(30)

Betrachtet man die T-Zellen, scheinen diese durch mehrere Mechanismen von Calcitriol beeinflusst zu werden. Systemisches Vitamin D wirkt auf die T-Zellen direkt endokrin, diese haben aber auch die Möglichkeit der intrakrinen Umwandlung von Calcidiol zu Calcitriol. Parakrin werden die T-Zellen durch die Umwandlung des Hormons in den umgebenden Monozyten oder Dendritischen Zellen beeinflusst. Außerdem gibt es noch den indirekten Einfluss von Calcitriol durch die Regulation der antigenpräsentierenden Zellen, wie zum Beispiel der natürlichen Killerzellen und der Dendritischen Zellen.(12,31) Behandelt man T-Zellen mit Calcitriol, wird die Sekretion von entzündungsfördernden Zytokinen einiger T-Helferzellen gehemmt. Die antiinflammatorischen wirkenden Zytokine der Th2-Zellen werden jedoch gefördert und die Anzahl der einer Autoimmunreaktion entgegen wirkenden regulatorischen T-Zellen steigt.(12)

Diese immunregulierenden Auswirkungen des Vitamin D auf Zellen der angeborenen und der erworbenen Immunabwehr könnten in Zukunft im Rahmen der Therapie von autoimmunologischen Erkrankungen eine maßgebliche Rolle spielen. Man sollte dabei jedoch beachten, dass Patienten durch speziell diese Mechanismen unter Vitamin D-Einfluss eventuell wiederum eine verminderte Antwort auf Pathogene aufweisen könnten.(12)

2.1.5 Ursachen eines Vitamin D-Mangels bei chronischer Niereninsuffizienz

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten in den CKD- Stadien 1-5D sollte Vitamin D jährlich gemessen werden. Als ausreichend werden dabei Werte von 30 ng/ml oder höher angesehen.(9) Veränderungen im Kalzium-, Phosphat-, Parathormon- und Vitamin D-Haushalt sind bei chronisch niereninsuffizienten Patienten häufig. Störungen dieser Art

beginnen meist im CKD-Stadium 3, die tatsächliche Ausprägung der Laborparameterveränderungen ist jedoch von Patient zu Patient stark unterschiedlich.(19)

Betrachtet man Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, scheinen in Summe bis zu 85% an zu niedrigen Vitamin D-Werten zu leiden. Gründe dafür gibt es viele: Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion sollten proteinarme Kost zu sich nehmen. Viele der nicht mehr erlaubten Nahrungsmittel würden aber reichlich Vitamin D beinhalten.(12)

Außerdem ist die Synthese von Vitamin D in der Haut, zusätzlich zu einer verminderten Sonnenexposition, bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und auch mit steigendem Alter, häufig eingeschränkt.(12,32) Mit dem Alter nimmt die 7-Dehydro-Cholesterin-Menge in der Haut ab. Bei über 70 jährigen kann es zu einer bis zu 75% reduzierten Vitamin D-Synthese kommen.(9)

Ab einem BMI von über konnte ein inverser Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Gehalt im Serum und dem Gewicht nachgewiesen werden. Adipositas gilt als Risikofaktor für einen Vitamin D-Mangel.(33)

Durch die krankheitsbedingte Abnahme der Nierenmasse und damit der Tubulusfunktion wird auch die renale Aktivität der 1- α Hydroxylase eingeschränkt und durch eine mögliche Proteinurie kann es noch zusätzlich zu einem Verlust des an das Vitamin D-bindende-Protein gebundene Calcitriol kommen.(12)

Eine Reduktion der GFR führt des Weiteren zu einem verringertem Transport von Vitamin D-Vorstufen in die Nieren. Die noch vorhandene 1- α Hydroxylase kann ihrer Arbeit nur erswert nachgehen und die bei einer chronischen Niereninsuffizienz häufig bestehende Hyperphosphatämie führt zu einer negativen Rückkoppelung der Calcitriol-Synthese.(34)

Da durch einen sekundären Hyperparathyreoidismus die Aktivität der 1- α Hydroxylase in der Niere verstärkt wird, werden die noch vorhandenen körpereigenen Vitamin D-Reserven aufgebraucht.(35)

Ferner konnte ein deutlicher Anstieg des FGF23-Wertes mit Abnahme der GFR nachgewiesen werden. Patienten, die kurz vor der Dialyse standen, hatten einen im Vergleich zu gesunden Probanden bis zu 1000-fach höheren FGF-23-Wert. Es besteht die Annahme, dass der im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz auftretende Vitamin D-Mangel zuerst aufgrund der hemmenden Wirkung des Wachstumsfaktors auftritt, lange bevor die Abnahme der Nierenmasse eine Rolle spielt.(36)

Neuere Studienergebnisse deuten auf genetische Polymorphismen in Bezug auf das Vitamin D-bindende Protein, welches einen großen Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Vitamin D hat, hin. Es wäre möglich, dass die zur Bestimmung des Vitamin D-Status herangezogenen Richtwerte in Zukunft neu überdacht und an genetische Unterschiede der Probanden angepasst werden müssen.(37)

Allgemein ist noch zu sagen, dass das Auftreten einer Mangelerkrankung dieser Art mit der Durchlässigkeit der Haut für UV-Strahlen in Zusammenhang steht. Menschen mit einem von Natur aus dunklerem Hautton und Menschen, die häufig Sonnencreme benutzen, haben ein erhöhtes Risiko für eine Vitamin D-Insuffizienz bzw. für einen Mangel.(33)

Die Jahreszeit, der Breitengrad und die Tageszeit haben auch einen deutlichen Einfluss auf die Vitamin D-Produktion. Zum Beispiel kommt es ab 35 Grad nördlicher Breite von November bis Februar so gut wie zu keiner endogenen Vitamin D-Herstellung.(9)

2.1.6 Vitamin D-Substitution bei Hämodialysepatienten

Ende der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts war man noch der Überzeugung, die 1- α Hydroxylase, welche Calcidiol zu Calcitriol hydroxyliert, gäbe es nur in den Nieren. Aufgrund dieser Überlegung wäre es sinnlos, Patienten mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz Vitamin D-Vorstufen, wie Cholecalciferol oder Ergocalciferol, zu verabreichen. Durch die Entdeckung, dass die 1- α Hydroxylase sowie der Vitamin D-Rezeptor in weit mehr Zellen des Körpers vorkommen als früher angenommen, ergab sich eine neue Blickweise auf die Vitamin D-Substitution bei chronisch Niereninsuffizienten.(38)

Die bei CKD- Patienten zur Therapie zugelassenen Formen von Vitamin D enthalten die in der Natur vorkommenden Stoffe Ergocalciferol, Cholecalciferol, Calcidiol und Calcitriol. Synthetische Vitamin D₂-Analoga beinhalten Paricalcitol und Doxercalciferol. Synthetische Vitamin D₃-Analoga wären Alfacalcidol, Falcitriol und 22-Oxacalcitriol (Maxacalcitol). Doxercalciferol und Alfacalcidol sind bereits hydroxyliert und müssen nicht in der Niere aktiviert werden, sondern nur noch in der Leber.(19) Die Vitamin D-Präparate können auf nüchternen Magen oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Dabei wird keine zusätzliche fetthaltige Nahrung im Verdauungstrakt zur Aufnahme benötigt.(33)

„The National Kidney Foundation“ empfiehlt im „K/DOQI- Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease“ (2003) für Hämodialysepatienten mit einem Parathormonwert von >300 pg/mL die Einnahme von aktivem Vitamin D, wobei die intravenöse Verabreichung von Calcitriol den PTH-Spiegel im Vergleich zur täglichen oralen Calcitriol-Einnahme effektiver senkt.

Ziel ist es, so den PTH-Spiegel zu reduzieren und die Knochenstruktur zu schützen.

Bei Patienten mit Kalzium- und Phosphatwerten im Normbereich kann eine Behandlung mit alternativen Vitamin D-Analoga in Betracht gezogen werden. Die Kalzium-, Phosphat- und PTH-Werte im Blut sollten in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Innerhalb dieser Leitlinien wird vor allem auf die Prävention der renalen Osteodystrophie mit aktivem Vitamin D im Rahmen der Hämodialyse eingegangen.(22)

In den Empfehlungen der “KDIGO: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)”, welche 2009 im „Kidney International“ veröffentlicht wurden, wird eine Messung des Vitamin D-Spiegels für Patienten im CKD-Stadium 3-5D empfohlen. Treten bei Patienten im CKD-Stadium 5D erhöhte PTH-Werte, also Werte, die das 9-fache des oberen Normalbereichs überschreiten, auf, wird die Gabe von Calcitriol, anderer Vitamin D-Analoga und/oder Kalziummimetika befürwortet. Bezogen auf eine Vitamin D-Insuffizienz soll nach den gleichen Therapiestrategien wie bei Gesunden vorgegangen werden.(19)

In „The Endocrine Society’s Clinical Practice Guidelines“ steht, dass über 18 Jahre alten, Vitamin D defizienten Patienten 50 000 IU Vitamin D₂ oder Vitamin D₃ (= 6 000IU/d) einmal wöchentlich über 8 Wochen verabreicht werden soll. Die nachfolgende Dosierung zur Aufrechterhaltung eines Vitamin D-Wertes von >30 ng/ml soll 1500-2000 IU pro Tag betragen. Um einer Hyperkalzämie vorzubeugen, soll der Vitamin D- und der Kalziumwert regelmäßig kontrolliert werden.(33)

Heaney et al. konnte im Rahmen einer Studie von 2003 eine „Faustregel“ formulieren, welche besagt, dass die tägliche Einnahme von 1000 IU Vitamin D den 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel um ca. 10 ng/ml anhebt.(39)

„The Endocrine Society’s Clinical Practice Guidelines“ empfehlen außerdem “vorsichtiges” Sonnenbaden und stellen eine Liste mit Vitamin D-reichen Nahrungsmitteln zur weiteren

Recherche zur Verfügung. Des Weiteren sollen bei Risikopatienten, zu welchen Niereninsuffiziente gehören, Screenings der Vitamin D-Werte durchgeführt werden.

Einige Studienergebnisse haben gezeigt, dass durch das Zuführen von Vitamin D₃, im Gegensatz zu der Einnahme des pflanzlichen Vitamin D₂, der Vitamin-Spiegel stärker ansteigt. Man geht davon aus, dass die Ursache in unterschiedlichen Seitenketten zu finden ist (Ergocalciferol hat eine zusätzliche Methylgruppe an C₂₄) und diese die Konversionsrate von Vitamin D₂ zu Calcitriol und die Affinität des pflanzlichen Stoffes zum Vitamin D-bindenden-Protein und zum Vitamin D-Rezeptor beeinflusst.

Außerdem konnte herausgefunden werden, dass aus Ergocalciferol entstandenes Calcitriol durch einen weiteren Stoffwechselschritt in den Nieren (bei dem durch die dort zu findende 24-Hydroxylase, 1,24,25-Trihydroxyvitamin D₂ entsteht) deaktiviert wird. Im Gegensatz dazu wird aus Cholecalciferol entstandenes Calcitriol hier zu 1,24,25-Trihydroxyvitamin D₃ hydroxyliert und welches weiter an Vitamin D-Rezeptoren gebunden werden kann.

Um in dieser Form deaktiviert zu werden, wäre eine weitere Seitenkettenoxidation von Nöten, das durch Cholecalciferol entstandene Vitamin D bleibt also länger biologisch aktiv.(18)

Die KDOQI Guideline von 2003 spricht sich aufgrund eines niedrigeren metabolischen Risikos im Vergleich zu einem Cholecalciferol-Einsatz eher für die Gabe von Ergocalciferol aus.(22)

Trotz des in den letzten Jahren stetig steigenden wissenschaftlichen Interesses an Vitamin D und Forschungen bezüglich der Vitamin D-Substitution bei Hämodialysepatienten sind noch nicht ausreichend Daten vorhanden, um eine klare Leitlinie definieren zu können.(38)

2.1.7 Gefahren der Vitamin D-Gabe

Eine Vitamin D-Intoxikation tritt normalerweise nicht bei einem Vitamin D-Wert unter 150 ng/ml im Serum auf.(5)

Eine Vergiftung durch Vitamin D-Präparate ist extrem selten, aber bei Einnahme sehr hoher Dosen durchaus möglich. Dosierungen über 50.000 IU Vitamin D₃ pro Tag können den Vitamin D-Spiegel auf über 150 ng/ml anheben und somit zu einer Hyperkalziämie und Hyperphosphatämie führen. Patienten mit einer granulomatösen Grunderkrankung wie Sarkoidose oder Tuberkulose sind eher gefährdet, da die hier aktiven Makrophagen vermehrt

Vitamin D bilden und es so leichter zu einem Kalzium- und Phosphatanstieg kommen kann.(9)

Die Symptome einer Hyperkalziämie (Gesamtserumkalziumwerte $> 2,7$ mmol/l) sind häufig unspezifisch und können deswegen leicht übersehen werden. Die Erkrankten präsentieren sich unter anderem mit Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Gewichtsverlust, Polyurie, Polydypsie, muskuloskelettalen Schmerzen, Apathie und Depression. Bei starker Überdosierung kommt es zur Ablagerungen von Kalzium im Gelenksbereich, in Blutgefäßen und in Organen.

Diese Symptome zeigten sich erst bei Patienten mit einem konstanten Vitamin D-Wert >940 ng/ml, was zu der Annahme einer doch großen therapeutischen Breite von Vitamin D führt. Zumindest bei Patienten mit einer intakten Nierenfunktion müsste schon eine chronische Überdosierung vorliegen, um solche Werte zu erhalten.(35)

Allerdings konnte bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion in frühen CKD-Stadien die unter Vitamin D- Gabe eine Hyperkalziämie entwickelten, eine kurzfristige oder sogar längerfristige Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet werden.(22)

Eine minimale Erythemdosis ultravioletter Strahlung (welche 15 Minuten Sonnenbaden im Badeanzug im Juni entsprechen würde) kann, bei einer hellhäutigen Person, zu einer Vitamin D-Produktion von bis zu 10.000 bis 20.000 IU führen. Bei regelmäßigem Sonnenkonsum dieser Art käme es zu stattlichen Werten und trotzdem gibt es keinen einzigen belegten Fall einer Vitamin D-Intoxikation, die durch Sonnenbaden zustande gekommen wäre.

