

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und
Internistische Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vitamin D-Status [25(OH)D₃] und Mortalität von
Hämodialysepatienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Hans-Jürgen Schober-Halstenberg
aus Bad Godesberg (Nordrhein-Westfalen)

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. U. Frei
2. Prof. Dr. med. M. Girndt
3. Prof. Dr. W. Pommer

Datum der Promotion: 19. November 2010

Abstract

The international KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) guidelines, 2009, recommend target vitamin D levels for all stages of chronic kidney disease to be the same as for the general population. Recent developments in the understanding of the various pleiotropic effects of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) have renewed interest in examining vitamin D status. The present study retrospectively evaluated a representative sub-cohort of German hemodialysis patients, between 1995 and 2006, to investigate the relationship between 25(OH)D levels and mortality. Using data from the German Renal Registry and a specialized laboratory, 73,919 readings of 25(OH)D levels were obtained for 17,291 hemodialysis patients during the 12 year period. Most (64%) were found to be vitamin D deficient (25(OH)D <20 ng/ml), with almost half (46%) being severely deficient (25(OH)D <12.5 ng/ml). All-cause mortality risk was significantly higher among patients with vitamin D deficiency (adjusted hazard ratio (aHR) 1.40; 95% confidence interval (CI) 1.19-1.64; $P < 0.001$), and almost doubled among those with severe deficiency (aHR 1.90; CI, 1.67-2.17; $P < 0.001$). Among patients with severe deficiency, comparable data were obtained for cardiac mortality (aHR 1.73; CI, 1.41-2.13; $P < 0.001$), and for infectious mortality (aHR 1.86; CI 1.36-2.54; $P < 0.001$), respectively. A profound seasonal variation of 25(OH)D levels was inversely associated with seasonal mortality. These data highlight the need to ensure adequate 25(OH)D levels also in dialysis patients in accordance with international recommendations.

Zusammenfassung

Die internationale KDIGO Gruppe (Kidney Disease Improving Global Outcomes) zur Verbesserung der Ergebnisse bei der Behandlung der Nierenerkrankungen hat 2009 Leitlinien und Vitamin D-Zielwerte herausgegeben, die eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D wie bei der Normalbevölkerung auch in allen Stadien der Niereninsuffizienz empfiehlt. Das seit einigen Jahren bestehende vertiefte Verständnis um die pleiotropen Effekte des Vitamin D (25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) verstärkt das Interesse am Vitamin D-Status. In der vorgelegten retrospektiven Studie einer repräsentativen Subkohorte der deutschen Hämodialysepatienten während der Beobachtungsjahre 1995 bis 2006 wird die Beziehung zwischen dem Vitamin D-Spiegel und der Mortalität ausgearbeitet. Daten des Deutschen Registers für Nierenerkrankungen und Daten eines spezialisierten Labors wurden zusammengeführt. Damit konnten 73.919 Vitamin D-Messwerte aus 12 Beobachtungsjahren 17.291 Hämodialysepatienten individuell zugeordnet werden. Die Mehrheit der Patienten (64%) hatte einen Vitamin D-Mangel (25(OH)D 12.5-<20 ng/ml) oder einen schweren Mangel (25(OH)D <12.5 ng/ml), fast die Hälfte (46%) hatte einen schweren Mangel. Die Gesamtmortalität war deutlich höher bei Patienten mit Vitamin D-Mangel (adjustierte Hazard Ratio (aHR) 1.40; 95% Konfidenzintervall (CI) 1.19-1.64; P <0.001) und fast verdoppelt bei Patienten mit einem schweren Mangel (aHR 1.90; CI, 1.67-2.17; P < 0.001). Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei der kardialen Mortalität (aHR 1.38; CI, 1.07-1.77; P < 0.001 und aHR 1.73; CI, 1.41-2.13; P < 0.001) und bei der Mortalität wegen Infektionen (aHR 1.86; CI, 1.36-2.54; P < 0.001). Die Vitamin D-Werte zeigen deutliche saisonale Schwankungen und eine inverse Abhängigkeit zur Mortalität. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass entsprechend den internationalen Empfehlungen ausreichende Vitamin D-Werte (25(OH)D) für Dialysepatienten erreicht werden sollten.

Für Hanna-Marie und Claudio

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Klinische Relevanz des Vitamin D bei nierenkranken Patienten; Leitlinien zur Substitution mit Vitamin D	2
1.2	Historisches zum Vitamin D	4
1.3	Epidemiologie des Vitamin D-Mangels	5
2	Aufgabenstellung	8
2.1	Fragestellung	8
3	Vitamin D	10
3.1	Biochemie, Physiologie und Pathophysiologie des Vitamin D .	10
3.2	Biologische Funktionen des Vitamin D-Hormons	13
3.2.1	Autokrine und parakrine Funktionen	13
3.2.2	Kalzämische Wirkungen des Vitamin D	14
3.2.3	Nicht kalzämische und pleiotrope Wirkungen des Vitamin D	15
3.3	Pathophysiologie	15
3.3.1	Kardiovaskuläre Erkrankungen und Vitamin D	15
3.3.2	Infektionen und Vitamin D	17
3.4	Vitamin D-Referenzbereiche	17
3.4.1	Optimale Serumspiegel des Vitamin D	18
3.5	Vitamin D-Status in Bezug auf ausgewählte Serumlaborwerte	20
3.5.1	Hypervitaminose	20
3.5.2	Hypovitaminose	22
3.6	Vitamin D-Aufnahme	23
3.7	Nomenklatur des Vitamin D	25
4	Datenvorbereitung und Methoden	27
4.1	Datengrundlage	27
4.1.1	Verbindung des Labordatensatzes mit dem Registerdatensatz	28

4.1.2	Verteilung in den Therapieverfahren	28
4.1.3	Charakteristika der zugeordneten Datensätze, Auswahl der Hämodialysepatienten	30
4.1.4	Median der Vitamin D-Werte versus letztem beobach- teten Messwert	31
4.1.5	Hämodialysepatienten nach Alter, Geschlecht und Vit- amin D-Status	31
4.1.6	Vitamin D-Status der Hämodialysepatienten in Ab- hängigkeit von der renalen Grunderkrankung	33
4.1.7	Vital- und Vitamin D-Status der Hämodialysepatienten	34
4.2	Methoden	36
4.2.1	Labormethoden	36
4.2.2	Datenelemente des Labordatensatzes	36
4.2.3	Datenelemente und Struktur des Registers	37
4.3	Statistische Methoden	39
4.3.1	Plausibilitätsprüfungen/Eingrenzung der Daten	40
4.3.2	Repräsentativität	41
4.3.3	Mortalität	42
4.4	Kodierung der Todesursachen	44
5	Ergebnisse, Mortalitätsanalysen	45
5.1	Vitamin D-Messungen im Beobachtungszeitraum	45
5.1.1	Vitamin D-Messungen zwischen 1995 und 2006	45
5.1.2	Vitamin D-Messungen nach Alter, Geschlecht und rena- ler Grunderkrankung	45
5.1.3	Vitamin D-Messungen und Überleben	48
5.2	Saisonalität der Vitamin D-Messwerte	50
5.2.1	Saisonalität nach Alter und Geschlecht	50
5.2.2	Saisonalität nach Grunderkrankungen	52
5.2.3	Saisonalität der Prävalenz und des Vitalstatus	53
5.3	Mortalität	54
5.3.1	Cox-Regression der Inzidenzkohorte 1997-2001	57
5.3.2	Logistische Regression der Inzidenzkohorte 1997-2006	59
6	Diskussion	62
6.1	Einleitung	62
6.2	Mortalität	63
6.2.1	Erörterung der Mortalität in den verschiedenen Inzi- denzkohorten	64
6.2.2	Mortalitätsvergleiche (aHR) nach Vitamin D-Gruppen	65

6.2.3	Explorativer Vergleich durch Logistische Regression der Inzidenzkohorte 1997-2006	65
6.3	Vitamin D-Messwerte	65
6.3.1	Erörterungen zu den Vitamin D-Werten	67
6.3.2	Saisonalität	67
6.4	Methoden	68
6.4.1	Erörterungen zu den Datensätzen	68
6.4.2	Längsschnittbeobachtung	70
6.4.3	Letzter beobachteter Messwert	70
6.4.4	Substitution mit Vitamin D	71
6.4.5	Fehlermöglichkeiten	72
7	Zusammenfassung	74
	Literaturverzeichnis	77
	Abbildungsverzeichnis	92
	Tabellenverzeichnis	94