Aufgrund Studien der vergangenen Jahre konnte ein täglicher Konsum von 10.000 IU für gesunde Probanden als verträglich eingestuft werden.(40)

Betrachtet man speziell die therapeutische Verabreichung von aktiven Vitamin D, ist noch zu vermerken, dass es hier zu einer deutlichen Verminderung der PTH-Werte kommen kann.

Diese können zu einem erniedrigten Knochenstoffwechsel und damit zur sogenannten „adynamen Knochenerkrankung“, welche durch reduziertes Knochenvolumen bzw. -mineralisation gekennzeichnet ist, führen. Aus diesem Grund müssen Kalzium-, Phosphat- und PTH-Werte während der Therapie mit Vitamin D regelmäßig kontrolliert werden.(22)

2.2 Hepatitis B

Das humanpathogene Hepatitis B Virus, welches auch nach seinem Entdecker als Dane Partikel bezeichnet wird, gehört zu der Familie der Hepadnaviren und besteht bei einem Durchmesser von 42 nm aus einer äußeren Lipoproteinhülle und einem Nukleokapsid.

Dieses enthält neben der viralen DNA auch eine reverse Transkriptase.

Es verursacht akute und chronische Hepatitiden, welche im weiteren Verlauf in eine Leberzirrhose und/oder ein hepatozelluläres Karzinom übergehen können.(41)

Zurzeit sind 8 verschiedene Genotypen (A-H) bekannt, im nördlichen Europa und in USA herrscht der Genotyp A2 vor.(42)

Die Hepatitis B-Impfung ist die erste auf gentechnischem Weg hergestellte Impfung und wurde 2011 als Routineimpfung in den WHO-Mitgliedsstaaten eingeführt. Das Ziel ist es, mit einer flächendeckenden Impfung die Erkrankung auszurotten, was allerdings, sollte sich die Strategie als erfolgreich erweisen, Jahrzehnte dauern wird. Die Impfung gegen Hepatitis B ist die erste erfolgreiche Impfung gegen eine wichtige Krebserkrankung des Menschen:

Bei Geimpften konnte konsekutiv eine niedrigere Leberzellkarzinomrate nachgewiesen werden.(42)

2.2.1 Epidemiologie

Hepatitis B zählt zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit: 2 Milliarden Menschen haben eine Hepatitis B-Infektion durchgemacht und ca. 5 % der Weltbevölkerung sind chronisch infiziert.(43) Mehr als 780 000 Menschen sterben jährlich an den Konsequenzen einer akuten oder chronischen Hepatitis Infektion.(44)

Die Prävalenz ist in Subsahara-Afrika und in Ostasien am höchsten. Sehr hohe Infektionsraten finden sich außerdem im Amazonasgebiet und dem Süden Ost- und Zentraleuropas.

Im mittleren Osten und auf dem Indischen Subkontinent sind schätzungsweise 2-5%, in Westeuropa und Nordamerika weniger als 1% der Population chronisch infiziert.(44)

Betrachtet man Europa, variiert die Prävalenz von 0,1% (Irland und Niederlande) bis zu einem Maximum von 7% (Türkei). Generell ist sie im Norden und Westen Europas geringer und nimmt dann gegen Süden hin zu.(45)

Im Kollektiv der Dialysepatienten stellt Hepatitis B überhaupt die häufigste Lebererkrankung dar.(46) Die Inzidenz bei Dialysepatienten der westlichen Länder beträgt zwischen 0,6 und 6,6%, in der asiatisch- pazifischen Region 1,3% bis 14,6% und in China ca. 11,9%.(2) Durch vorbeugende Maßnahmen gegen die Infektion hat die Prävalenz und Inzidenz bei Hämodialysepatienten zwar deutlich abgenommen, sie ist jedoch nach wie vor verhältnismäßig hoch.(2,46)

2.2.2 Übertragung

Hepatitis B-Viren sind weitgehend hepatotrop, speziesspezifisch und deren Transfer kann praktisch nur über den Blutweg erfolgen. Allerdings ist die Zahl der infektiösen Viren im Blutplasma bzw. im Serum so hoch, dass durch kleinste physiologische Blutkontaminationen auch andere Körperflüssigkeiten infektiös werden. Ausschlaggebend für die Infektiosität ist die Zahl der HBV-Partikel im Blut. Werte deutlich $<10^6$ /ml (2000 000 IU/ml) dürften bei Schleimhautkontakten und kleineren Verletzungen nicht mehr für die Übertragung ausreichen.(42) Dem Immunsystem ist meist nur eine verzögerte, symptomatikauslösende Reaktion auf die Infektion möglich (siehe Kapitel 2.2.5) und es kann bereits eine hohe Infektiosität einige Wochen vor Krankheitsausbruch bestehen.(43) Auch von chronisch infizierten Patienten kann jahrzehntelang eine Ansteckungsgefahr ausgehen, weswegen jeder HBs-Ag-Positive als potenziell infektiös angesehen werden muss.(43)

Es hat sich herausgestellt, dass drei Übertragungsarten überwiegen:

In Hochendemiegebieten wird HBV vor allem perinatal von infizierten Müttern an ihre Neugeborenen weitergegeben. In Gebieten mit einer geringeren Infektionsdichte ist die Übertragung auf sexuellem Weg vorherrschend.(47) Die dritte der häufigsten Übertragungsarten ist der Infektionsweg durch Injektionen, Bluttransfusionen oder während der Dialyse. Vor allem in Entwicklungsländern ist die Hepatitis B-Übertragung durch Transfusionen trotz gesteigerter Sicherheitsmaßnahmen, wie das Screening von Blutprodukten und der vermehrten Verwendung von Erythropoetin, noch relevant. Andere mögliche Infektionswege sind unter anderem die nosokomiale Übertragung durch kontaminierte medizinische Instrumente, Nadelstichverletzungen, HBV-positive Organspender, aber auch durch „Needle-Sharing“ wie es unter Drogenabhängigen vorkommt und nicht fachgerecht gewartetes Tattoo-Instrumentarium.(46,48,49)

Hämodialysepatienten haben einen erhöhten Bedarf an Blutprodukten, außerdem kommt es während des Dialysevorgangs durch die Shunt-Punktion zu einer regelmäßigen Verletzung der schützenden Hautbarriere.(1) Da es dem Virus möglich ist, bei Raumtemperatur außerhalb des Körpers für mindestens 7 Tage zu überleben, kann es durch Blutspritzer, Kontaminationen an den Händen des Dialysepersonals oder kontaminierte Maschinen und Oberflächen zur Ansteckung kommen.(1,50) Daher sollten alle Patienten routinemäßig auf Hepatitis B untersucht werden.(10) Es wird für HBV-positive Dialysepatienten außerdem die räumliche und/oder zeitlich-organisatorische Trennung von ungeimpften Gesunden, eine ausreichende Schulung bezüglich ihres Verhaltens im Dialysezentrum sowie die Verwendung von dem Infektionstyp zugeordneten Dialysegeräten empfohlen. Durch die konsequente Durchführung der Standardhygienemaßnahmen lassen sich nosokomiale Hepatitiden bei Dialysepatienten fast vollständig verhindern.(51)

2.2.3 Klinik

Die Inkubationszeit beträgt im Durchschnitt etwa 60-120 Tage, die Dauer ist vor allem von der Erregerdosis abhängig. Die Krankheitssymptome werden vorwiegend durch die Immunabwehr des Infizierten und nicht durch das Virus selbst hervorgerufen, weshalb die klinische Symptomatik sehr unterschiedlich verlaufen kann.(43) Das Virus kann grundsätzlich sowohl eine akute, als auch eine chronische Leberentzündung (HBs-Ag bleiben länger als 6 Monate nachweisbar) verursachen. (47)

Bei einem Drittel der immunkompetenten Patienten kommt es zu einer akut ikterischen Hepatitis und bei einem weiteren Drittel ist ein anikterischer Krankheitsverlauf zu erwarten. Beim letzten Drittel sowie gehäuft bei kleinen Kindern und Immunsupprimierten verläuft die Erkrankung asymptomatisch. Die Frühphase der Infektion beginnt mit unspezifischen Symptomen (Appetitlosigkeit, Gelenkschmerzen, Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen und Fieber). Im Falle der ikterischen Hepatitis kommt es nach drei bis zehn Tagen zur ikterischen Phase, die durch dunklen Urin, gelbe Skleren, hellen Stuhl und Gelbfärbung der Haut gekennzeichnet ist.(43,47) Auch die Beteiligung anderer, extrahepatischer Organsysteme ist möglich.(52) Bei circa 0,5-1% der Infektionen kommt es zum fulminanten Verlauf, welcher in einem akuten Leberversagen enden kann.(47)

Eine vollständige Ausheilung findet bei über 90% der immunkompetenten Patienten statt, während sich bei ca. 10% der Erwachsenen, wie auch bei den meisten immunsupprimierten Patienten, Säuglingen und Kindern unter 10 Jahren eine chronische Verlaufsform entwickelt.(47) Im weiteren Verlauf können eine Leberzirrhose und/ oder ein Leberzellkarzinom entstehen.(41)

Durch die bei Dialysepatienten fehlende oder schwache Immunabwehr ist es dem Körper oft nicht möglich, das Virus aus dem Serum zu eliminieren, wodurch es zu einer starken Vermehrung und zu einem prolongierten Verlauf kommen kann.(1,50,53)

Die akute Hepatitis B zeigt hier jedoch meist einen mildereren, anikterischen und subklinischen Verlauf, was das frühzeitige Erkennen der Erkrankung erschwert.(53,54)

Bei immunkomprimierten Patienten kommt es in 30-90% der Fälle zu einer chronischen Hepatitis B. Das Risiko ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln, ist ebenso erhöht.(43)

2.2.4 Diagnostik

Die Diagnose einer akuten HBV-Infektion stützt sich, neben der Anamnese und der eventuell vorhandenen Klinik, auf den Nachweis einer deutlich gesteigerten Aktivität der Lebertransaminasen und auf eine HBs-Ag-, AntiHBc- und eventuell eine HBe-Ag-Positivität, sowie auf den Nachweis einer hohen replikativen Aktivität (HBV-DNA) im Serum. Stark erhöhte ALT-Werte gegenüber AST und anderen leberspezifischen Enzymen sind für die Erkrankung typisch.(42)

Im Blut der Patienten finden sich verschiedene Virusantigene und die dagegen gebildeten Antikörper. Das HBs-Antigen (Surface-Antigen) ist Bestandteil der Virushülle, das HBc-Antigen (Core-Antigen) bildet das Kapsid des Virus. Es findet sich des Weiteren das sogenannte HBe-Antigen, welches der sekretorischen Form des HBc-Ag entspricht, und das von den infizierten Hepatozyten in die Blutbahn sezerniert wird. Der Nachweis von HBV-DNA bedeutet Infektiosität, die korrespondierenden Antikörper heißen Anti-HBs-Ak, Anti-HBc-Ak und Anti-HBe-Ak.(42) Die typische Abfolge der Antigene und Antikörper, sowie ihre Verweildauer im Blut des Patienten, geben Einblicke bezüglich Infektiosität, Infektionsablauf und klinischer Verlaufsform.(47)

Der Nachweis von HBs-Ag, welches 30-60 Tage nach Exposition im Serum zirkuliert und dort eine variable Zeit verweilt, deutet auf eine laufende Infektion und mögliche Infektiosität bei neu infizierten Personen hin.(47)

HBc-Ag induziert 1-2 Wochen nach dem Auftreten, ca. zeitgleich mit dem Anstieg der Aminotransferasen und dem Auftreten möglicher Symptome, die Bildung von Anti-HBc-Ak.(48) Der Nachweis von Anti-HBc-IgM-Ak, welche ca. 6 Monate im Blut persistieren, und HBs-Ag im Serum beweisen die akute Hepatitis B.(41) Die erst später entstehenden, darauffolgenden Anti-HBc-IgG-Ak stellen Durchseuchungsmarker dar und sind somit auch nach ausgeheilter HBV-Infektion lebenslang nachweisbar.