Abkürzungen

Vitamin D	Die Nomenklatur des Vitamin D findet sich auf Seite 26
7-DHC	7-Dihydrocholesterol
BGS 1998	Bundes-Gesundheitssurvey
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
Ca/PO ₄	Kalzium-Phosphat Stoffwechsel
CKD-MDB	Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder
CYP27B1	25-(OH)D-1 α -Hydroxylase
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DOQI	Dialysis Outcome Quality Initiative
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
EDTA	European Dialysis and Transplant Association
GeNuS 1998	Germany Nutrition Survey
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
ISBN	Internationale Standardbuchnummer
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KIGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
NDT	Nephrology Dialysis Transplantation (Fachzeitschrift)
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994)
PTH	Parathormon
QuaSi-Niere	Qualitätssicherung-Niere, Deutsches Register für Nierenersatztherapie (1994-2008)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert-Koch-Institut
UVB	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 280 bis 315 nm
VDR	Vitamin D-Rezeptor

Kapitel 1

Einleitung

Das essenzielle Cholecalciferol entsteht im menschlichen Organismus unter der Haut durch Bestrahlung des 7-Dihydroxicholesterols (7-DHC) mit Sonnenlicht (UVB). Die Ausgangssubstanz aus dem Cholesterinstoffwechsel ist im humanen Stoffwechsel reichlich vorhanden. Mit der in Mitteleuropa üblich verzehrten Nahrung wird fast kein Cholecalciferol aufgenommen. Nach Hydroxilierung des Cholecalciferols in der Leber entsteht die Speicherform des Vitamin D (Calcidiol, 25(OH)D). Typischerweise und überwiegend, jedoch nicht ausschließlich wird das Vitamin D in den Nieren zum biologisch aktiven Vitamin D-Metaboliten (Calcitriol, 1,25(OH)₂D₃) hydroxiliert. Vitamin D-Mangel (Calcidiol <30 ng/ml) entsteht durch nicht ausreichende photochemische Reaktion (vgl. Kapitel 3 auf Seite 10) der Ausgangssubstanz.

In der amerikanischen und angelsächsischen Literatur wird typischerweise auf die biochemischen Ableitungen aus der Ausgangssubstanz Ergocalciferol ((Vitamin D₂, 25(OH)D₂, 1,25(OH)₂D₂) verwiesen. In Europa und vielen anderen Ländern wird der Stoffwechsel auf der Basis des Cholecalciferols (Vitamin D₃, 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃) erläutert. 25(OH)D wird allgemein als Vitamin D bezeichnet¹. Die Nomenklatur des Vitamin D findet sich auf Seite 26.

In dieser Arbeit werden die Vitamin D-Werte von 17.291 Hämodialysepatienten der Beobachtungskohorten aus den Jahren 1995 bis 2006 in Bezug zur Mortalität analysiert.

¹Bei Erläuterungen der Zusammenhänge des Vitamin D wird je nach Referenz auf eines der Synonyme des Vitamin D verwiesen. Alle Messergebnisse der vorgelegten Auswertungen referieren auf das 25(OH)D₃.

1.1 Klinische Relevanz des Vitamin D bei nierenkranken Patienten; Leitlinien zur Substitution mit Vitamin D

Die Vitamin D-Mangelsituation der nierenkranken Patienten ist seit vielen Jahren detailliert bekannt. Die experimentellen Arbeiten von Slatopolsky in 1999 [100] und Dusso in 2003 [15] verdeutlichen, dass ein Mangel an aktiviertem Vitamin D (Calcitriol, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) die Hyperplasie der Nebenschilddrüse fördert und die Serumwerte des PTH mit allen Nebenwirkungen erhöht (vgl. Tabelle 3.2 auf Seite 21). Resümierend wird gefordert, dass durch eine frühzeitige Vitamin D-Substitution die Störungen sowohl im kalzämischen Metabolismus des Vitamin D, als auch die pleiotropen und nicht-kalzämischen Wirkungen verhindert werden (vgl. Seite 14). Wegen der uneinheitlichen Empfehlungen zur Behandlung der Knochenstoffwechselstörungen hat zum ersten Mal im Jahr 2003 die DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative) [19] nach langem Konsensusprozess Leitlinien hierfür herausgegeben. Das Gebot einer Substitution mit Vitamin D (Calcidiol, $25(\text{OH})\text{D}$) gilt in dieser Leitlinie nur für die Stadien 3 und 4 der Niereninsuffizienz. Im Stadium 5 sollte der aktive Vitamin D-Metabolit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oder entsprechende Analoga (Alfacalcidol, Paracalcidol oder Doxercalciferol) eingesetzt werden. In der Leitlinie aus dem Jahr 2003 wird auf die fehlende Evidenz bei der ausschließlichen Substitution des Vitamin D auf Normalwerte und damit auf ausreichende $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Werte verwiesen.

A. Dussow, A. Brown und E. Slatopolsky erweitern diese einschränkende Auffassung [16] und weisen darauf hin, dass der Vitamin D-Metabolismus ausgehend von ausreichenden Vitamin D-Werten (Cholecalciferol) zusätzlich zur Normalisierung des PTH Stoffwechsels auch die weiteren nicht-kalzämischen Funktionen des Vitamin D verbessert. Seit 2003 hat sich das wissenschaftliche Verständnis um die Bedeutung eines ausreichenden Vitamin D bei Nierenkranken und in der allgemeinen Bevölkerung wesentlich weiterentwickelt.

Im September des Jahres 2009 hat die KDIGO Initiative (Kidney Disease Improving Global Outcomes) eine detaillierte Leitlinie veröffentlicht - KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MDB) [25, 81]. Als Vorschlag mit der Evidenzbewertung von 2C („ We suggest: The recommendation is likely to require debate and involvement of stakeholders before policy can be determined. Low evidence.“) gibt diese Leitlinie vor, dass bei chronisch Nierenkranken und Dialysepatienten eine ausreichende Substitution wie in der allgemeinen Bevölkerung mit Vitamin D erfolgen soll.

Die neue Leitlinie fordert neben der Substitution mit dem aktiven Vitamin D-Metaboliten ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) oder dessen Analoga für eine Verbesserung des Knochenstoffwechsels auch die Substitution des Vitamin D (Calcidiol, $25(\text{OH})\text{D}$) auf den Normalstatus von >30 ng/ml. Wolf et al. [115] beschreiben die veränderte Mortalität bei inzidenten Hämodialysepatienten sowohl im Hinblick auf die Spiegel des Vitamin D (Calcidiol), als auch auf die des aktiven Metaboliten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Calcitriol).

In den Mitteilungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e.V. Dialysestandard 2006 [11] werden folgende Empfehlungen zur Behandlung mit Vitamin D gegeben:

- Prozessqualität (B.1 Seite 132): „... Ein Vitamin D-Mangel sollte behandelt werden, die Parathormon-Aktivität ist regelmäßig zu kontrollieren.“
- Ergebnisqualität (C.2.3 Seite 169): „... Der Bereich für das intakte PTH, der bei den meisten Dialysepatienten mit einem normalen Knochenumsatz assoziiert ist, liegt beim Zwei- bis Fünffachen über der Norm. Dieser Bereich gilt als Zielbereich bei terminaler Niereninsuffizienz. Medikamentös stehen aktive Vitamin D-Metaboliten und Vitamin D-Analoga sowie ein Kalzimumimetikum zur Suppression der Parathyreoidea-funktion zur Verfügung. PTH sollte in 3–6-monatigen Abständen gemessen werden.
(Seite 170): „Der sekundäre renale Hyperparathyreoidismus ist im Langzeitverlauf mit steigendem PTH durch das steigende Risiko einer Umwandlung in eine autonome Form der Erkrankung (meist assoziiert mit einer progredienten Parathyreoidea-Hyperplasie) mit zunehmender medikamentöser Resistenz gekennzeichnet... Durch geeignete medikamentöse Maßnahmen, wie Substitution bei Vitamin D-Mangel (Serum- $25\text{-OH-Vit D} < 30$ ng/ml) und Vermeidung einer Hyperphosphatämie sollte in einem frühen Stadium des sekundären Hyperparathyreoidismus eine Progredienz vermieden werden.“
- Behandlungsstrategien (D.6 Seite 180): „Die Behandlung beziehungsweise Prophylaxe der renalen Osteopathie muss speziell bezüglich Phosphatreduktion und Vitamin D-Therapie den speziellen Bedürfnissen des wachsenden Organismus Rechnung tragen.“

Die Leitlinien der spanischen Gesellschaft für Nephrologie SEN 2008 [106] empfehlen in allen Stadien 1-5 der chronischen Niereninsuffizienz die ausreichende Substitution mit Cholecalciferol auf Vitamin D-Spiegel >30 ng/ml $25(\text{OH})\text{D}_3$.