Bei Patienten, die sich auf dem Weg der Genesung befinden, verschwindet das HBs-Ag innerhalb von 2-3 Monaten und es entwickeln sich Anti-HBs-Ak, welche eine Immunität gegen HBV anzeigen.(41) Das HBe-Ag kann bei Patienten mit akuter oder chronischer Infektion gefunden werden, korreliert meist mit der Höhe der HBV-DNA und deutet auf erhöhte Infektiosität hin.(47)

Serologische Hepatitis B-Marker				Interpretation
HBs-Ag	Total Anti-HBc	Anti-HBc-IgM	Anti-HBs- Ak	
-	-	-	-	Nicht infiziert
+	-	-	-	Akute Infektion, frühe Inkubationsphase
+	+	+	-	Akute Infektion
-	+	+	-	Akute abheilende Infektion
-	+	-	+	Postinfektiös, geheilt und immun
+	+	-	-	Chronische Infektion
-	+	-	-	Falsch positives Ergebnis, Postinfektiös oder „low level“ Infektion
-	-	-	+	Immun (bei einem Titer > 9 IU/L)

Tabelle 1: Interpretation des serologischen Status bei Verdacht auf Hepatitis B-Infektion (47)

Im Blut eines geheilten Patienten, welcher eine HBV-Infektion durchgemacht hat, finden sich vorwiegend Anti-HBs-Ak und Anti-HBc-Ak. Bei geimpften Patienten lassen sich nur Anti-HBs-Ak nachweisen und im Rahmen der chronischen Hepatitis zeigen sich HBs-Ag und Anti-HBc-Ak.(47)

2.2.5 Immunabwehr gegen Hepatitis B

Typisch für den Verlauf der HBV-Infektion bei Erwachsenen ist, dass das Virus erst einige Wochen inaktiv bleibt, bevor es mit einer exponentiell verlaufenden Replikation, welche zu hohen Virämiewerten und Befall von nahezu allen Hepatozyten führen kann, beginnt.(55)

HBV scheint vom angeborenen Immunsystem kaum erkannt zu werden, weswegen es auch „stealth virus“ („heimliches, listiges Virus“) genannt wird.(42) Es gibt allerdings Studien, die auf eine Immunreaktion bei sehr hohen Viruskonzentrationen hinweisen.(55)

Die zurzeit vorherrschende Meinung besagt, dass das Virus Mechanismen entwickelt zu haben scheint, mit denen es eine potentielle Erstreaktion des Körpers umgeht oder sogar aktiv hemmt.(55)

Besonders von Bedeutung ist bei der Hepatitis B-Infektion die erworbene Immunabwehr. Vor allem T-Zellen stehen hier im Vordergrund.(56) Diese sind allerdings erst einige Wochen nach der Infektion im Serum nachweisbar, da die Stimulation der T-Zellen während der anfänglichen Ruhephase vor Beginn der Replikation des Virus nicht ausreicht, um die T-Zellen entsprechend anzuregen.(55) Die Aktivierung der CD4-positiven T-Helferzellen erfolgt über die Präsentation von verarbeiteten Virusantigenen über das HLA-Klasse-II-Molekül und den T-Zell-Rezeptor durch antigenpräsentierende Zellen (z.B. Monozyten, Makrophagen).(50,56) Die Entstehung von CD4-positiven T-Helferzellen ist notwendig, da diese die weitere protektive Antikörperproduktion der B-Zellen sowie die Entstehung der CD8-positiven T-Zellen ermöglichen.(56) CD8-positive T-Zellen wiederum sind fähig, Epitope des HBc-Ag zu erkennen und die virusinfizierten Zellen zu lysieren. Es kann dabei zu einer Viruselimination, wie auch zu Schäden des Leberparenchyms und der damit einhergehenden Symptomatik, kommen.(56) Die durch CD8- und CD4-positive T-Zellen aktivierten B-Zellen produzieren im weiteren Verlauf protektive Anti-HBs-Antikörper, welche freie Viruspartikel aus der Zirkulation entfernen und eine fortgesetzte Infektion von

Hepatozyten verhindern.(50) Dieser Vorgang ist auch für die Wirkung der HBV-Impfung maßgeblich.(57) Heilt die Infektion aus, kommt es zur Ausreifung von langlebigen T-Gedächtniszellen.(55)

Eine chronische Hepatitis B-Infektion ist mit einer verminderten Ausbildung von T-Gedächtniszellen vergesellschaftet. Des Weiteren kommt es zu einem Erschöpfungszustand der HBV-spezifischen T-Zellen, welcher von einer funktionalen T-Zellen Hemmung bis hin zu einer Deletion derselben reichen kann.(55) Der immense Überschuss an im Blut vorliegendem HBs-Ag bei einer chronischen Hepatitis B fängt vorhandene Antikörper ab und verbraucht diese. Außerdem fördert die große Menge von HBV-Ag im Blut und deren Kontakt mit T- und B- Lymphozyten in Kombination mit schwach ausgeprägten proinflammatorischen Signalen das Entstehen einer Immuntoleranz.(42)

2.2.6 Hepatitis B-Impfung bei Gesunden

Eine Impfung gegen Hepatitis B existiert seit den 1970er Jahren. Damals wurden gereinigte und virusinaktivierte HBs-Ag aus dem Plasma von HBV-Trägern gewonnen und zur aktiven Immunisierung Probanden verabreicht.(42) Mitte der 1980er Jahre wurden die Antigene erfolgreich mit gentechnischen Methoden in Hefezellen („*Saccharomyces cerevisiae*“) hergestellt.(42) Diese, heute noch weltweit genutzte, zweite Generation der HBV-Impfung beinhaltet den ersten gentechnisch hergestellten und amtlich zugelassenen Impfstoff, welcher je nach Hersteller 10-20 µg HBs-Antigen des Genotyps A2 und Aluminiumhydroxid bzw. -phosphat als Adjuvans enthält.(42)

Heute kommen auch verschiedene Kombinationsimpfstoffe zum Einsatz.(45)

Bekamen anfänglich nur bestimmte Risikogruppen eine Schutzimpfung, wurde später ein Impfschema für Neugeborene entwickelt, welches 1992 als WHO-Empfehlung und 2011 als Routineimpfung in WHO-Mitgliedsstaaten eingeführt wurde.(44,45) Dies hat zu einem weltweitem Abfall der Infektionsraten und den damit einhergehenden Komplikationen geführt.(45)

Bei gesunden Probanden ist die Impfung zu ca. 95 % effektiv, gewisse Faktoren können den Impferfolg jedoch mindern. Eine erniedrigte Impfantwortrate findet sich zum Beispiel bei Patienten über 40 Jahre, Rauchern, Adipositas, Alkoholabusus, Diabetes Mellitus, Zöliakie, Immunsupprimierung, sowie bei falscher Handhabung des Impfstoffes, sowie insbesondere

auch bei chronischer Hämodialyse.(45) Patienten im CKD-Stadium 5/5D entwickeln nur in 50-60% der Fälle eine ausreichende Impfantwort.(3)

Ob die Grundimmunisierung erfolgreich war, kann man anhand des Vorhandenseins und der Höhe der Anti-HBs-Antikörper, dem sogenannten „Titer“, im Blut überprüfen.

Die Titerbestimmung soll erst ein bis zwei Monate nach der letzten Impfdosis erfolgen und dann aufgrund eines rascheren Titerabfalls bei Hämodialysepatienten auch in regelmäßigen Abständen überprüft werden.(45)

Von „Non-Respondern“, also von Menschen ohne ausreichende Impfantwort, spricht man bei einem Antikörpertiter von <10 IU/l. Ab einem Wert ≥ 10 IU/l ist zwar von einer „Serokonversion“, bei der es zur Entwicklung von spezifischen HBs-Antikörpern gegen HBs-Antigene kommt, die Rede. Eine „Seroprotektion“, also ein ausreichender Schutz gegen HBV, ist aber erst mit einem Titer ≥ 100 IU/l erreicht.(3)

Es wird eine mehrfache Gabe des Impfstoffes empfohlen, da es sich bei der HBV-Impfung um einen Totimpfstoff handelt. Das heißt es werden nur Erregerbestandteile verabreicht, welche im Vergleich zu einem Lebendimpfstoff eine geringere Immunantwort im Körper auslösen.(42) Grundsätzlich wird die intramuskuläre Injektion befürwortet, da die Diffusion des Impfstoffes in das Fettgewebe die Impfantwort schwächt.(45)

Der österreichische Impfplan von 2015 sieht eine gratis Grundimmunisierung durch die Verabreichung eines 6-fach-Impfstoffes, welcher unter anderem $10 \mu\text{g}$ HBs-Ag enthält, im Säuglingsalter vor. Im Alter von 3 Monaten soll die erste Impfung, die Folgeimpfung 2 Monate später verabreicht werden. Die dritte Gabe erfolgt frühesten 6 Monate bis 9 Monate nach der zweiten Impfung.(58) Gesunden Schulkindern, welche im Säuglingsalter keine Grundimmunisierung erhalten haben, wird die Verabreichung von 5 oder $10 \mu\text{g}$ HBs-Ag im Abstand von einem Monat angeraten. Die dritte Impfung soll hier 6 Monate nach der ersten gegeben werden. Das gleiche Impfschema kommt auch bei Erwachsenen ab 16 Jahren ohne vorangegangene Grundimmunisierung zum Einsatz, nur das die Dosierung hier 10 oder $20 \mu\text{g}$ HBs-Ag pro Injektion beträgt. Für alle Altersklassen sind noch alternative Schnellimpfschemata vorhanden.(58,59) Eine Auffrischungsimpfung soll bei im Säuglingsalter grundimmunisierten Kindern im Schulalter durchgeführt werden. Bei

Erwachsenen wird, sofern diese nicht zu gewissen Risikogruppen zählen, weder eine Titer-Bestimmung, noch eine Auffrischungsimpfung empfohlen (siehe Tabelle 2).(58)

Eine Indikation für eine Hepatitis B- Impfung bzw. regelmäßige Auffrischungsimpfungen oder Titerkontrollen besteht bei folgenden Risikopersonen:

Personen mit riskantem Sexualverhalten (z.B.: Ehepartner bzw. Sexualpartner eines an HBV- Erkrankten)

Kontaktpersonen zu an HBV- Erkrankten oder HBV-Trägern

Alle in medizinischen Berufen tätigen Personen (auch Auszubildende)

Personen mit häufigem Bedarf an Plasma-, Blutprodukten (z.B.: Hämodialyse-Patienten)

i. v. Drogenabhängige

Reisende in Gebiete mit hoher Hepatitis B- Infektionsprävalenz

Nicht immunisierten Personen mit einer chronischen Lebererkrankung

Personen mit Infektionsrisiko durch Blutkontakte mit möglicherweise infizierten Personen (Ersthelfer, Polizisten)

Personen, die beruflich Injektionsnadeln einsammeln oder entsorgen

Personal plasmafraktionierender Unternehmen

Personal von Einrichtungen für geistig Behinderte

***Tabelle 2:** Risikopersonen, bei denen eine Indikation für eine Hepatitis B-Impfung bzw. für regelmäßige Auffrischungsimpfungen oder für Titerkontrollen besteht (58)*

Zu möglichen Nebenwirkungen ist zu sagen, dass die HBV-Impfung als sehr sicher gilt.

Die häufigsten unerwünschten Reaktionen sind Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle, Unwohlsein, Kopfschmerzen, leichtes Fieber und Muskelschmerzen. Ein Zusammenhang zwischen demyelinisierenden neurologischen Erkrankungen, wie Multiple Sklerose, und der Impfung konnte nach Verdachtsmomenten ausgeschlossen werden.(45)

2.2.7 Hepatitis B-Impfung bei Dialysepatienten

Die Hepatitis B-Impfung wird für alle Dialysepatienten (Hämo- und Peritonealdialysepatienten), aber auch generell für chronisch niereninsuffiziente Patienten empfohlen.(60) Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass Patienten im CKD Stadium 5, welche vor einer Hämodialyse stehen, eine bessere Responderrate sowie höhere Titerwerte aufweisen, als solche die sich bereits in Hämodialysebehandlung befinden.(2,61)

Je früher ein chronisch niereninsuffizienter Patient gegen Hepatitis B geimpft wird, desto bessere Ansprechraten sind vorzufinden.(3)

Bei dialysepflichtigen Patienten wird zumeist eine höhere Dosierung (meist 40 µg HBs-Ag) oder auch eine gehäufte Verabreichung des Impfstoffes befürwortet.(58,60)

Die in den "Guidelines for Vaccinating Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease" aus 2012 des CDC vorkommenden Impfschemata für immunsupprimierte Probanden über 20 Jahre sehen eine dreifache Gabe von 40 µg/ml HBs-Ag vor.(60)

Ein in den "Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients" des CDC vorkommendes alternatives Impfschema empfiehlt die Gabe von zweimal 20 µg HBs-Ag im Abstand von 0, 1, 2 und 6 Monaten.(47)

Bei Patienten im Stadium CKD 5D soll die Impfantwort 1-2 Monate nach der Verabreichung der letzten Dosis auf jeden Fall überprüft werden.(60)

Wie bereits erwähnt, entwickeln Patienten im CKD Stadium 5 in nur 50-60% der Fälle eine ausreichende Impfantwort.(3) Bei hämodialysierten Patienten kam es 3 Monate nach der letzten Injektion nur in 73-76,6% der Fälle zu einer Serokonversion mit Anti-HBs-Ak-Werten >10 IU/l. Werte >100 IU/l wurden nur bei ca. 50 % der Probanden erreicht.(45)

Es konnte dargestellt werden, dass eine schützende Impfantwort bei den meisten Gesunden bis zu 20 Jahre im Bereich des Möglichen sind. Bei Patienten im CKD Stadium 5D kam es allerdings bei 41% der Responder nach 3 Jahren zu einem Verlust der Anti-HBs-Ak.(45)

Ein Ansatz ist es, für alle Personen, die nach der Grundimmunsierung einen Anti-HBs-Ak Wert von <10 IU/l aufweisen, die Impfungen nach dem gleichen Schema ein weiteres Mal zu verabreichen und den Titer 1-2 Monate nach der dritten Gabe zu prüfen.(60)

Bei Non-Respondern mit einem gesunden Immunsystem konnte damit bei 25-50% und bei Gabe von 3 zusätzlichen Dosen bei 50-75% eine adäquate Impfreaktion nachgewiesen werden. Für Personen, bei denen auch nach insgesamt 6 Einzelgaben des Impfstoffes keine adäquate Impfantwort erreicht werden konnte, gibt es bislang keine ausreichenden Studiendaten, die eine Verbesserung der Immunreaktion durch weitere Impfstoffverabreichungen zeigen. Das Vorliegen einer Infektion sollte bei Non-Respondern nach dem zweiten erfolglosen Impfzyklus durch die Überprüfung des Vorhandenseins von HBs-Ag im Blut abgeklärt werden.(47)

Im Rahmen einiger Studien wurde der Effekt weiterer Impfungen bei Non-Respondern im Kollektiv der Hämodialysepatienten beobachtet. Die Impfantwortraten variierten zwischen 40-50% nach 2 oder 3 zusätzlichen intramuskulären Gaben von 40 µg HBs-Ag und 64% nach 4 weiteren intramuskulär verabreichten Injektionen mit je 10 µg.(47)

Orientiert man sich an den “Guidelines for Vaccinating Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease” aus 2012 des CDC, sollten die Anti-HBs-Ak bei Hämodialysepatienten jährlich getestet und die Notwendigkeit einer sogenannten „Booster-Dosis“ erwogen werden. Diese wird ab Werten von <10 IU/l empfohlen.(60)

Bei Hämodialyse-Patienten wird ein Titer von über 100 µg befürwortet. Für Probanden, die diesen Titer erreichen, gibt es den Ansatz, diesen grundsätzlich im 5 Jahresintervall eine zusätzliche „Booster- Dosis“ zu verabreichen.(45,62)

2.2.8 Ursachen einer verminderten Immunantwort bei Hämodialysepatienten

Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, vor allem in fortgeschrittenen Stadien und ganz speziell im Rahmen der Dialyse, gibt es eine Vielzahl an Störfaktoren, die zu einer erworbenen Immunschwäche führen können. Die bestehende Urämie, die oft vorhandenen Komorbiditäten, wie zum Beispiel Diabetes Mellitus, und notwendige therapeutische Interventionen sind an der Entstehung einer verminderte Immunabwehr beteiligt, was wiederum zu einer verminderten Impfantwort, zu häufigerem Auftreten sowie zu einem fatalem Ausgang von Infektionen führen kann.(2)

Im Rahmen der Urämie kommt es zu einer Reihe von Veränderungen innerhalb der Abwehrlage. Zu nennen wären zum Beispiel eine Erniedrigung der phagozytischen Funktion von Granulozyten und Makrophagen und eine verminderte Funktion und ein Abbau von antigenpräsentierenden Zellen. Auch eine reduzierte Anzahl von B-Lymphozyten sowie deren verminderte Fähigkeit Antikörper zu produzieren und eine beschleunigte Umwandlungsrate der T-Zellen bis hin zur Apoptose ist zu beobachten. Die hierfür verantwortlichen exakten Mechanismen sind nach heutigem Wissensstand nicht vollständig erklärbar.(63) Die für eine effektive Immunantwort notwendige Interaktion zwischen Antigen präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten ist bei Hämodialysepatienten auf jeden Fall gestört.(2)

Bezüglich der Impfreaktion auf die HBV-Impfung, konnte gezeigt werden, dass die Impfung frühestmöglich appliziert werden soll, denn je weiter eine chronische Niereninsuffizienz fortgeschritten ist, desto höher ist auch die Non-Responderrate.(2,61,62)

In einigen Studien der vergangenen Jahre konnte diesbezüglich ein Zusammenhang der Serokonversionsrate und einem wichtigen Marker der renalen Funktion, der Glomerulären Filtrationsrate, beschrieben werden.(61,62) Ghadiani et al.(62) konnte eine deutliche Korrelation der Serokonversionsrate und der renalen Funktion nachweisen: Bei einer GFR < 15 ml/min kam es in 44%, bei einer GFR von 16- 60 ml/min in 90% und bei einer GFR > 90 ml/min in 96% der Fälle zu einer Serokonversion.(62)

Es konnte eine Assoziation zwischen der bei Hämodialysepatienten häufig auftretenden Mangelernährung und einer höheren Rate an Non-Respondern im Rahmen der Hepatitis B-Impfung festgestellt werden.(2,21) Ferner wurden bei Dialysepatienten erhöhte Werte des immunsuppressiv wirksamen Enzyms Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), sowie gehäuftes Auftreten eines Vitamin D-Mangels nachgewiesen.(2) Eine Verbindung zwischen einer verminderten Impfantwortrate und dem Vorliegen einer Anämie, einer Eisenüberladung, eines Hyperparathyreoidismus und einer HCV-Infektion wird ebenfalls vermutet.(62)

Im Zuge einer Meta-Analyse von 17 Klinischen Studien konnte ein klarer Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem Alter und einer verminderten HBV-Impfantwort gezeigt werden.(64) Auch der Diabetes Mellitus stellt einen wesentlich die Immunabwehr abschwächenden Einflussfaktor dar.(2)

Beeinflusst wird die Abwehrlage zusätzlich durch den Dialysevorgang an sich. Durch die dialysebedingte Zytokinfreisetzung, welche zu einer chronisch-inflammatorischen Aktivierung führt, kommt es zu einer dauerhaften Überaktivierung der zytokinproduzierenden Zellen und damit zu einer Überlastung der Immunabwehr.(42)

Genetische Faktoren scheinen ebenso eine Rolle in der Immunantwort im Rahmen der HBV-Impfung zu spielen.(64-66) Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von speziellen "human leukocyte antigens (HLAs)", also einer Gruppe menschlicher Gene, die für die Funktion des Abwehrsystems wesentlich sind (welche von Mensch zu Mensch in Einzelheiten variieren können) und einer adäquaten Immunantwort.(66,67)

Über die Relevanz der Art der Impfstoff-Verabreichung als Ursache für eine verminderte Immunantwort wird diskutiert. Die momentan gültige Empfehlung für Dialysepatienten beinhaltet die intramuskuläre Verabreichung einer im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöhten Dosis (40 µg HBs-Ag).(2)

Diese Maßnahme hat das Ansprechen auf die Impfung zwar erhöht, die Responderrate bleibt jedoch trotzdem niedrig. Ein Lösungsansatz wäre es, neben Versuchen mit einer wiederum höheren Dosis, die Injektion intradermal zu verabreichen. Aufgrund der hohen intradermalen Dichte an Dendritischen Zellen würden diese besonders aktiviert werden. Studien haben gezeigt, dass die Ansprechrate direkt nach der Impfung zwar eine bessere wäre, auf lange Sicht aber nicht wesentlich von der intramuskulären Injektion abweicht. In weiteren Versuchen konnte jedoch speziell bei Non-Respondern ein größerer Erfolg erzielt werden.(2)

Auch die Verwendung von Immunstimulanzien bei Hämodialysepatienten wurde geprüft. Zum Einsatz kamen zum Beispiel Stoffe wie Levamisol, der „granulocyte macrophage-colony stimulating factor“ und Thymopentin. Es besteht außerdem die Überlegung, Aluminumhydroxid durch ein anderes immunstimulierendes Adjuvans zu ersetzen. Eine solche Impfung, die sogenannte HBAS04, wurde 2005 für die aktive Immunisierung gegen HBV bei chronisch niereninsuffizienten Patienten zugelassen und kann auch gute Erfolge vorweisen. Nicht zuletzt wurde eine dritte Generation rekombinanter DNA-Impfstoffe hergestellt, welche etwas andere Antigene beinhalten.(2)

3 Methodik

Es handelt sich um eine prospektive, offene, randomisierte Pilotstudie.

Das Ziel ist, herauszufinden, ob eine Vitamin D-Substitution bei nicht HBV geimpften Hämodialysepatienten mit erniedrigten Vitamin D-Werten (<30 ng/ml) zu einer verbesserten Impfantwort auf eine HBV-Impfung führt. Im Rahmen der Pilotstudie soll die therapeutische Wirkung von Vitamin D an einem kleineren Patientenkollektiv untersucht werden. Daher ist diese als eine Proof-of-Concept-Studie in Phase IIa zu werten.

Gestartet wurde das Projekt im Februar 2012 in Zusammenarbeit der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz mit der Dialyseeinheit des Akademischen Lehrkrankenhauses Feldkirch mit einer vorrausichtlichen Dauer bis März 2016.

Vom Februar 2012 bis Mai 2015 konnten die Daten von 37 Vitamin D-insuffizienten Dialysepatienten, welche in der Vergangenheit keinerlei Hepatitis B-Impfung erhalten hatten, gesammelt und entsprechend dokumentiert werden. Die vorhandenen Daten der Patienten, bei denen die Studie vorzeitig abgebrochen werden musste, sowie die von 6 Patienten die mit Mai 2015 noch nicht abgeschlossen waren, werden in die statistische Auswertung miteinbezogen. Die Randomisierung erfolgte durch ein web-basiertes Randomisierungssystem des Institutes für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz (www.randomizer.at). Dabei wurde ein 1:1 Schema verwendet, das heißt, die Hälfte der Patienten erhielt Vitamin D, die andere nicht.

Die Daten wurden von uns in einer Tabelle erfasst und vor Ort bei den entsprechenden Zentren, in denen die Patienten in Behandlung sind/waren, erhoben.

Die statistische Auswertung der Zwischenbilanz im Rahmen der Diplomarbeit erfolgte mit Hilfe des Institutes für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz in anonymisierter Form.

Die gesammelten Informationen beinhalteten:

- Geburtsdatum
- Alter zum Zeitpunkt der Basis- Vitamin D-Kontrolle/zum Studieneinschluss
- Geschlecht
- renale Grunderkrankung
- Datum der 1. Dialyse

- Anzahl der Monate zwischen Beginn der Dialyse und der Vitamin D-Basiserhebung
- Dialysemodalität zum Zeitpunkt der ersten Dialyse
- Body Mass Index
- das Bestehen von Komorbiditäten (DM, Hypertonie)
- Laborparameter nach 0, 4, 8 und 12 Wochen
 - 25 OH Vit D3-Wert (ng/ml)
 - Hb (g/dl)
 - CRP (mg/l)
 - Albumin (g/dl)
 - Po4+ (mmol/l)
 - Ca2+ges. (mmol/l)
 - PTHi (pg/ml)
- Zeitpunkt der 1., 2. und 3. HBV-Impfung (HBvaxPRO® (40mcg))
- HBV-Titer vor Beginn und zum Abschluss der Studie
- Responder/Non-Responderrate
- „Drop out“-Rate
- Studienausschlussgründe

Es wurde außerdem erhoben, ob den Patienten in der Vergangenheit aktive und/oder inaktive Vitamin D-Präparate im Rahmen ihrer Behandlung angeboten wurden.

Die laufende Medikation der Patienten wurde im Protokoll vermerkt.

3.1 Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurde ein Anti-Hbs-Ak-Titer von >10 IU/I festgelegt.

3.2 Behandlungsschema

Den Patienten der Verumgruppe werden/ wurden 28000IU Cholecalciferol (Oleovit®D3), also noch zu aktivierendes Vitamin D, wöchentlich, auf 3 Gaben aufgeteilt (8000 IU= 20 gtt, 8000 IU= 20 gtt 12000 IU= 30 gtt) am Ende einer Dialysebehandlung verabreicht.

Der Vitamin D-Spiegel wird/ wurde monatlich gemessen. Ab einem Wert >30 ng/ml, wird/ wurde die HBV-Impfung, entsprechend dem Impfschema des CDC-Protokolls (60) verabreicht.

Um den Patienten die Impfung nicht unnötig lange vorzuenthalten, werden/ wurden nach dreimonatiger Vitamin D-Gabe alle Patienten, ungeachtet des Vitamin D-Wertes, geimpft. Während der Immunisierungsphase wird/ wurde der Verumgruppe weiterhin Cholecalciferol verabreicht.

Der Impfstoff HBvaxPRO® (welcher 40 µg rekombinantes HBs-Ag, adsorbiert an 0,50 mg amorphes Aluminiumhydroxyphosphat-Sulfat enthält), wird/ wurde intramuskulär im 0., 1. und 6. Monat injiziert. Die Titerbestimmung erfolgt/e 8 Wochen nach der finalen Dosis. Die Notwendigkeit einer vierten Dosis wird/ wurde studienprotokollunabhängig nach dem Standard-HBV-Impfschema für Dialysepatienten evaluiert.(59)

Oleovit®D3 wird von der „Fresenius KABI Austria GmbH Graz/Linz“ unter dem Handelsnamen „Oleovit D3-Tropfen“ auf den Markt gebracht. Es beinhaltet Cholecalciferol und wird in Tropfenform verabreicht. 1 Tropfen enthält 400 IU Cholecalciferol und 1 ml entspricht 36 Tropfen. Die korrekte Lagerung und die Protokollierung der Lagerungstemperatur erfolgt/e durch eine der Studie zugeteilte Krankenschwester. Diese überwacht/e und dokumentiert/e auch die Ausgabe der Tropfen. Besondere Ernährungsempfehlungen im Hinblick auf die Einnahme von Cholecalciferol sind nicht notwendig.

Für die Studie ist/ war keine Hospitalisierung vorgesehen, die Elektrolyte werden/ wurden im Rahmen jeder Dialysebehandlung routinemäßig überprüft. Eine laufende Medikation ist fortzuführen, die verabreichten Medikamente sollten während der laufenden Studie nach Möglichkeit nicht verändert werden. Präparate, die aktives Vitamin D beinhalten, werden/ wurden vor Studienbeginn abgesetzt. Sollten die Probanden vor Einschluss in die Studie natives Vitamin D verabreicht bekommen haben, ist ein Auswaschen desselben im Rahmen der Dialyse vor Einschluss in die Studie nicht notwendig, da die Patienten trotz der Verabreichung einen Vitamin D-Wert von <30 ng/ml aufweisen.

3.3 Einschlusskriterien

- chronisch hämodialysepflichtige Patienten mit einem Vitamin D-Wert <30 ng/ml
- Anti-HBS-Ak: 0 IU/l (keine durchgemachte HBV-Impfung oder -Infektion)
- Lebenserwartung >6 Monate
- Männer \geq 18 Jahre
- Frauen \geq 60 Jahre oder bestätigter primärer oder sekundärer Sterilität
- schriftliche Einverständniserklärung vor Studienbeginn

3.4 Ausschlusskriterien

- Lebenserwartung von unter 6 Monaten
- bekannte granulomatöse Erkrankung (z.B.:Tuberkulose oder Sarkoidose)
- floride fieberhafte Infektion
- Hyperkalziämie
- Frauen im gebärfähigen Alter

3.5 Abbruchkriterien

Kommt es im Rahmen der Studie zu einer Hyperkalziämie, muss die Oleovit®D3- Gabe solange gestoppt werden, bis wieder normale Werte vorliegen.

Steigt der Vitamin D-Wert unerwarteterweise >100 ng/ml an, wird die Vitamin D-Gabe solange ausgesetzt, bis die Werte <60 ng/ml betragen.