Bis ca. 1980 standen die Wirkungen des Vitamin D auf den Knochenstoffwechsel im Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses. Seither werden

zunehmend die pleiotropen Effekte des Vitamin D beachtet und erforscht. Die auto- und parakrinen Wirkungen des Vitamin D sind vielfältig und in Veröffentlichungen mit hoher Evidenz wird der Einfluss des Vitamin D auf verschiedene Körperfunktionen von vielen Arbeitsgruppen weltweit beobachtet. Aus den wenigen großen Erhebungen zur Gesundheit der Bevölkerung weltweit (NHANES III, BGS1998, KIGGS, DEGS) ist bekannt, dass der empfohlene Vitamin D-Status mit Werten >30 ng/ml überwiegend nicht erreicht wird [23]. Vitamin D-Prophylaxe ist bei Kleinkindern indiziert, anerkannt und wird überwiegend durchgeführt. Auf der Grundlage großer Studien sollte auch in allen anderen Altersgruppen und speziell in der Altersgruppe der allgemeinen Bevölkerung älter als 60 Jahre Vitamin D substituiert werden. Bisher beziehen sich die Referenzwerte für das Vitamin D ausschließlich auf den Knochenstoffwechsel. Weil für andere Erkrankungen noch nicht ausreichende Referenzwerte vorliegen wird deutlich, dass die Notwendigkeit intensiver epidemiologisch relevanter Untersuchungen besteht [89].

1.2 Historisches zum Vitamin D

Rachitis als Krankheitsbild wurde schon im Jahr A.D. 200 vom römischen Arzt Soranus beschrieben [90], der die Knochenverformungen von Kindern in Rom im Vergleich zu denen in Athen beobachtete. Eine der ersten klinischen Beschreibungen einer Vitamin D bezogenen Krankheit machte 1651 Glisson. Nach mystischen und durch das Mittelalter geprägten Interpretationen der Rachitis zeigten Autopsiebefunde, die der englische Kinderarzt Schmorl 1909 anfertigte, bei 96% der jünger als 18 Monate verstorbenen Kinder deutliche Veränderungen in der Knochenentwicklung (Rachitis, Morbus Anglorum - Englische Krankheit). Ca. 1920 wurde experimentell beobachtet, dass durch spezielle Diäten (Lebertran) und auch durch Sonnenexposition die Symptome der Rachitis gebessert werden konnten. Nach der Entdeckung der Vitamine A, B, C wurde die 4. Substanz, die mit der Nahrung zur Verbesserung von Krankheitssymptomen (Rachitis) verabreicht werden kann, im Jahr 1922 von E. V. McCollum und J. Howland Vitamin D genannt.

Der dänische Arzt Niels Finsen (Nobelpreis 1903) beobachtete seit 1895, dass sich bei der Behandlung der Hauttuberkulose (Lupus Vulgaris) mit intensiver Phototherapie (bis zum beginnendem Erythem) unter den betroffenen Hautschichten nach dem Abklingen des Erythems normale, gesunde Haut bildete. Noch vor Robert Koch, der 1905 den Nobelpreis für die Entdeckung der Tuberkelerreger erhielt und vor Selman Waksman, der für die Entdeckung des Streptomycins in 1952 auch den Nobelpreis erhielt, war durch Phototherapie

schon 1895 eine Behandlungsmöglichkeit für Tuberkulose gefunden worden. Die molekularen Mechanismen werden auf Seite 17 kurz dargestellt.

Bei Forschungsarbeiten zum Cholesterin und den Gallensäuren analysierte der deutsche Chemiker Adolf Windhaus die Struktur des Vitamin D (Cholecalciferol) und bekam 1928 dafür den Nobelpreis. 1969 wurde das 25-Hydroxycholecalciferol gefunden und 1971 wurde der aktive Vitamin D-Metabolit in der Arbeitsgruppe Holick, Schnoes, DeLuca isoliert, chemisch identifiziert und synthetisiert [38, 39, 37, 102, 101]. Die Effekte des Vitamin D bei der Regulation des Kalzium-Phosphat Stoffwechsels sind seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt. Die Rolle des Vitamin D ($25(\text{OH})\text{D}_3$, Cholecalciferol) bei der Pathogenese und Modulation anderer, unterschiedlicher Erkrankungen und Todesursachen wird erst seit ca. 20 Jahren durch sehr viele Beobachtungen, bessere Analytik und in Veröffentlichungen zunehmend beachtet. Der Vitamin D-Metabolismus wird auf Seite 11 beschrieben.

1.3 Epidemiologie des Vitamin D-Mangels

Der Vitamin D-Status und dessen Mangel in der deutschen Bevölkerung ist seit der Veröffentlichung von B. Hintzpeter [32] bekannt. Mit zwei deutschen bevölkerungs-repräsentativen Stichproben (GeNuS 1998 und KiGGS 2006) wurden von 10.015 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 1-17 Jahren und bei 4.030 Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren vom Robert-Koch-Institut (RKI) die Vitamin D-Werte ($25(\text{OH})\text{D}_3$) im Serum bestimmt. 62% der Jungen, 58% der Mädchen sowie 57% der Männer und 58% der Frauen hatten Vitamin D-Spiegel unterhalb von 20 ng/ml und damit einen Vitamin D-Mangel (vgl. Seite 18).

Im Ergebnis hat die weitverbreitete Vitamin D-Prophylaxe der Kleinkinder bis zum 2. Lebensjahr die klassischen Symptome und Krankheitsbilder der Rachitis eher selten werden lassen [3, 26, 28, 32, 33, 46, 70, 113] und das Bewusstsein um die Problematik des allgemeinen Vitamin D-Mangels verdrängt. Zusammengefasst zeigt die Erhebung des Robert-Koch-Instituts (RKI) an mehr als 15.000 Gesunden, dass mehr als die Hälfte aller Bundesbürger Vitamin D-Defizite hat. In der Altersgruppe (75+ Jahre) und beim Vorliegen von Diabetes und Hypertonie findet sich signifikant ein noch ausgeprägter Vitamin D-Mangel. Der Vitamin D-Mangel besteht im Jahresverlauf in unterschiedlicher Ausprägung. Aus den Jahresberichten der QuaSi-Niere 1995 bis 2007 [1] ist bekannt, dass mehr als 66 % der Patienten in chronischer Nierenersatztherapie älter als 65 Jahre sind und der Median des Alters jährlich um ca. 1 Jahr zunimmt.

Zusätzliche Literatur, die den Vitamin D-Spiegel und die Mortalität in der Bevölkerung und bei Dialysepatienten verdeutlichen, findet sich in den Veröffentlichungen [57, 58, 91, 116, 98, 117].

Mit Hinweis auf Vitamin D wird die Zunahme vieler Volkskrankheiten und des Überlebens in Abhängigkeit von der geografischen Höhe (Breitengrad) wie z.B. von Krebserkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen, Multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis, Typ I Diabetes, Osteoporose und vieler weiterer Krankheiten detailliert in der Publikation von Hagenau [26] aus dem Jahr 2009 beschrieben. Die Prävalenz des Vitamin D-Mangels ist in Europa sehr viel höher als in Asien, Australien oder in den USA. Obwohl die Intensität der UVB-Strahlung vom Breitengrad bekannt und stark abhängig ist, zeigt eine große Metaanalyse aus 2007 auf der Basis von 394 ausgewählten Veröffentlichungen keinen Effekt der geografischen Breite von den gemessenen Vitamin D-Spiegeln bei Gesunden [26]. In Europa sind jedoch überraschenderweise die Vitamin D-Spiegel auch positiv zum Längengrad korreliert. Die höchsten Vitamin D-Werte finden sich in Skandinavien; die niedrigsten in Südeuropa. Als Gründe hierfür gelten z.B. der Life-Style der Skandinavier, die Sonnenlicht schätzen und auch Multivitaminpräparate einnehmen im Gegensatz zu den südlichen Ländern, in denen das Sonnenlicht traditionell gemieden wird [68, 84]. In der Veröffentlichung von Hagenau [26] aus dem Jahr 2009 werden diese Zusammenhänge analysiert und grafisch (vg. Abbildung 1.1 auf Seite 6) dargestellt. Überraschend zeigt sich keine Abhängigkeit des Vitamin D-Spiegels von Gesunden in Abhängigkeit vom Breitengrad.