Weitere Abbruchkriterien sind:

- Eintreten eines Ausschlusskriteriums
- Verletzung des Studienprotokolls
- Zurückziehen der schriftlichen Einverständniserklärung durch den Probanden
- Auftreten von intolerablen Nebenwirkungen
- Auftreten einer neuen Begleiterkrankung
- Schwangerschaft
- Auftreten von jedeweden Umständen, die zu einer Gefährdung eines Teilnehmers führen könnten

3.6 Risikoabschätzung

Die Hepatitis B- Impfung wird, dem CDC- Leitlinien folgend, routinemäßig bei Dialysepatienten durchgeführt.(47) Auch die Gabe von nativem Vitamin D in Form von Oleovit®D3 erfolgt auf Dialysestationen routinemäßig Es handelt sich um eine sichere, einfache und billige Methode, welche einen potentiellen Nutzen für die teilnehmenden Patienten verspricht.(68) Die für die Studie notwendigen Blutabnahmen finden im Rahmen der Dialyse statt, daher wird/ wurde keine zusätzliche Punktion von Blutgefäßen benötigt. Wir gehen davon aus, das durch die Teilnahme an der Studie kein Nachteil für die Patienten entsteht/ entstand.

3.7 Ethikkommission

Für die Durchführung der Studie ist/ war eine unterzeichnete Patientenaufklärung notwendig. Vorab wurde die Studie durch die Leitethikkommission der Medizinischen Universität Graz begutachtet und bewilligt und ein Versicherungsschutz wurde den Patienten hiermit gewährleistet. Außerdem wurden die gesamten Studienunterlagen, da es sich um die Verabreichung eines Medikamentes handelt, bei der AGES im Sinne eines EUDRACT Antrages eingereicht, begutachtet und bewilligt.

3.8 Statistische Methoden

Die beiden Gruppen wurden in einer explorativen Art und Weise miteinander verglichen. Eine vollständige deskriptive Analyse wurde durchgeführt. Für den primären Endpunkt wurden absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Bei kontinuierlichen Daten (z.B. Laborwerte und immunologische Tests) wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, sowie Minimum und Maximum berechnet.

Die beiden Gruppen wurden, sofern angemessen, mit einem der folgenden Tests miteinander verglichen: Chi-Quadrat-Test für kategorielle Daten, t-Test oder nicht-parametrischem Test für kontinuierliche Daten. Ein p-Wert <0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test herangezogen. Sämtliche Analysen wurden mit IBM SPSS 22 durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographie

Insgesamt wurden zwischen Februar 2012 und Mai 2015 an der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz in Zusammenarbeit mit der Dialyseeinheit des Akademischen Lehrkrankenhauses Feldkirch 39 Patienten in die Studie aufgenommen. 2 davon wurden als „Screening failures“ in der folgenden demographischen und statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

21 Patienten wurden in Graz (56,8%), 16 (43,2%) in Feldkirch rekrutiert.

Von den 37 verbleibenden Probanden konnte die Datenerhebung von 23 Patienten bis Mai 2015 abgeschlossen werden, 8 mussten zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Studie frühzeitig verlassen und die Daten von 6 weiteren Patienten, welche erst kürzlich in die Studie aufgenommen wurden, werden vermutlich erst mit März 2016 vollständig vorliegen (siehe Abbildung 4). Die bereits vorhandenen Daten der Patienten, bei denen die Studie vorzeitig abgebrochen werden musste, sowie die der Patienten, die mit Mai 2015 noch nicht abgeschlossen waren, wurden in die statistische Auswertung miteinbezogen.

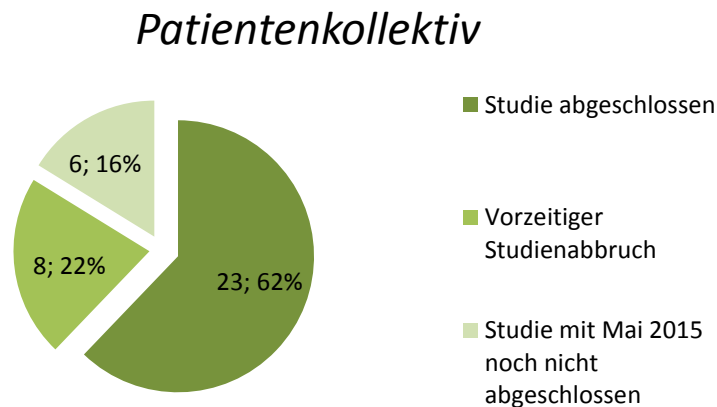


Abbildung 4: Übersicht über das Patientenkollektiv (n=37)

Gruppenzugehörigkeit

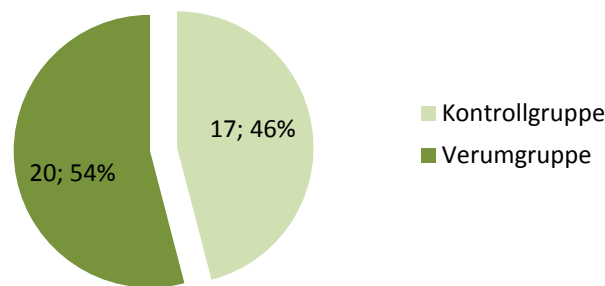


Abbildung 5: Verteilung der Patienten (n=37) auf die Verum- und Kontrollgruppe

17 Patienten wurden der Kontroll- und 20 der Verumgruppe zugeteilt (siehe Abbildung 5). Davon konnten bis Mai 2015 10 Probanden in der Kontroll- und 13 in der Verumgruppe vollständig abgeschlossen werden.

5 Patienten der Kontroll- und 3 der Verumgruppe wurden aus der Studie zu unterschiedlichen Zeitpunkten ausgeschlossen. Die Kontrollgruppe beinhaltet außerdem 2, die Verumgruppe 4 noch nicht abgeschlossene Fälle.

Bei keinem der 8 Patienten konnte die Oleovit®D3-Therapie mit dem Ausschlussgrund ursächlich in Verbindung gebracht werden. Bei einem Patienten kam es zu einem fieberhaften Infekt mit deutlicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes und 2 Patienten starben.

1 Patient wechselte von Hämodialyse zu Peritonealdialyse und bei 3 Patienten wurde während der Studie eine Nierentransplantation durchgeführt.

Die „Screening failures“ waren ein Patient mit einem zu hohen Vitamin D-Basiswert (≥ 30 ng/ml) und ein nicht kooperationswilliger („non-compliant“) Patient.

Es wurden insgesamt 26 (70,3%) Männer und 11 (29,7%) Frauen in die Studie aufgenommen, wobei sich diese auf 12 Männer und 5 Frauen in der Kontrollgruppe, und auf 14 Männer und 6 Frauen in der Verumgruppe verteilen.

Das durchschnittliche Alter lag in beiden Gruppen bei 64,34 (25,7-88) Jahren.

Als Begleiterkrankungen fanden sich bei 8 Patienten der Kontrollgruppe ein Diabetes mellitus (DM), bei 13 Probanden eine Hypertonie, während innerhalb der Verumgruppe 11 an DM und

18 Personen an einer Hypertonie litten. In Summe waren 51,4% der Patienten an DM und 83,8% Probanden an einer Hypertonie erkrankt.

Bezogen auf die gesamte Studienpopulation lag der durchschnittliche BMI bei 27,99 ($27,52 \pm 5,653$), in der Kontrollgruppe bei 26,52 ($24,49 \pm 5,842$) und in der Verumgruppe bei 29,24 ($28,73 \pm 5,313$).

Betrachtet man die Ätiologie der renalen Grunderkrankung der 37 Probanden, konnten bei 19% eine vaskuläre Ursache, bei 19% ein Diabetes Mellitus, bei 11% eine Glomerulonephritis, bei 11% eine Refluxnephropathie, bei 21% gemischt vaskuläre/diabetische Ursachen und in 19% sonstige Ursachen festgestellt werden.

Zum Zeitpunkt der Vitamin D-Basiswerterhebung waren die Studienteilnehmer im Durchschnitt 3,9 Monate ($1,00 \pm 7,306$) hämodialysiert worden, bei einem Patienten wurde eine Hämodialfiltration durchgeführt.

16 der Patienten hatten zuvor aktives Vitamin D, 6 inaktives Vitamin D erhalten.

Zwischen Kontroll- und Verumgruppe besteht in keinem Parameter der Demographie und der Patientencharakteristika ein statistisch signifikanter Unterschied.

4.2 Laborwerte

Vitamin D, Hämoglobin, CRP, Albumin, Phosphat, Kalzium und PTHi wurden nach 0, 4, 8 und 12 Wochen bestimmt.

4.2.1 Vitamin D

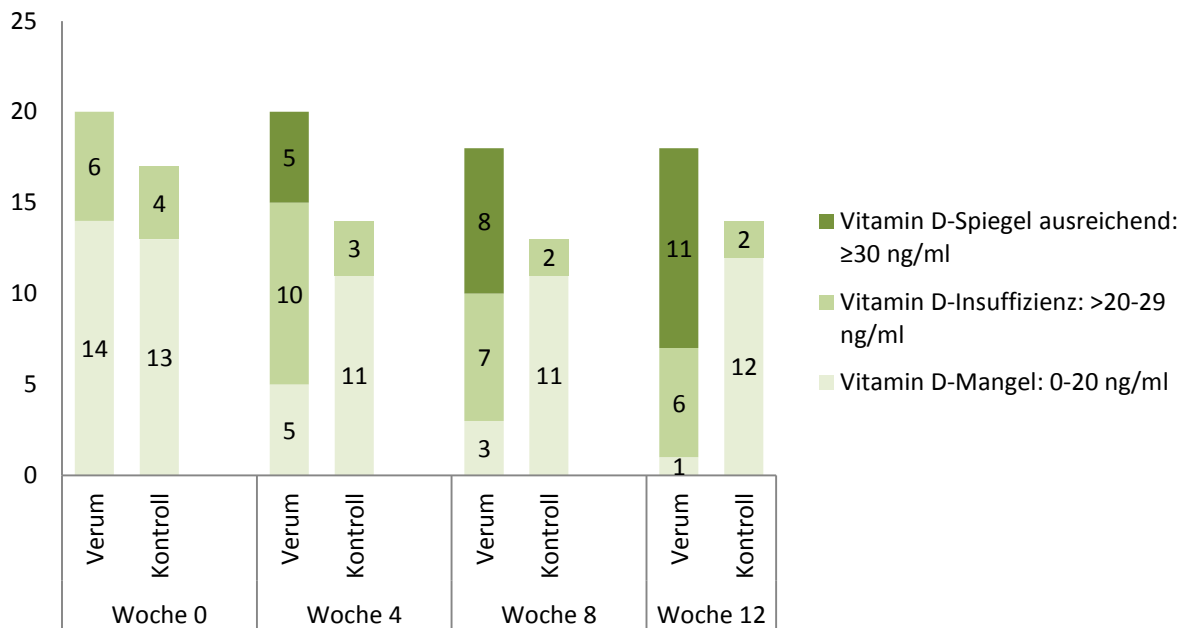


Abbildung 6: Vitamin D-suffiziente, -insuffiziente und defiziente Patienten der Verum- und Kontrollgruppe in Woche 0, 4, 8 und 12

Zum Zeitpunkt der Vitamin D-Spiegel-Basiserhebung wurde ein Vitamin D-Wert <30 ng/ml für die Aufnahme in die Studie vorausgesetzt. 13 Patienten der Kontrollgruppe und 14 Patienten der Verumgruppe hatten Vitamin D-Werte von $0-20$ ng/ml und 4 Patienten der Kontrollgruppe sowie 6 Patienten der Verumgruppe Vitamin D-Werte über $20-29$ ng/ml. In der 12. Woche konnte bei 12 Patienten der Kontrollgruppe und nur bei einem Patienten der Verumgruppe ein Vitamin D-Mangel nachgewiesen werden. 2 Patienten der Kontrollgruppe und 6 Patienten der Verumgruppe litten an einer Vitamin D-Insuffizienz. Kein einziger Proband der Kontrollgruppe, aber 11 Patienten der Verumgruppe erreichten einen ausreichenden Vitamin D-Wert (≥ 30 ng/ml).

Betrachtet man diese 11 Patienten sowie deren Vitamin D-Werte der Woche 0, so wird deutlich, dass die Vitamin D-Gabe während der Studie bei 8 Patienten einen Mangel und bei 3 eine Insuffizienz vollständig behoben hat.

Woche		Total	Kontrollgruppe	Verumgruppe
0	Valid N	37	17	20
	Mittelwert	15	15	15
	Standardabweichung	7.862	7.615	8.262
	Median	14.90	14.90	15.50
	Min	.00	.00	.00
	Max	28.60	27.50	28.60
	Valid N	32	14	18
12	Mittelwert	24	13	33
	Standardabweichung	12.345	8.137	6.964
	Median	25.95	14.95	33.20
	Min	.00	.00	18.40
	Max	44.20	28.60	44.20

Tabelle 3: Vitamin D-Werte in Woche 0 und 12

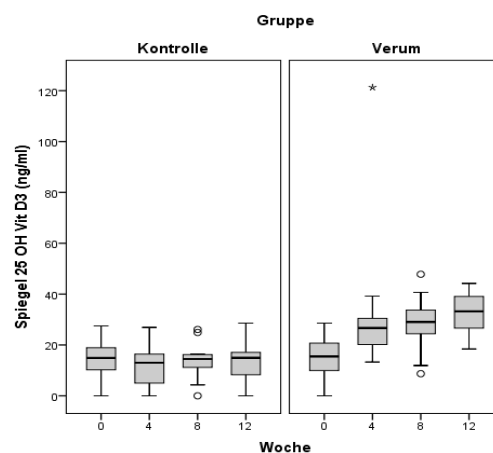


Abbildung 7: Vitamin D-Werte im Verlauf

Wie in Tabelle 3 ersichtlich, lag der durchschnittliche Vitamin D-Wert in Woche 0 in der Kontrollgruppe bei 15 ng/ml ($14,90 \pm 7,615$) und in der Verumgruppe bei 15 ng/ml ($15,50 \pm 8,262$).

In Woche 12 lag der Vitamin D-Mittelwert in der Kontrollgruppe bei 13 ng/ml ($14,95 \pm 8,137$) und bei den Patienten der Verumgruppe bei 33 ng/ml ($33,20 \pm 6,964$)

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant in den Vitamin D-Werten der Woche 0 ($p=0,942$) und auch nicht der Woche 12 ($p=0,470$). Allerdings war es möglich, den Vitamin D-Wert der Verumgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe statistisch signifikant häufiger zu erhöhen ($p<0,001$) (siehe Kapitel 4.4).