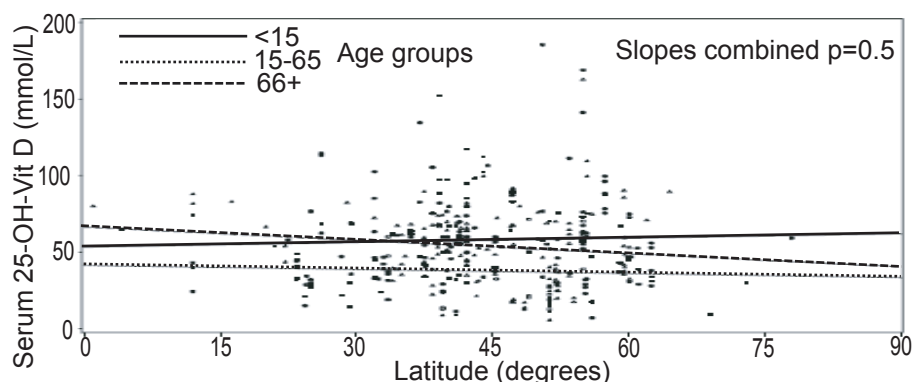


Abbildung 1.1: Vitamin D in verschiedenen Altersgruppen in Bezug zum Breitengrad aus Hagenau [26]

Die Tabelle 1.1 auf Seite 7 zeigt die Monatsmittelwerte in kWh/m² der UVB-Strahlung in den Jahren 2006 bis 2008 in Neuherberg (Bayern) (mit

freundlicher Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz- Neuherberg).

UVB Strahlung[kWh/m ²]	2006	2007	2008
Januar	0,01	0,01	0,01
Februar	0,02	0,02	0,03
März	0,06	0,05	0,05
April	0,10	0,14	0,09
Mai	0,17	0,19	0,19
Juni	0,23	0,22	0,21
Juli	0,25	0,20	0,22
August	0,13	0,14	0,20
September	0,13	0,08	0,10
Oktober	0,07	0,05	0,05
November	0,02	0,02	0,02
Dezember	0,01	0,01	0,01

Tabelle 1.1: UVB-Strahlung 2006 - 2008 in Neuherberg (Bayern): Monatsmittelwerte in kWh/m²

Bei dem Vergleich der Monate Oktober-März (Wintermonate) und April-September(Sommermonate) wird deutlich, dass nur in der Frühlings- und Sommerzeit nennenswerte (80%!) UVB Strahlung für eine mögliche körpereigene photochemische Hautproduktion zur Verfügung steht.

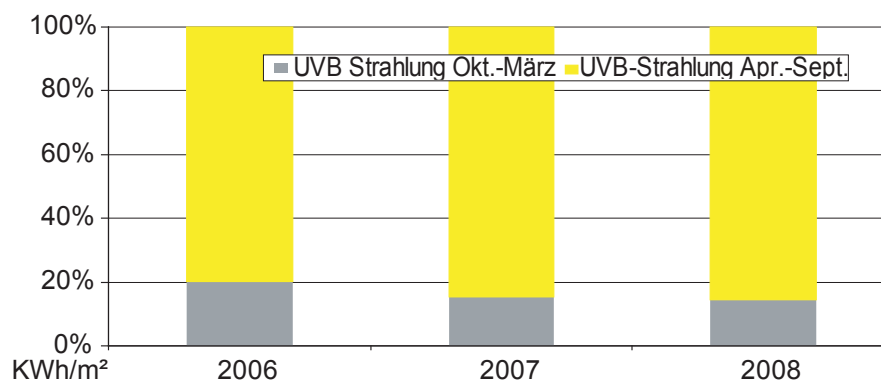


Abbildung 1.2: Verteilung der UVB-Strahlung im Jahresverlauf und -vergleich

Kapitel 2

Aufgabenstellung

Die vorgelegte Arbeit quantifiziert auf der Grundlage eines Labordatensatzes von 542.036 Vitamin D-Messwerten der Jahre 1995-2006 die Verteilung der Vitamin D-Spiegel und des Vitamin D-Mangels bei Hämodialysepatienten in Deutschland. Nach Angaben des Registers QuaSi-Niere lebten im Berichtsjahr 2006/2007 in Deutschland 91.718 Patienten, die mit Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie (Dialyse und Nierentransplantation) behandelt wurden [1]. Für den Beobachtungszeitraum von 1995 bis 2006 konnten einer Untergruppe von 25.591 registrierten Patienten teilweise mehrfach im Behandlungsverlauf insgesamt 118.394 Vitamin D-Messwerte (Calcidiol, $25(\text{OH})\text{D}_3$) im Verlauf (Längsschnitt) zugeordnet werden. Die Beobachtungsdaten des deutschen Registers QuaSi-Niere mit Informationen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität lassen mit diesen zusätzlichen Informationen Mortalitätsanalysen in Beziehung zum Vitamin D-Status zu.

2.1 Fragestellung

Ziel der vorgelegten retrospektiven Beobachtung ist es, die Vitamin D-Spiegel der repräsentativen Inzidenzkohorte von 17.291 Hämodialysepatienten aus den Jahren 1995 bis 2006 in Zusammenhang zur Gesamtmortalität, der kardialen Mortalität und Infektionsmortalität zu analysieren. Obwohl angenommen wird, dass den international anerkannten KDIGO-Leitlinien entsprechend zur Behandlung der Knochen- und Phosphatstoffwechselstörungen bei Hämodialysepatienten der aktive Vitamin D-Metabolit 1,25-Dihydroxicholecalciferol und/oder entsprechende Analoga ausreichend substituiert wurden, stellt sich die Frage, welchen Einfluss der Vitamin D-Spiegel ($25(\text{OH})\text{D}_3$, Calcidiol) auf das Versterben und die Todesursachen von Hämodialysepati-

enten hat.

Es wird angenommen, dass trotz Einhaltung der Leitlinien für die Substitution mit dem aktiven Vitamin D-Metaboliten $1,25(\text{OH})_3\text{D}$ (Calcitriol und/oder dessen Analoga) eine Abhängigkeit der Mortalität von Dialysepatienten von der Höhe der Vitamin D-Spiegel (Calcidiol, $25(\text{OH})\text{D}_3$) besteht.

Kapitel 3

Vitamin D

Der ausreichende Vitamin D-Status ist eine wichtige Voraussetzung für eine gute Gesundheit in allen Lebensalterstufen. Vitamin D-Mangel wird als Co-Faktor u.a. bei rezidivierender Osteomalazie, muskulärer Schwäche, Hypertonie, Diabetes Typ I und verschiedenen Karzinomen in der Literatur diskutiert [79, 78]. Nicht nur wegen mangelnder Vitamin D-Bildung bei geringer oder fehlender Sonnenexposition, sondern auch physiologisch ist die Bildung des Vitamin D₃ (Cholecalciferol) in der Haut des älteren Menschen (>60 Jahre) stark reduziert [75].

Die Bildung des biologisch aktiven Metaboliten 1,25(OH)₂D₃ (Calcitriol) aus 25(OH)D₃ (Calcidiol) erfolgt überwiegend in der Niere. Bekannt ist, dass chronisch nierenkranke Patienten niedrige Vitamin D und Kalziumspiegel haben. Verschiedene Veröffentlichungen [5, 103, 105, 104, 111, 115] weisen auf die Zusammenhänge zwischen niedrigen Vitamin D-Spiegeln und einer erhöhten Mortalität bei Dialysepatienten hin. Die Studien beobachten überwiegend an kleinen Patientenzahlen im Wesentlichen die veränderte Mortalität bei Substitution des biologisch aktiven Metaboliten Calcitriol oder dessen Analoga.