Bei einem Patienten der Verumgruppe mit einem Vitamin D-Wert von 121,30 ng/ml in Woche 4 wurde die Vitamin D-Gabe solange pausiert, bis der Wert <60 ng/ml gefallen war.

4.2.2 Anti-Hbs-Ak-Titer

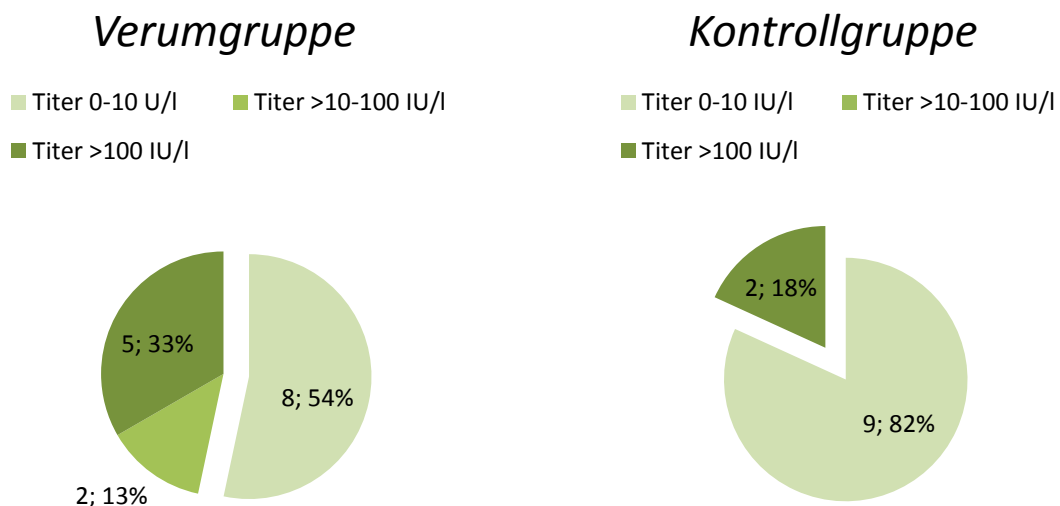


Abbildung 8: Verteilung des Anti-Hbs-Ak-Titer der Verum- und Kontrollgruppe im Vergleich ($n=26$)

In der Kontrollgruppe wiesen 9 Probanden einen Antikörpertiter von 0 bis 10 IU/l, in der Verumgruppe 8. Einen Titer von >10 bis 100 IU/l entwickelten 2 Patienten des Gesamtkollektivs. Diese befanden sich beide in der Verumgruppe.

2 Patienten der Kontrollgruppe und 5 der Verumgruppe konnten Werte von >100 IU/l erreichen. Von den 9 Respondern konnten 2 einen Anti-Hbs-Ak-Titer $>10-100$ U/l und 7 einen Titer >100 IU/l aufbauen (siehe Abbildung 9).

Die beiden Studiengruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant in der Impfantwort ($p=0,381$) und der Responderrate ($p=0,217$).

Responder

■ Titer >10-100 U/l ■ Titer >100 U/l

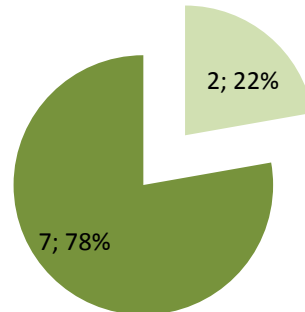


Abbildung 9: Verteilung der Anti-HBs-Ak-Titer unter den Respondern (n=9)

In der Verumgruppe lag der Mittelwert bei 1140 IU/l, der Median jedoch bei 3 IU/l ($\pm 3843,260$). In der Kontrollgruppe beträgt der Mittelwert 119 IU/l, der Median liegt hier bei 0 IU/l ($\pm 266,959$). Die Diskrepanz zwischen Mittelwert und Median erklärt sich dadurch, dass vereinzelte Patienten im Vergleich zum Rest deutlich höhere Anti-HBs-Ak-Titer entwickeln konnten (siehe Abbildung 10).

	Total	Kontrollgruppe	Verumgruppe
Valid N	26	11	15
Mittelwert	708	119	1140
Standardabweichung	2926.621	266.959	3843.260
Median	2.00	.00	3.00
Min	.00	.00	.00
Max	15000.00	785.00	15000.00

Tabelle 4: Anti-HBs-Ak-Titer der Verum- und Kontrollgruppe

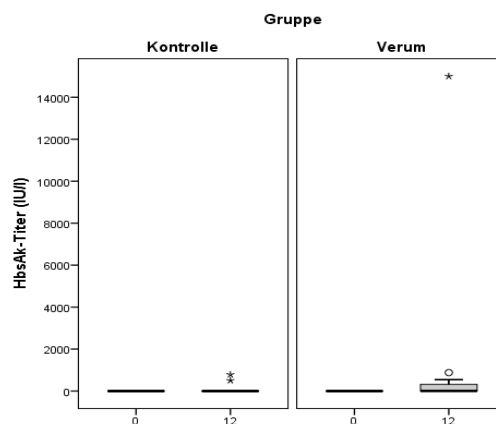


Abbildung 10: Anti-HBs-Ak-Titer der Verum- und der Kontrollgruppe im Verlauf (n=26)

4.2.3 Weitere Laborwerte

Im Patientenkollektiv zeigten sich die weiter evaluierten Laborwerte (Hämoglobin, CRP, Albumin, Phosphat, Kalzium und PTHi) im Verlauf wie aus folgender Tabelle ersichtlich.

Hb (g/dl)				
Woche	Statistik	Total	Kontrollgruppe	Verumgruppe
0	Median± SD	10.20 (±1.439)	10.50 (±1.224)	10.15 (±1.618)
12		11.05 (±1.044)	11.25 (±1.099)	10.85 (±.955)
CRP (mg/l)				
Woche	Statistik	Total	Kontrollgruppe	Verumgruppe
0	Median± SD	4.80 (± 6,567)	4.4 (±5.589)	5.55 (±7.521)
12		3.95 (±13,7071)	4,95 (±6.157)	2.65 (±17.579)
Albumin (g/dl)				
Woche	Statistik	Total	Kontrollgruppe	Verumgruppe
0	Median± SD	3.60 (± .623)	3.60 (±.552)	3.90 (±.661)
12		3.80 (±.581)	3.70 (±.603)	3.95 (±.571)
Po4+ (mmol/l)				
Woche	Statistik	Total	Kontrollgruppe	Verumgruppe
0	Median± SD	1.53 (± .416)	1.53 (±.389)	1.54 (±.447)
12		1.61 (±.549)	1.53 (±.490)	1.65 (±.595)
Ca2+ges. (mmol/l)				
Woche	Statistik	Total	Kontrollgruppe	Verumgruppe
0	Median± SD	2.19 (± .247)	2.14 (±.287)	2.22 (±.191)
12		2.21 (±.147)	2.16 (±.162)	2.26 (±.122)
PTHi (pg/ml)				
Woche	Statistik	Total	Kontrollgruppe	Verumgruppe
0	Median± SD	309.00 (±162.876)	292.6 (±151.502)	315.00 (±173.151)
12		292.35 (±164.174)	326.95 (±138.904)	277.35 (±185.445)

Tabelle 5: Weitere Laborwerte in Woche 0 und 12

Weder in Woche 0 noch in Woche 12 gab es in den zusätzlich erhobenen Laborparametern (Hb, CRP, Albumin, PO4+, Ca 2+, PTHi) einen statistisch signifikanten Unterschied.

Bei einigen Patienten ergaben sich erhöhte CRP-Werte. Hämodialysepatienten leiden häufig an einer chronischen Inflammation mit erhöhten Entzündungswerten, welche unter anderem durch persistierende Infektionen, Multimorbidität aber auch die Dialyse selbst ausgelöst werden.(42,69) Die betroffenen Probanden gaben im Rahmen der Studie in den meisten Fällen subjektives Wohlbefinden an und in der Dokumentation der jeweiligen Dialysesitzung konnte ein komplikationsloser, beschwerdefreier Verlauf vermerkt werden.

Die Patienten, bei denen es einen Hinweis auf eine neu aufgetretene Infektion mit erhöhten CRP- Werten bzw. subjektiven Beschwerden mit möglichem Hinweis auf eine akute Infektion gab, wurden nicht in die Studie eingeschlossen (siehe Kapitel 3.4).

Einem der Patienten der Verumgruppe war aus medizinischen Gründen aufgrund sehr hoher PTHi-Werte im Sinne eines sekundären Hyperparathyreoidismus zusätzlich kurzzeitig ein synthetisches Vitamin D verordnet worden. Darunter entwickelte dieser Patient kurzfristig einen erhöhten Serum-Kalziumwert von 2,71 mmol/l, was laut Studienprotokoll die Höchstgrenze von 2,71 mmol/l minimal überschreitet. Das synthetische Vitamin D, sowie Oleovit D3, wurden somit ehestmöglich abgesetzt und die Vitamin D-Spiegel und Serumkalziumwerte weiterhin engmaschig kontrolliert. Innerhalb von 2 Tagen hatte sich der Wert wieder normalisiert und Vitamin D3 konnte niedrig dosiert weiter gegeben werden.

4.3 Zusammenhang zwischen defizienten, insuffizienten und suffizienten Vitamin D-Werten und der Responderrate

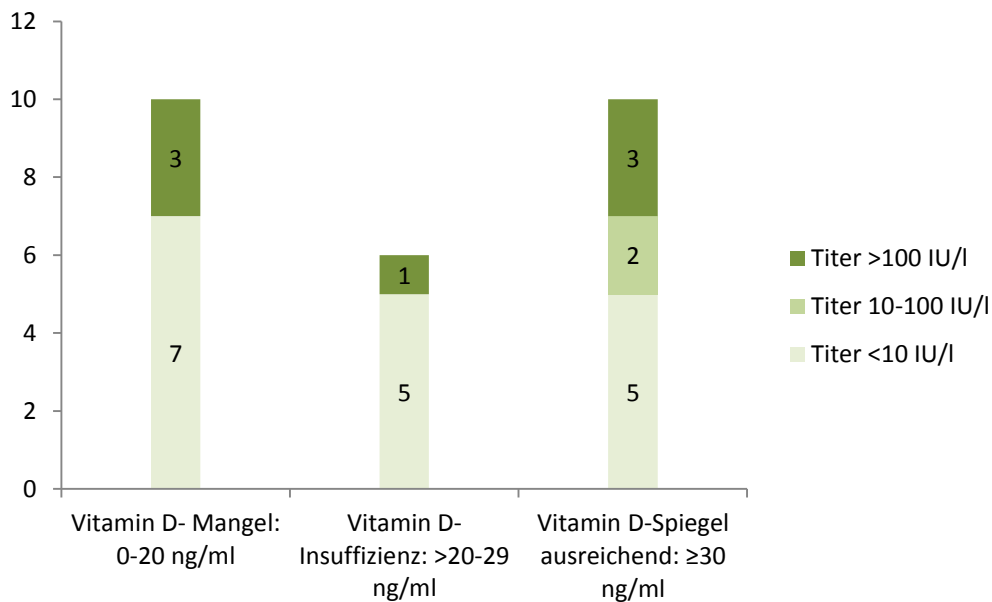


Abbildung 11: Vitamin D-Werte und Anti-Hbs-Ak-Titer (n=26)

Von 10 Patienten mit einem ausreichenden Vitamin D-Spiegel (≥ 30 ng/ml) in Woche 12, konnten 2 einen Titer von 10 bis 100 IU/l und 3 weitere einen Titer von >100 IU/l erreichen. Einer von 6 Vitamin D-insuffizienten Patienten konnte einen Anti-Hbs-Ak-Titer >100 IU/l entwickeln. 3 der 10 Vitamin D-defizienten Patienten hatten einen Titer >100 IU/l. Die Hälfte der Vitamin D-suffizienten Probanden können zu den Respondern (Titer >10 IU/l), die andere Hälfte zu den Non-Respondern gezählt werden.

Die Impfantwort und kategorisierte Vitamin D-Werte der Woche 12 zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p = 0,463$).

Responder

- Vitamin D- Spiegel ausreichend: ≥ 30 ng/ml
- Vitamin D- Insuffizienz: $< 20-30$ ng/ml
- Vitamin D- Mangel: $0-20$ ng/ml

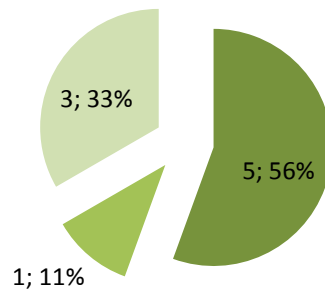


Abbildung 12: Verteilung der Vitamin D-defizienten, -insuffizienten und -suffizienten Respondern ($n=9$)

Betrachtet man die 9 Responder (Titer > 10 IU/l), hatten in der 12. Woche 3 einen Vitamin D-Mangel, 1 eine Insuffizienz und 5 einen ausreichenden Vitamin D-Wert.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,234$) in der Entwicklung einer höheren Responderrate bei der Hepatitis B-Impfung zwischen einer Vitamin D-suffizienten Patientengruppe und einer Patientengruppe mit einem Vitamin D-Mangel bzw. einer -Insuffizienz.

4.4 Effizienz der Vitamin D-Gabe von 28000 IU/Woche bei Dialysepatienten

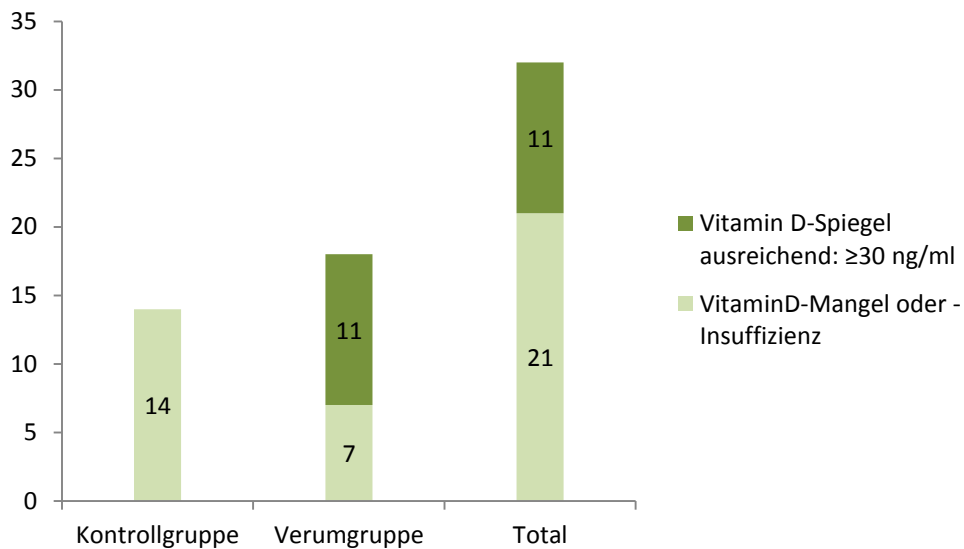


Abbildung 13: Vitamin D-Werte der Verum- im Vergleich zur Kontrollgruppe in Woche 12 (n=31)

In unserer Studie wurden der Verumgruppe 28000 IU Cholecalciferol pro Woche verabreicht. Als adäquater Vitamin D-Wert wurde ein Wert ≥ 30 ng/ml in Woche 12 definiert.

Diese Menge reicht aus, um den Vitamin D-Wert der Verumgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe statistisch signifikant häufiger ($p < 0,001$) zu erhöhen.

In 11 von 18 Fällen (61,1%) genügte die Vitamin D Gabe von 28000 IU pro Woche, um die Vitamin D-Insuffizienz bei Dialysepatienten auszugleichen.

4.5 Einfluss von Diabetes Mellitus und Alter auf die Responderrate

		Non-Responder		Responder	
		n	%	n	%
Diabetes mellitus	nein	9	64.3%	5	35.7%
$p > .999$	ja	8	66.7%	4	33.3%
Total		17	65.4%	9	34.6%

Tabelle 6: Verteilung von an Diabetes Mellitus-Erkrankten auf Responder und Non-Responder

Responder und Non-Responder unterschieden sich nicht statistisch relevant ($p > 0,999$) bezüglich des Vorhandenseins/Nichtvorhandenseins eines Diabetes mellitus.

		Non-Responder	Responder
	Valid n	17	9
	Mittelwert	67.83	60.22
	SD	11.281	17.082
Alter	Median	71.20	56.80
(bei Studieneinschluss)	Min	45.68	31.71
	Max	81.38	88.01

Tabelle 7: Alter bei Studieneinschluss bei Respondern und Non-Respondern

Responder und Non-Responder unterschieden sich knapp nicht statistisch signifikant im Alter ($p = 0,055$).

4.6 Einfluss von Alter und BMI auf das Vorhandensein eines adäquaten Vitamin D-Wertes

Als adäquater Vitamin D-Wert wurde ein Wert ≥ 30 ng/ml in Woche 12 definiert.

		Vitamin D-Wert <30 ng/ml	Vitamin D-Wert ≥ 30 ng/ml
Alter (bei Studieneinschluss)	Valid n	21	11
	Mittelwert	59.90	71.92
	SD	14.171	12.343
	Median	61.97	77.84
	Min	25.70	47.50
	Max	76.61	88.01

Tabelle 8: Alter bei Studieneinschluss und Vitamin D-Werte

Wie aus Tabelle 8 ersichtlich sind Patienten mit ausgeglichenem Vitamin D-Wert statistisch signifikant älter als Patienten mit nicht ausgeglichenem Vitamin D-Wert ($p=0,024$).

		Vitamin D-Wert <30 ng/ml	Vitamin D-Wert ≥ 30
BMI	Valid n	21	11
	Mittelwert	26.69	29.42
	SD	4.298	6.558
	Median	26.45	28.07
	Min	18.07	22.58
	Max	33.14	43.00

Tabelle 9: BMI und Vitamin D-Werte

Der BMI unterschied sich, der Tabelle 9 entsprechend, statistisch nicht signifikant bei Patienten mit ausgeglichenem und nicht ausgeglichenem Vitamin D-Wert ($p= 0,165$).

5 Diskussion

In dieser Diplomarbeit wurden die Daten von 37 Patienten einer in Zusammenarbeit der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz mit der Dialyseeinheit des Akademischen Lehrkrankenhauses Feldkirch entstandenen Pilotstudie zusammengetragen und analysiert. Da die Bearbeitung aller Patienten erst mit März 2016 abgeschlossen werden kann, handelt es sich hierbei um eine Zwischenbilanz, welche die Daten im Zeitraum von Februar 2012 bis Mai 2015 beinhaltet.

Mithilfe dieser Studie soll dargestellt werden, ob eine Verbesserung des Vitamin D-Wertes bei Hämodialysepatienten eine positive Auswirkung auf die Impfantwort der Hepatitis B-Impfung hat. Es handelt sich hierbei um eine Proof-of-Concept-Studie (IIa), welche ein randomisiertes Patientenkollektiv von 37 Patienten umfasst. Zwischen Verum- und Kontrollgruppe bestand in keinem Parameter der Demographie und der Patientencharakteristika ein statistisch signifikanter Unterschied. Bei 26 der ursprünglich 37 Patienten erfolgte schließlich eine Anti-HBs-Ak-Titer-Bestimmung, welche eine statistische Auswertung des Zusammenhanges zwischen einem ausreichenden Vitamin D-Werten und dem Titer möglich machte.

Es gibt im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz und der damit häufig einhergehenden Multimorbidität der Patienten viele Faktoren, welche ebenfalls Einfluss auf die Ausprägung der Immunantwort nehmen können.(2,70)

Zitt et al. konnte 2011 einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten Anti-HBs-Ak-Bildung und einem Vitamin D-Mangel bei chronisch niereninsuffizienten Patienten nachweisen(3), es gibt jedoch andere Studien, die eine Verbesserung der Responderrate im Rahmen der Hepatitis B-Impfung nach Gabe von Vitamin D-Präparaten (jedoch mit Calcitriol, 1,25-dihydroxy Vitamin D₂ oder Paricalcitol durchgeführt) eher ausschließen.(2,3) Ferner scheint Vitamin D immunregulierenden Auswirkungen auf Zellen der erworbenen Immunabwehr zu haben. Es gibt die Überlegung, dass Patienten unter Vitamin D-Einfluss durch diesen Mechanismus eventuell eine verminderte Antwort auf Pathogene aufweisen.(12) Ob dieser Effekt auch die Responderrate bei der Hepatitis B-Impfung beeinflusst, müsste in weiteren Studien evaluiert werden.

Betrachtet man die Verteilung der Anti-HBs-Ak-Titer in der Verumgruppe bzw. in der Kontrollgruppe, wird ein prozentueller Unterschied deutlich. 33% der Verumgruppe wiesen einen Titer über 100 IU/l auf, 13% einen Titer unter 10-100 IU/l. Im Vergleich dazu entwickelten nur 18 % der Kontrollgruppe einen Titer über 100 IU/l. Allerdings unterschieden sich die beiden Studiengruppen weder in der Impfantwort noch in der Responderrate statistisch signifikant.

50% der Vitamin D-suffizienten Patienten entwickelten eine ausreichende Impfantwort.

Bei den Probanden mit einem Vitamin D-Wert unter 30 ng/ml waren dies 25%.

Setzt man die Impfantwort in Relation zu den kategorisierten Vitamin D-Werten, ergab sich jedoch keine statistische Signifikanz. Auch hinsichtlich der Entwicklung einer höheren Responderrate bei der Hepatitis B-Impfung zwischen einer Vitamin D-suffizienten Patientengruppe und einer Patientengruppe mit einem Vitamin D-Mangel bzw. einer - Insuffizienz konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Abgesehen davon, dass die Aussagekraft der statistischen Auswertungen durch das kleine Patientenkollektiv limitiert wurde, konnten aber doch Tendenzen in Richtung einer besseren Immunantwort innerhalb der Verumgruppe sowie innerhalb der Vitamin D-suffizienten Studienteilnehmer (welche alle der Verumgruppe angehörten) ausgemacht werden.

Unter den 9 Respondern (Anti-HBs-Ak-Titer >10 IU/l) erreichten 7 einen Titer über 100 IU/l. Davon waren 5 Probanden aus der Verumgruppe. Ferner waren immerhin 56% der Responder Vitamin D-suffizient. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Gabe von Vitamin D bei der verstärkten Ausprägung der Immunantwort doch eine Rolle gespielt haben könnte.

Um diese Trends zu untermauern, müsste ein umfangreicheres Patientenkollektiv auf die gleiche Fragestellung hin untersucht werden.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen Alter bzw. Vorhandensein /Nichtvorhandensein eines DM und der Responderrate wie er in vorangegangenen Studien beschrieben wurde (2,64), konnte im Rahmen unserer Zwischenstatistik ebenfalls nicht dargelegt werden.

Allerdings scheinen die Non-Responder bei näherer Betrachtung im Durchschnitt doch etwas älter gewesen zu sein, was sich mit früheren Aussagen anderer Studien deckt.(64,71)

Immer zu beachten ist, dass weitere mögliche Faktoren, wie zum Beispiel die Art oder der Zeitpunkt der Impfstoffverabreichung, auf die Responderrate Einfluss genommen haben könnten. Die intramuskuläre Verabreichung der Impfung könnte durch die intradermale Gabe

ersetzt werden. Es gibt Studien, die belegen, dass durch die intradermale Verabreichung der Hepatitis B-Impfung zumindest kurzfristig bessere Resultate bei der Immunantwort erzielt werden konnten.(2,72) Auch die Impfung in einem früheren Stadium der chronischen Niereninsuffizienz konnte in der Vergangenheit zu besseren Ergebnissen in der Impfantwort führen und ist daher erwägenswert.(61,62)

Es konnte gezeigt werden, dass nur Studienteilnehmer der Verumgruppe welche 28000 IU Cholecalciferol wöchentlich erhielten, Vitamin D-Werte von ≥ 30 ng/ml erreichten, was auf eine gute Compliance der Patienten in Bezug auf die Oleovit®D3-Einnahme rückschließen lässt. Statistisch gesehen reicht die Gabe von 28000 IU Cholecalciferol aus, um den Vitamin D-Wert der Verumgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant häufiger zu erhöhen. Dies bestätigt die These früherer Studien, dass eine Aktivierung des inaktiven Vitamin D in Körperzellen außerhalb der Niere bei Patienten im Stadium CKD 5D funktioniert.(38)

In den Richtlinien der “KDIGO: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)” von 2009 werden für Hämodialysepatienten die gleichen Therapiestrategien wie bei Gesunden empfohlen.(19) Bezieht man sich hierbei auf die „The Endocrine Society’s Clinical Practice Guidelines“, sollen Vitamin D-defiziente Personen 50 000 IU Vitamin D2 oder Vitamin D3 wöchentlich, über 8 Wochen verteilt, verabreicht bekommen.(33)

Da sich die Oleovit®D3-Gabe schon in der Vergangenheit als eine komplikationslose Medikation herausgestellt hat (67) und auch im Rahmen dieser Studie nichts Gegenteiliges gezeigt werden konnte, ist eine weitere Erhöhung der Dosierung in Betracht zu ziehen um, eine noch größeren Anzahl Vitamin D-suffizienter Probanden zu erhalten.

Im Gegensatz zu Studien, die eine eingeschränkte Synthese von Vitamin D in der Haut mit zunehmendem Alter nachweisen (9,12,32), konnte in dieser Zwischenbilanz dargestellt werden, dass Patienten mit ausgeglichenem Vitamin D-Wert statistisch signifikant älter als Patienten mit nicht ausgeglichenem Vitamin D-Wert waren. Auch im Bezug auf einen erhöhten BMI konnten, widersprüchlich zu vorangegangenen Studien, welche Übergewicht als Risikofaktor für einen Vitamin D-Mangel darlegten (33), keine statistisch relevanten Zusammenhänge gezeigt werden. Die Ergebnisse könnten sogar eine Tendenz in Richtung erhöhter BMI-Werte und besserer Vitamin D-Werte vermuten lassen.

Im Vergleich zwischen Verum- und Kontrollgruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied in den PTHi-Werten der Woche 0 und 12. In der Vergangenheit konnte durch die Verabreichung von aktivem Vitamin D in einigen Fällen eine deutlichen Verminderung der PTHi-Werte ausgemacht werden (22). Die Gabe von inaktivem Vitamin D, wie sie im Rahmen unserer Pilotstudie durchgeführt wurde, scheint den PTHi-Wert jedoch nicht wesentlich beeinflusst zu haben. Ähnlich verhält es sich mit dem Albuminwert. Es konnte keine Steigerung der Werte der Verum- im Vergleich zur Kontrollgruppe, wie sie bei der Gabe von aktivem Vitamin D vorgekommen war (23), nachgewiesen werden. Trotz der Tatsache, dass es, höchstwahrscheinlich durch zusätzliches Verabreichen eines synthetischen Vitamin D, zu einer minimalen und kurzfristigen Überschreitung der Höchstgrenze des Kalziumwertes kam, konnte auch im Vitamin D-Wert kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen ausgemacht werden.

Bei der Auswertung der Zwischenbilanz wurde eine Diskrepanz zwischen grafischen Darstellungen und der statistischen Evidenz deutlich. Diese wurde vermutlich vor allem durch die geringe Größe des Patientenkollektivs verursacht. Eine positive Auswirkung auf die Impfantwort der Hepatitis B-Impfung durch eine Verbesserung des Vitamin D-Wertes bei Hämodialysepatienten kann deswegen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die endgültige Auswertung der Pilotstudie ist abzuwarten.

5.1 Limitationen

Aufgrund des bei Dialysepatienten und an einer Universitätsklinik häufig multimorbiden Patientenguts war es schwierig, Probanden, welche sämtliche Rekrutierungsvoraussetzungen erfüllten, zu finden. Es war mir dadurch zeitlich nicht möglich, den Abschluss der Studie für die Diplomarbeit abzuwarten, woraufhin ich eine Zwischenbilanz durchführen musste.