3.1 Biochemie, Physiologie und Pathophysiologie des Vitamin D

Vitamin D wird aus historischen Gründen als ein Vitamin bezeichnet. Biochemisch korrekt und wegen der endogenen Synthese sollte 7-Dehydrocholesterin als Prohormon aus der Gruppe der Secosteroide bezeichnet werden. Als Vitamine werden jene Substanzen bezeichnet, die der menschliche Organismus selbst nicht herstellen kann, die jedoch essenziell sind und daher für einen gesunden Stoffwechsel benötigt werden. Der Vitamin D-Metabolismus ist in

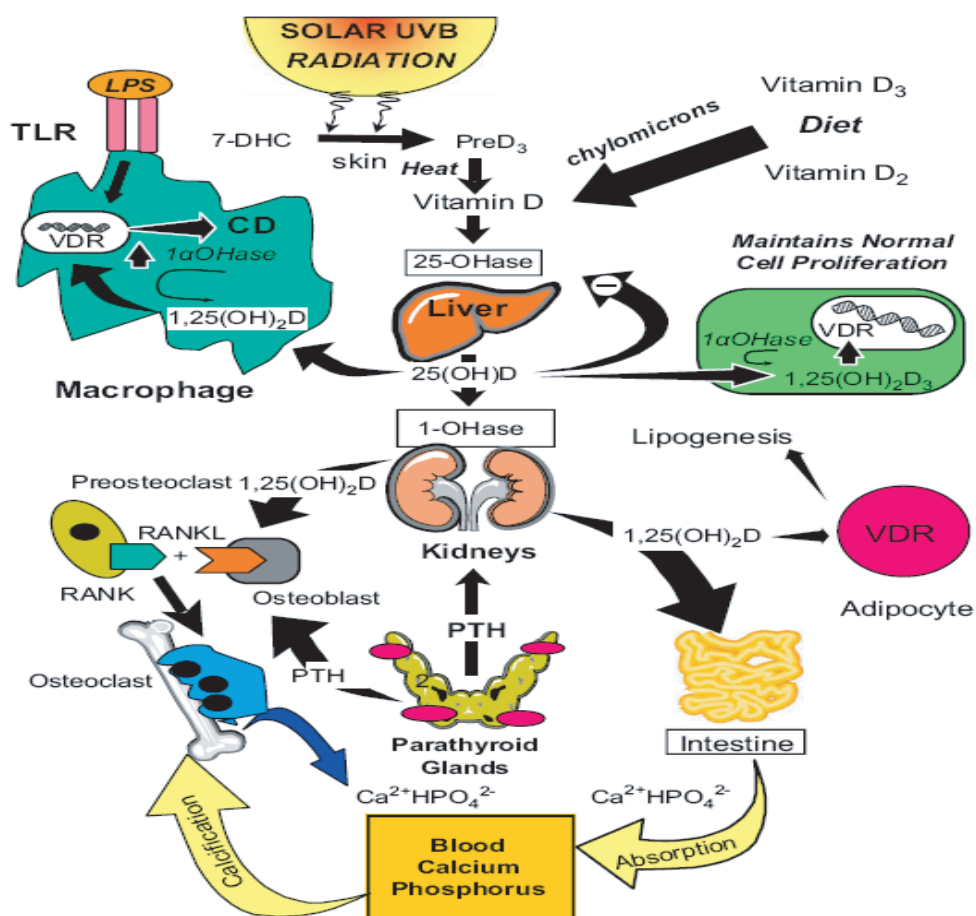


Abbildung 3.1: Vitamin D-Metabolismus [45]

Metabolismus und biologische Funktionen des Vitamin D. Während der Sonnenbestrahlung wird das 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) photochemisch zum Prävitamin D₃ (präD₃) umgewandelt. Die Körperwärme wandelt es zum Vitamin D₃ um. Das Vitamin D₂ und Vitamin D₃ aus der Nahrung und Nahrungsergänzung gelangt in den Blutkreislauf und wird entweder im Körperfett (Adipozyten) gespeichert oder in der Leber zum 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) umgewandelt. Zur Regelung des Kalziummetabolismus wird das 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) in den Nieren zum 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D) hydroxyliert. Das 1,25(OH)₂D wirkt am Vitamin D Rezeptor (VDR) des Dünndarms und an den Osteoblasten, um den Kalzium- und Phosphatmetabolismus zu regulieren. 25(OH)D wird in weiteren Geweben hydroxyliert und reguliert die Zellteilung und -differenzierung. Die Bildung des Cathelicidin (antimikrobielles Peptid) in den Makrophagen wird eingeleitet. Die Bildung von 1,25(OH)₂D in den Makrophagen wird durch die „2/1 toll-like“ Rezeptoren (TLR) und andere Liposaccharine (LPS) reguliert. Weiterhin stimuliert das zirkulierende 1,25(OH)₂D die Insulinproduktion, erniedrigt das Renin und verändert die Lipogenese im Adipozyten. (Copyright M.F. Holick)

Abbildung 3.1 auf Seite 11 grafisch verdeutlicht.

Die Ausgangssubstanz für das Vitamin D ist 7-Dihydroxicholesterol (7-DHC) aus dem Cholesterin-Stoffwechsel, welches in ausreichender Menge vom Menschen synthetisiert wird. Bei der Dehydrierung des Cholesterins entsteht das Provitamin D (7-Dehydrocholesterin), das unter UVB-Strahlung mit einer photochemischen Reaktion in der Haut (Keratinocyten), durch Wärme und nach erster Hydroxilierung in der Leber zu Vitamin D₃ oder Cholecalciferol umgewandelt wird.

Ein Vitamin D-Mangel liegt daher nicht an einer unzureichenden Zufuhr mit dem Provitamin 7-DHC, sondern an einer Störung der photochemischen Umwandlung des Provitamins 7-DHC zum Vitamin D₃. Cholecalciferol wird an das Vitamin D transportierende Protein (VDR) gebunden. Mit der Nahrung aufgenommenes Vitamin D₂ oder Vitamin D₃ wird an Lipoproteine (Chylomicronen) und an Vitamin D bindende Proteine im Darm gebunden. Sie gelangen über das lymphatische System in die Blutbahn und in die Leber. Die Halbwertszeit des Vitamin D₃ beträgt ca. 2 Wochen. Durch Hydroxilierung in der Leber entsteht das 25(OH)D₃ mit einer Halbwertszeit von ca. 6 Wochen. Das 25(OH)D₃ ist die Speicherform des Vitamin D (Calcidiol).

Nach weiterer Hydroxilierung an der Plasmamembran der Mitochondrien der Zellen des proximalen Tubulus der Nieren und/oder vielen anderen Geweben, die eine 1 α -Hydroxylase haben, entsteht der biologisch aktive Vitamin D-Metabolit 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D₃, 1,25 Dihydroxivitamin D₃, Calcitriol). Dieses erst ist der aktivierende Ligand für den Vitamin D-Rezeptor. Die Halbwertszeit des Calcitriols beträgt ca. 2 Tage.

Die Bildung des 1,25(OH)₂D₃ aus dem Vitamin D ist z.B. in der Niere fein reguliert: die wichtigsten Faktoren, die seine enzymatische Bildung über eine Aktivierung der 1 α -Hydroxylase direkt fördern, sind unabhängig voneinander

- erhöhtes Parathormon,
- ein erniedrigter Kalziumspiegel und
- ein niedriger Phosphatspiegel

im Blut (vgl. Tabelle 3.2 auf Seite 21) [51, 63]. 1,25(OH)₂D₃ selber hemmt die 1 α -Hydroxylase und aktiviert die 24-Hydroxylase. Indirekt, zumeist über das Parathormon, beeinflussen unter anderem Kalzium, Östrogen, Glucocorticoide, Calcitonin, Somatotropin und Prolactin die Calcitriolbildung (1,25(OH)₂D₃) [51, 64, 42].

Zu beachten ist, dass 1,25-(OH)₂D₃ extrarenal auch durch viele weitere Zelltypen, die 25-(OH)D-1 α -Hydroxylase (CYP27B1) enthalten, gebildet werden kann [86]. Die renale CYP27B1 Aktivität wird durch das Serum Ca⁺ und PTH im Zusammenspiel mit der Feedbackregulation genau durch den 1,25-(OH)₂D₃ Spiegel reguliert. Dadurch ist die renale Synthese des 1,25-(OH)₂D₃

unabhängig von den 25-(OH)D Serum Spiegeln. Diese Beobachtung gilt nicht für die extrarenale Synthese des 1,25-(OH)₂D₃ wie in verschiedensten experimentellen Studien beobachtet wurde. Besonders in Geweben, die eine geringe eigene Hydroxylierungsaktivität zum biologisch aktiven Vitamin D-Metaboliten 1,25-(OH)₂D₃ haben, kann Vitamin D-Mangel verschiedene Störungen der autokrinen und parakrinen Regulation des Zellwachstums hervorrufen. Sehr differenziert wird dieses in der Veröffentlichung von Peterlink 2005 [86] dargestellt.