Das durch die Pilotstudie ohnehin kleine Patientenkollektiv wurde durch diesen Umstand und durch die "Drop-Out"-Rate weiter verkleinert. Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern ist die Aussagekraft der Arbeit beeinträchtigt.

Außerdem werden der Vitamin D-Wert und der Anti-Hbs-Ak-Titer durch die vielen Komorbiditäten auf oft noch ungeklärte Weise beeinflusst. Das Auffinden bzw. die Berücksichtigung sämtlicher Zusatzfaktoren war aber im Rahmen dieser Pilotstudie schwierig. Darüber hinaus bestehen zum jetzigen Zeitpunkt keine ausreichenden Richtlinien

bezüglich der Verabreichung von Vitamin D bei Dialysepatienten. Ob eine höhere Dosierung bessere Erfolge bringt, müsste evaluiert werden.

Auch zu beachten ist die Tatsache, dass neuere Studienergebnisse auf genetische Polymorphismen in Bezug auf das Vitamin D-bindende Protein hinweisen. Dies könnte zur Folge haben, dass die zur Bestimmung des Vitamin D-Status herangezogenen Richtwerte in Zukunft neu überdacht und an genetische Unterschiede der Probanden adaptiert werden müssten.(37) Der innerhalb der Studie gemessene Vitamin D-Wert hätte in diesem Fall über die tatsächliche Verfügbarkeit des Hormons eine eher geringe Aussagekraft.

Um eine bessere Responderrate innerhalb der Dialysepatienten gewährleisten zu können, sollte auf jeden Fall eine frühzeitigere Gabe der Impfung in einem weniger weit fortgeschrittenem Stadium der chronischen Niereninsuffizienz in Erwägung gezogen werden.(61,62)

6 Literaturverzeichnis

1. Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(6):997–1011.
2. Eleftheriadis T. Factors affecting effectiveness of vaccination against hepatitis B virus in hemodialysis patients. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(34):12018. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i34/12018.htm>
3. Zitt E, Sprenger-Mähr H, Knoll F, Neyer U, Lhotta K. Vitamin D deficiency is associated with poor response to active hepatitis B immunisation in patients with chronic kidney disease. *Vaccine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;30(5):931–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.086>
4. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013. *Landes Biosci.* 2013;5(3).
5. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5:111–48.
6. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. Solar ultraviolet radiation and vitamin D: A historical perspective. *Am J Public Health.* 2007;97(10):1746–54.
7. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):51–108.
8. European Commission. Community Register on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods. 2006;(1925):1–20.
9. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *NEJM* [Internet]. 2007;357:266–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra070553>
10. Holick MF. The Vitamin D Deficiency Pandemic : a Forgotten Hormone Important for Health. *Public Health Rev.* 2010;32(1):267–83.
11. Levin a, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams L a, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31–8.
12. Lang C-L, Wang M-H, Chiang C-K, Lu K-C. Vitamin D and the Immune System from the Nephrologist’s Viewpoint. *ISRN Endocrinol* [Internet]. 2014;2014:105456. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3920624&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Alvarez J, Wasse H T V. Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease: A systematic review. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(2):118–27.

14. Siegenthaler W, Blum EH. *Klinische Pathophysiologie*. 9th ed. Stuttgart: Thieme; p. 294,295.
15. Kramer H, Berns JS, Choi MJ, Martin K, Rocco M V. 25-Hydroxyvitamin D Testing and Supplementation in CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *Am J Kidney Dis* [Internet]. Elsevier; 2014;64(4):499–509. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638614009664>
16. Horn F. *Biochemie des Menschen*. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2009. p. 390–3.
17. Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, Tamez H, Camargo C a, Koeffler HP, et al. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:418–24.
18. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D 2 and vitamin D 3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status : a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:1357–64.
19. Moe S, Drüeke T, Block G, Cannata-Andía J, Elder G, Fukagawa M, et al. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international. Supplement*. United States; 2009.
20. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;82(7):737–47.
21. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. United States; 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266.
22. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. United States; 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1–201.
23. Yonemura K, Fujimoto T, Fujigaki Y, Hishida a. Vitamin D deficiency is implicated in reduced serum albumin concentrations in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* [Internet]. National Kidney Foundation, Inc; 2000;36(2):337–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2000.8984>
24. Scott MG, Gronowski AM, Reid IR, Holick MF, Thadhani R, Phinney K. Vitamin D: The More We Know, the Less We Know. *Clin Chem* [Internet]. 2014;000:23–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25056405>
25. Maruotti N, Cantatore FP. Vitamin D and the immune system. *J Rheumatol*. 2010;37(6):491–5.
26. Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103:793–8.

27. Jeng L, Yamshchikov A V, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med.* 2009;7:28.
28. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clinic Proceedings.* 2006. p. 353–73.
29. Lüllmann-Rauch R. *Das Immunsystem. Taschenlehrbuch Histologie.* 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2009. p. 287–305.
30. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5:2502–21.
31. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:315–25.
32. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1536–8.
33. Holick MF, Neil C, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D. Guidelines Evaluation , Treatment , and Prevention of Vitamin D Deficiency : *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.
34. Al-Badr W, Martin KJ. Vitamin D and kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1555–60.
35. Shroff R, Knott C, Rees L. The virtues of vitamin D-but how much is too much? *Pediatr Nephrol.* 2010;25(9):1607–20.
36. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(9):1427–35.
37. Obi Y, Hamano T, Isaka Y. Prevalence and Prognostic Implications of Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease. *Dis Markers [Internet]. Hindawi Publishing Corporation;* 2015;2015:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/dm/2015/868961/>
38. Matuszkiewicz-Rowińska J. Long-Term Cholecalciferol Administration in Hemodialysis Patients: A Single-Center Randomized Pilot Study. *Med Sci Monit [Internet].* 2014;20:2228–34. Available from: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/892315>
39. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Janet Barger-Lux M. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204–10.
40. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1535–41.

41. Arastéh K, Baenkler H, Bieber C. Duale Reihe Innere Medizin. Stuttgart: Thieme; 2013. p. 587–601.
42. Doerr HW, Gerlich WH. Medizinische Virologie: Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie viraler Erkrankungen. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2010. p. 345–72.
43. Robert Koch Institut. Hepatitis B, RKI-Ratgeber für Ärzte. Epidemiol Bull 33/2000. 2011;
44. WHO. Hepatitis B [Internet]. Fact sheet N°204. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
45. Orlando R, Foggia M, Maraolo a. E, Mascolo S, Palmiero G, Tambaro O, et al. Prevention of hepatitis B virus infection: from the past to the future. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2015; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-015-2341-x>
46. Geberth S, Nowack R. Praxis der Dialyse. Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 152, 169.
47. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. MMWR Recomm Rep. United States; 2001 Apr;50(RR-5):1–43.
48. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet. 2014;2053–63.
49. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;373(9663):582–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60207-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60207-5)
50. Hörl W, Wanner C. Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. 6th ed. Stuttgart; 2004. p. 235,236.
51. KRINKO. Hygieneleitlinie als Ergänzung zum Dialysestandard 2006 der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e.V. in Zusammenarbeit mit dem Verband Deutsche Nierenzentren der DD nÄ e.V. sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). 2006;11–3.
52. Maier K-P. Hepatitis- Hepatitisfolgen. 6th ed. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG; 2010. p. 23–5.
53. Maier K-P. Hepatitis- Hepatitisfolgen. 6th ed. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG; 2010. p. 104–6.
54. Girndt M, Köhler H. Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients. Semin Nephrol. 2002;22(4):340–50.
55. Ferrari C. HBV and the immune response. Liver Int [Internet]. 2015;35:121–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.12749>

56. Girndt M, Kuhlmann M, Köhler H. Hepatitis B. Aktuelle Behandlungsstrategien in der Hämodialyse. 3rd ed. Bremen: Uni-Med Verlag Ag; 2014. p. 542–9.
57. Sit D. Is hemodialysis a reason for unresponsiveness to hepatitis B vaccine? Hepatitis B virus and dialysis therapy. *World J Hepatol* [Internet]. 2015;7(5):761. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v7/i5/761.htm>
58. Rendi-Wagner P, Klein J-P. Impfplan Österreich 2015. Wien: Bundesministerium für Gesundheit (BMG); 2015.
59. Gesundheitswesen B für S und. Liste der in Österreich zugelassenen Impfstoffe [Internet]. 2015. Available from: <http://www.basg.gv.at/arzneimittel/impfstoffe/zugelassene-impfstoffe/>
60. Chi C, Patel P, Pilishvili T, Moore M, Murphy T., Strikas R. Guidelines for Vaccinating Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease. 2012;1–12.
61. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, et al. Stage of Chronic Kidney Disease Predicts Seroconversion after Hepatitis B Immunization: Earlier is Better. *Am J Kidney Dis* [Internet]. National Kidney Foundation, Inc.; 2003;42(6):1184–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.08.019>
62. Ghadiani MH, Besharati S, Mousavinasab N, Jalalzadeh M. Response rates to HB vaccine in CKD stages 3-4 and hemodialysis patients. *J Res Med Sci. Iran*; 2012 Jun;17(6):527–33.
63. Vaziri ND, Pahl M V., Crum A, Norris K. Effect of Uremia on Structure and Function of Immune System. *J Ren Nutr.* 2012;22(1):149–56.
64. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* England; 2004 Nov;20(10):1053–62.
65. Newport MJ. The genetic regulation of infant immune responses to vaccination. *Front Immunol.* Switzerland; 2015;6:18.
66. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med.* UNITED STATES; 1989 Sep;321(11):708–12.
67. Sengar DP, McLeish WA, Sutherland M, Couture RA, Rashid A. Hepatitis B antigen (HBAg) infection in a hemodialysis unit. I. HL-A8 and immune response to HBAg. *Canadian Medical Association Journal.* 1975. p. 968–71.
68. Hathcock JN, Shao a, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007;85(1):6–18. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17209171

69. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 1:28–31.
70. Gasim GI. Immune response to hepatitis B vaccine among patients on hemodialysis. *World J Hepatol* [Internet]. 2014;7(2):270. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v7/i2/270.htm>
71. Patel N, Assimon MM, Bruni E, McNutt L-A, Mason DL. Incidence and Clinical Predictors of Nonresponse to Hepatitis B Vaccination among Patients Receiving Hemodialysis: Importance of Obesity. *South Med J*. United States; 2015 Sep;108(9):567–73.
72. Kalchiem-Dekel O, Grupel D, Bouchnik L, Sikuler E, Ben-Yakov G. Efficacy and long-term durability of intradermal recombinant hepatitis B virus vaccine among intramuscular vaccine nonresponders - a prospective study in healthcare personnel. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;

7 Curriculum vitae

Julia Frühwirth

Bahnhofstraße 5
8430 Leibnitz/Austria
+43 664 9179214
fruehwirth.julia@hotmail.com
Matrikelnummer: 0812153

Persönliches

Geburtsdatum: 20.04.1990
Geburtsort: Deutschlandsberg
Staatsbürgerschaft: Österreich
Religion: röm.-kath.

Ausbildung

2009 – Medizinische Universität Graz, Humanmedizin
2008 – 2009 Karl-Franzens-Universität/TU Graz, Studium der Molekularbiologie
Juni 2008 Matura mit ausgezeichnetem Erfolg
2000 – 2008 Bundesgymnasium Leibnitz
1996 – 2000 Volksschule 1 Leibnitz

Ferialarbeiten

2005 – 2015 Angestellt als Bürohilfe in der Ordination für TCM,
Dr. Barbara Frühwirth MAS
2011/ 2012/ 2013 Angestellt bei Tao-Kongress Graz (OGKA) als Hörsaalassistentin
2006 Ferialpraktikant bei Salomon Automation GmbH

Wissenschaftliche Arbeiten und Zusatzausbildungen

<i>Laufend</i>	Körper- sowie Ohrakupunkturausbildung
<i>2013 – 2015</i>	Wissenschaftliche Mitarbeit bei einer Studie im Rahmen der Diplomarbeit an der Universitätsklinik für Nephrologie Graz seit 2013
<i>2013</i>	Ausbildung zur Rettungssanitäterin 2013
<i>2000 – 2008</i>	Auslandsaufenthalte mit Englisch- und Französischkursen (Oxford, Cambridge, Isle of Wight, Paris, Hyère, Montpellier, Isle de la Réunion)

Famulaturen

<i>2014</i>	Universitätsklinikum Graz, Pädiatrie
<i>2014</i>	Faculty of Medicine, University of Ruhuna/ Sri Lanka, Pädiatrie
<i>2013</i>	Universitätsklinikum Graz, Neurologie
<i>2013</i>	Landeskrankenhaus Wagna, Innere Medizin
<i>2012</i>	Konventhospital Barmherzige Brüder Linz, Innere Medizin
<i>2012</i>	Landeskrankenhaus Wagna, Innere Medizin
<i>2012</i>	Landeskrankenhaus Deutschlandsberg, Gynäkologie
<i>2011</i>	Landeskrankenhaus Wagna, Chirurgie

Praktisches Jahr

<i>2015</i>	Kantonsspital Winterthur, Gynäkologie und Geburtshilfe
<i>2015</i>	Allgemeinmedizin Praktikum bei MR Dr. Peter Sigmund, Gamlitz
<i>2014</i>	Klinikum Passau, Anästhesie
<i>2014</i>	Klinikum Augsburg, Innere Medizin

Zusatzqualifikationen

EDV Kenntnisse:	Word, Excel, Power Point Photoshop Lightroom, Adobe Photoshop CC SPSS-Grundkenntnisse, Mendeley
-----------------	---

Beherrschung des Zehnfingersystems seit früher Jugend

Sprachkenntnisse: Deutsch fließend, mündlich und schriftlich
Englisch fließend, mündlich und schriftlich (First Certificate in English
(B2, Grade A.), University of Cambridge/ ESOL Examination)
Französisch, Maturaniveau (Diplôme d'études en langue française,
DELF B2)
Latein, Grundkenntnisse