Wenn das 1,25(OH)₂D₃ im Überschuss vorhanden ist, wird über die Cytochrom P450 abhängige Hydroxylase der biologisch sehr schwach wirksame Metabolit 24,25(OH)₂D₃ gebildet. Alle Vitamin D sensiblen Zielgewebe sind an der Inaktivierung beteiligt. Der weitere Metabolismus endet in der Calcitronsäure, die in die Gallenflüssigkeit sezerniert wird [51, 45, 60, 120].

3.2 Biologische Funktionen des Vitamin D-Hormons

Die Vorstufen im Vitamin D-Stoffwechsel sind im Vergleich zum aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxicholecalciferol nur schwach biologisch wirksam. Calcitriol (1,25(OH)₂D₃) wirkt zellulär wie ein Steroidhormon. Es wird intrazellulär an den Vitamin D-Rezeptor (VDR) gebunden und verändert im Zellkern die Transkription verschiedener Vitamin D sensitiver Gene. In der Folge verändert sich die Proteinsynthese mit entsprechenden biologischen Wirkungen. Der aktive Metabolit(1,25(OH)₂D₃) fördert die Kalziumaufnahme aus dem Darm und die Regulation des Kalzium- und Phosphatspiegels im Knochenstoffwechsel. Calcitriol hemmt die Synthese des Parathormons und eine Proliferation der Nebenschilddrüse (Parathyreoidea). Weiterhin reguliert es die Ausscheidung von Kalzium und Phosphat über die Nieren.

3.2.1 Autokrine und parakrine Funktionen

Der spezifische Einfluss des Vitamin D auf Genaktivierungen ist nicht eingeschränkt auf spezifische Gene des Ca/PO₄ Stoffwechsels. Die „klassischen Effekte“ des Vitamin D bestehen in der Regulation des Serumkalziums und des Serumphosphats. Die „nicht klassischen Effekte“ des Vitamin D regulieren die Zelldifferenzierung und antiproliferative Modulation verschiedenster Zelltypen wie Knochenmark, Osteoklasten, Lymphozyten, Immunsystem, Haut, Brust, Prostata mit den epithelialen Zellen, Muskel- und Intestinalzellen. In diesen wurde die 1 α -Hydroxylase nachgewiesen [51]. Alle auto- und parakrinen Funktionen bestimmen u.a. die Regulation von Zellwachstum, die

Förderung der Zelldifferenzierung und die Regulation von Immunreaktionen [42, 30, 16, 119].

Die „klassischen“ Funktionen des Vitamin D sind seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt. Alle „nicht klassischen Wirkungen“ konnten erst mit Einführung der molekularen und genetischen Experimente in den letzten 20 Jahren beschrieben werden. Mit hoher Evidenz ist zum Beispiel nachgewiesen, dass Vitamin D in der Pathogenese der Psoriasis, des Diabetes, der Blutdruckregulation, muskulärer Schwäche und vieler weiterer Erkrankungen beeinflussend beteiligt ist [69, 9].

Ca. 30 Zielorgane exprimieren den Vitamin D-Rezeptor und können spezifisch 1,25 Dihydroxy-Vitamin-D₃ (Calcitriol) binden [30, 31]. Die am meisten beachtete Funktion des 1,25-Dihydroxycholecalciferols ist die Einstellung eines stabilen Plasma-Kalzium-Spiegels und die Beeinflussung des Knochenstoffwechsels.

Bei der Regulation der direkten Effekte des Vitamin D sind beteiligt:

- Dünndarm mit enteraler Kalzium- und Phosphatabsorption
- Nieren mit renaler Kalzium- und Phosphatexkretion bzw. Reabsorption
- Parathyreoidea mit der Bildung des Parathormons

Weiterhin finden sich Vitamin D-Rezeptoren im Herzen, im Magen, im Gehirn, im Pankreas, in der Haut, in den Gonaden und bei aktivierten T- und B-Lymphozyten [40, 41].

3.2.2 Kalzämische Wirkungen des Vitamin D

Als „klassische“ Vitamin D-Wirkungen werden die Einflüsse auf die Serum Kalzium- und Phosphatregulation über den Darm-, Knochen-, Nebenschilddrüse- und Nierenstoffwechsel bezeichnet. Direkt stimuliert das biologisch aktive und an weitere Komplexe gebundene 1,25(OH)₂D-VDR-RXR epitheliale Kalziumkanäle und steigert das Serumkalzium und die Absorption des Phosphors. Bei diätetisch fehlendem Kalzium wirkt das aktive Vitamin D direkt auf die Osteoklasten und unterstützt die Kalzium- und Phosphathomöostase [51].

Bei Vitamin D-Mangel (z.B. Rachitis) werden nur 10-15% des in der Nahrung vorhandenen Kalziums und nur 50-60% des Phosphors absorbiert. Die niedrigen Serumkalzium- und erhöhten Phosphatwerte stimulieren die Nebenschilddrüse und damit erhöht sich das Parathormon (PTH). In den distalen und proximalen Nierentubuli wird durch PTH die Reabsorption des Kalziums stimuliert und das PTH verringert die Phosphat-Rückabsorption. Da das Serum Kalzium-Phosphat-Produkt stabil bleibt, fehlen die typischen

neuromuskulären Zeichen der Hypokalzämie, jedoch zeigen sich Störungen des Knochenstoffwechsels (Osteomalazie, Rachitis) [68, 42]. In seltenen Fällen gibt es die Zeichen der Rachitis bei ausreichenden Vitamin D-Spiegeln. In diesen Fällen (Kinder mit Alopezie, gedrungener Statur) liegen Störungen des VDR (Vitamin D-Rezeptors) vor [69, 76, 76, 59, 16, 80]. Den direkten Einfluss des Vitamin D (25(OH)D) bei Verringerung der PTH-Spiegel bei niereninsuffizienten Patienten und bei ausreichender Gabe des Cholecalciferol zeigt die methodisch als RCT durchgeführte Studie von Chandra 2008 [10].

3.2.3 Nicht kalzämische und pleiotrope Wirkungen des Vitamin D

Die „nicht-kalzämischen“ Wirkungen (vgl. Abbildung 3.2 auf Seite 16) betreffen die Zelldifferenzierung und antiproliferativen Effekte bei verschiedensten Zellarten: Knochenmark, Immunsystem, Muskel-,Haut-, Brust-, Darm- und Prostatazellen. Diese „nichtklassischen“ Effekte des Vitamin D sind seit Experimenten an VDR (Vitamin D-Rezeptor) „knockout“ Mäusen bekannt und durch überzeugende epidemiologische Beobachtungen bestätigt worden [51].

3.3 Pathophysiologie

Zusätzlich zu den Analysen zur Gesamtmortalität der Hämodialysepatienten in Abhängigkeit des Vitamin D-Spiegels, werden in dieser Arbeit (vgl. Kapitel 5.3 auf Seite 54) die spezifische Mortalität bei kardiovaskulären Diagnosen und die Mortalität bei Diagnosen mit Bezug zum Immunsystem und Infektionen dargestellt (vgl. Kodierungen: Kapitel 4.4 auf Seite 44). Die physiologischen und biologischen Wirkungen des Vitamin D resümiert detailliert Dusso [16].

3.3.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Vitamin D

Verschiedene Veröffentlichungen beziehen sich auf die Zusammenhänge zwischen den Vitamin D-Spiegeln und der kardiovaskulären Mortalität bei Gesunden [88, 67, 65, 66, 53] oder Nierenkranken [115, 117]. Aktiviertes Vitamin D (Calcitriol) ist ein inhibierender endokriner Regulator des Renin-Angiotensin-Systems [67, 55, 2]. Diese Effekte sind schon seit Langem bekannt [92, 93]. Die Metaanalyse von Pilz aus dem Jahr 2009 [87] fasst die positive Korrelation zwischen niedrigen Vitamin D-Spiegeln (25(OH)D) und dem

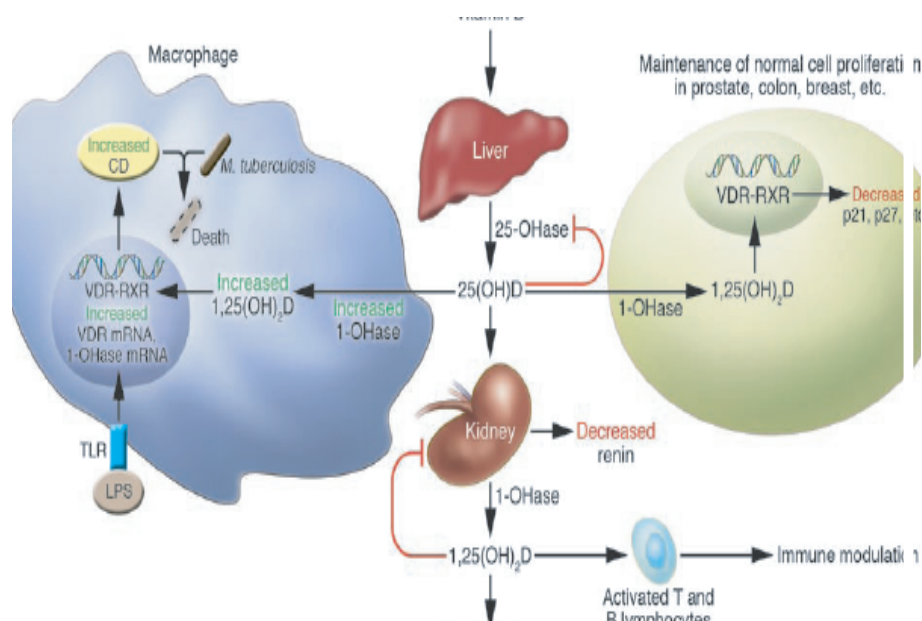


Abbildung 3.2: Nicht kalzämische Wirkungen aus Holick [42]

Nichtkalzämische Wirkungen des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Vitamin D: Das Vitamin D aus der photochemischen Umwandlung des Prävitamin D oder aus Nahrungsmitteln wird in der Leber zum $25(\text{OH})\text{D}$ durch die „25-OHase“ (1α -Hydroxylase) umgewandelt. Das $25(\text{OH})\text{D}$ wird in den Nieren nochmals durch eine „25-OHase“ (1α -Hydroxylase) zum $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ hydroxyliert. Dieses Endprodukt Calcitriol reguliert nicht nur den Serumkalzium und -Phosphat-Metabolismus sondern kann auch im Pankreas die Insulinproduktion anregen und die Reninproduktion erniedrigen. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ beeinflusst mit seinem nuklearen Rezeptor (VDR) verschiedenste Gewebe und Zellen und unterstützt die Zellproliferation und Zelldifferenzierung. Das $25(\text{OH})\text{D}$ kann weiterhin in einer großen Anzahl von Zelltypen wie Kolon, Prostata und Brustgewebe für eine autokrine Synthese von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ umgewandelt werden. Es wird angenommen, dass die autokrine Synthese von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ für die Regulationen des Zellwachstums- und der Zellreifung wesentlich ist und damit das Risiko vermindert, dass Zellen entarten. Weiterhin wird das $25(\text{OH})\text{D}$ in Makrophagen zum $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ verstoffwechselt. Die Expression des VDR und der 1α -Hydroxylase wird angeregt, wenn TLR2/1 durch das LPS stimuliert wird. Die gesteigerte Produktion des $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimuliert die Zellexpression des Cathelicidin (CD) in den Makrophagen. Dieses ist ein kationisches Peptid, welches die Zerstörung von infektiösen Substanzen einschließlich der Tuberkulose verstärkt. (Copyright M.F. Holick)

arteriellen Hochdruck zusammen. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus fördert die vaskuläre Kalzifikation und die Linksherzhypertrophie [79, 112], wobei die Effekte der Inflammation und Verkalkungen z.B. bei Kindern in der Dialysebehandlung bei ausreichender Vitamin D-Zufuhr teilweise reversibel zu sein scheinen [14, 99, 122, 121].

3.3.2 Infektionen und Vitamin D

Monozyten und Makrophagen haben Vitamin D-Rezeptoren und können $25(\text{OH})\text{D}_3$ zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ metabolisieren [36]. Eine Übersicht über viele nicht kalzämische Wirkungen des Vitamin D bietet die ausführliche Arbeit von Nagpal aus dem Jahr 2005 [82]. Ausgehend von der empirisch beobachteten antimikrobiellen Wirkung des Sonnenlichts z.B. bei der Therapie der Tuberkulose (vgl. 1.2 auf Seite 4) stellen die Veröffentlichungen von Zasloff 2006 und Liu 2006 die zellulären Mechanismen über den „toll-like-recetor“ (TLR) und Cathelicidin detailliert dar ([74, 118]).

3.4 Vitamin D-Referenzbereiche

Der Vitamin D-Status wird über den Blutspiegel des 25-Hydroxycholecalciferol ($25(\text{OH})\text{D}_3$, 25-Hydroxivitamin D_3 , Calcidiol) gemessen, welcher eine Halbwertszeit von ca. 6 Wochen hat und die Speicherform des Vitamin D z.B. im Fettgewebe ist. Da beobachtet wird, dass mehr als 30-50% der europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung einen Vitamin D-Mangel hat, kann durch Querschnittbeobachtungen und der Standardabweichung kein Normalwert für Vitamin D festgelegt werden [45, 43]. Viele renommierte Veröffentlichungen gehen auf die inversen Beziehungen zwischen der Serumkonzentration des 25-Hydroxy-Vitamin D und dem Parathormon ein. Vitamin D-Mangel kann zu sekundärem Hyperparathyreoidismus führen, was zur verstärkten Knochenresorption führt.

International sind seit 2003 folgende Referenzbereiche vereinbart worden (vgl. Tabelle 3.1 auf Seite 18) [19][49].

Lips [72] bezieht sich bei der Angabe von Referenzwerten im Jahr 2004 auch auf den endokrinen Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel und fordert im Vergleich zu Holick 2009 eher niedrigere Serum $25(\text{OH})\text{D}$ Werte von >20 ng/ml Calcidiol, um das Serumparathormon nicht ansteigen zu lassen und Knochengesundheit zu ermöglichen. Einen milden Vitamin D-Mangel definiert er bei Werten zwischen 10-20 ng/ml Calcidiol, einen deutlichen Mangel bei Werten von 5-10 ng/ml $25(\text{OH})\text{D}$ und einen schweren Mangel bei Werten <5 ng/ml Calcidiol. Die aufgeführten Referenzbereiche mit Bezug auf die endokrinen

Tabelle 3.1: Vitamin D-Referenzbereiche (vgl. Holick 2009 [45])

25(OH)D ₃ Status (ng/ml)	25(OH)D ₃ Status (nmol/l)	Bezeichnung
<12,5	<31	schwerer Mangel
<20	<50	Mangel
20-32	50-80	Defizit
32-100	80-250	Normalwert
54-90	135-225	normal in sonnigen Ländern
>100	>250	Hypervitaminose

Effekte des Vitamin D auf den Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel wurden in verschiedenen neuen Veröffentlichungen der gleichen Autoren überarbeitet und im Hinblick auf die auto- und parakrinen Funktionen als nicht ausreichend bewertet.

Die Veröffentlichung von Canell/Hollis in 2008 [9] führt mit vielen Beispielen auf, dass der Vitamin D-Spiegel (25(OH)D) bei gesunden Erwachsenen in sonnigen Ländern zwischen 40-70 ng/ml 25(OH)D (Ercalcidiol/Calcidiol) im Jahresmittel betragen sollte. Bei schweren Erkrankungen wie Krebs, KHK, Diabetes und Multipler Sklerose sollte der untere Schwellenwert des Vitamin D bei >55 ng/ml 25(OH)D liegen [29, 4, 22].

3.4.1 Optimale Serumspiegel des Vitamin D

Die Empfehlungen für den optimalen Vitamin D-Spiegel variieren. Holick [45] und die KDOQI Guidelines [19] orientieren sich an der Tabelle 3.1.

Die Abbildung 3.3 auf Seite 19 zeigt für den Knochenstoffwechsel die optimale 25 (OH)D₂ Konzentration zwischen 20 bis 110 nmol/L entsprechend 9-38 ng/ml, um einen Anstieg des Serum Parathormons zu unterdrücken[4]. Diese Angaben sind in der Literatur sehr variabel. Bei der Amsterdamer Altersstudie von Lips et al. an 1320 Patienten im Jahr 2005 zeigte sich z.B. mit 75 nmol/l entsprechend 30 ng/ml ein höherer notwendiger Vitamin D₃ Status, um das PTH nicht ansteigen zu lassen [69, 68].

Obwohl Vitamin D eine wichtige Bedeutung für den Knochenstoffwechsel hat, gibt es keinen eindeutigen Referenzbereich für das Vitamin D. Die Meinungen verschiedener Autoren [12] legen im Jahr 2005 den Minimalwert des Serum 25(OH)D₂ für die Verhinderung von Frakturen zwischen 50 und 80 nmol/l entsprechend 20-32 ng/ml fest. Die meisten Autoren fordern einen Minimalwert des 25(OH)₂D von 70 bis 80 nmol/l entsprechend 28-32 ng/ml. Andere Autoren empfehlen zur Frakturprophylaxe eine Vitamin D-Einnahme bei älteren Frauen und Männern in Höhe von wenigstens 20 bis 25 µg (800

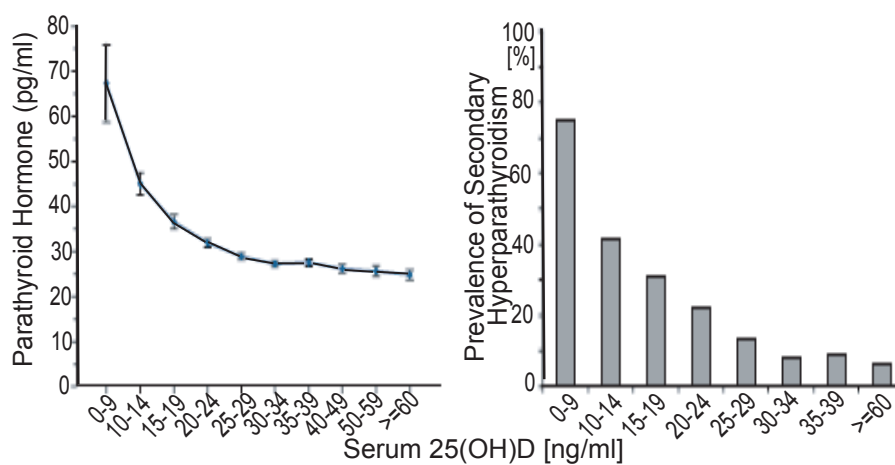


Abbildung 3.3: Parathormon und sekundärer Hyperparathyreoidismus in Beziehung zum Vitamin D-Spiegel aus Holick: Vitamin D-Status [45]

Mittleres (\pm SE) Serum PTH (Picogramm pro Milliliter) in verschiedenen 25(OH)D Untergruppen. PTH Konzentrationen (Picogramm pro Milliliter) im Verhältnis zu Serum 25(OH)D Konzentrationen gruppiert. Die PTH Werte steigen an bei Serum 25(OH)D Konzentrationen geringer als 29.8 ng/ml. Der prozentuale Anteil von Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus im Verhältnis zum 25(OH)D₂ Spiegel. Der prozentuale Anteil der Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus PTH < 0,40 pg/mL gruppiert nach Serum 25(OH)D₂ Spiegel. Abbildung 2 aus Holick [45]

bis 1,000 IU) Cholecalciferol pro Tag, um Serumwerte des $25(\text{OH})\text{D}_2$ von 75 nmol/l (30 ng/ml) zu erreichen [47]. Im Hinblick auf die klinische Symptomatik von Muskelschwäche werden Serum Spiegel von >60 nmol/l (24 ng/ml) empfohlen [12, 24, 114, 4, 6]

Bei den Einschätzungen für optimale Serum Vitamin D-Spiegel für die pleiotropen Wirkungen des Vitamin D gibt es noch weniger Konsens [89]. Holick resümiert [45], dass ein Vitamin D-Status von >30 ng/ml bei Kindern und Erwachsenen unabhängig von der Jahreszeit notwendig ist, um gesundheitsfördernd zu sein.

3.5 Vitamin D-Status in Bezug auf ausgewählte Serumlaborwerte

Die Tabelle 3.2 auf Seite 21, die der Veröffentlichung von Holick [42] entnommen ist, zeigt für den Vitamin D-Status die Abhängigkeit einiger assoziierter Laborparameter.

In der Tabelle fällt auf, dass trotz niedriger Vitamin D-Werte ($25(\text{OH})\text{D}$) das $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ erhöht ist. Durch den sekundären Hyperparathyreoidismus werden die Nieren stimuliert $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ zu produzieren. Holick verweist darauf, dass es aus diesem Grund unsinnig ist, für die Beurteilung des Vitamin D-Status den aktiven Metaboliten des Vitamin D $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ zu bestimmen (Holick 2004 Seite 2063 [42]. Schmidt-Gayk beschreibt ebenfalls diese Auffälligkeit bei leichtem Vitamin D-Mangel in dem Buch „Labor und Diagnose 2000“ auf Seite 263 [97]. Bei schwerem Vitamin D-Mangel ist das Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) erniedrigt.

3.5.1 Hypervitaminose

Als Hypervitaminose für Vitamin D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) werden Serumkonzentrationen von mehr als 100 ng/ml definiert [108]. Diese Hypervitaminosen sind sehr selten [52]. Die toxischen Effekte der Hypervitaminose sind im Wesentlichen auf die Rolle des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ bei der Regulation des Serumkalziums zurückzuführen [52]. Eine Hypervitaminose mit Vitamin D kann im Wesentlichen nur durch massive Zufuhr von Vitamin D (Cholecalciferol, Ergocalciferol) ausgelöst werden und äußert sich in klinischen Symptomen wie Hyperkalziämie, Schmerzen, Konjunktivitis, Anorexie, Fieber, Kältegefühl, Durst, Übelkeit und Gewichtsverlust. Berichtet wird von Patienten mit Hyperparathyreoidose, Sarkoidose, Tuberkulose und weiteren z.B. durch Mycobakterien bedingte Infektionen, Lymphomen und bei der Behandlung mit

	25(OH)D [ng/ml]	1,25 (OH) ₂ D	Ca	HPO ₄ ²⁻	Alk. phos.	PTH	FGF23	Skelett- erkrank- ung
Vit.D- Mangel	<20	↑	↓NL	↓	↑	↑	NL	Rachitis/ Osteo- malazie
Vit.D- Defizit	21-29	↑NL	NL	NL	↑NL	↑NL	NL	↓BMD
Vit.D- Normal	>30	NL	NL	NL	NL	NL	NL	-
XLH	NL	↓	NL	↓↓	↑	NL	↑ or NL	Rachitis
ADHR	NL	↓	NL	↓↓	↑	NL	↑↑	Rachitis
TIO	NL	↓	NL	↓↓	↑	NL	↑↑	Rachitis

Tabelle 3.2: Vitamin D-Status in Bezug zu Serumwerten

Die aufwärtsgerichteten Pfeile (↑ und ↑↑) zeigen, dass der Wert gering oder deutlich oberhalb des Normalwertes ist, dementsprechend zeigen die abwärtsgerichteten Pfeile (↓ und ↓↓), dass der Wert gering oder deutlich verringert gegenüber dem Normalwert ist. NL bedeutet Normalwert. BMD bedeutet Knochendichte. XLH bedeutet X-chromosomal hypophosphatemische Rachitis; ADHR bedeutet Autosomal hypophosphatemische Rachitis; TIO bedeutet tumorinduzierte Osteomalazie vgl. Holick [42] Seite 2067

Thiaziden, bei denen eine besondere Sensibilität auf Vitamin D besteht. Verschiedene Arbeitsgruppen weltweit resümieren, dass Vitamin D selbst in höherer Dosierung verglichen zu den Empfehlungen z.B. der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, nicht problematisch sei. Über Einzelfälle einer Vitamin D-Überdosierung und die Problematik hoher Vitamin D-Zufuhr berichten: [56, 54, 18, 54, 27, 108]. Die Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Vitamin D-Zufuhr (Cholecalciferol) und dem Vitamin D-Serumspiegel (25(OH)D₃) wird auf Seite 22 dargestellt.

Vieth beschreibt im Jahr 1999 [108] differenziert, wann mit Vitamin D-Intoxikationen zu rechnen ist (vgl. Abbildung 3.4 auf Seite 22).

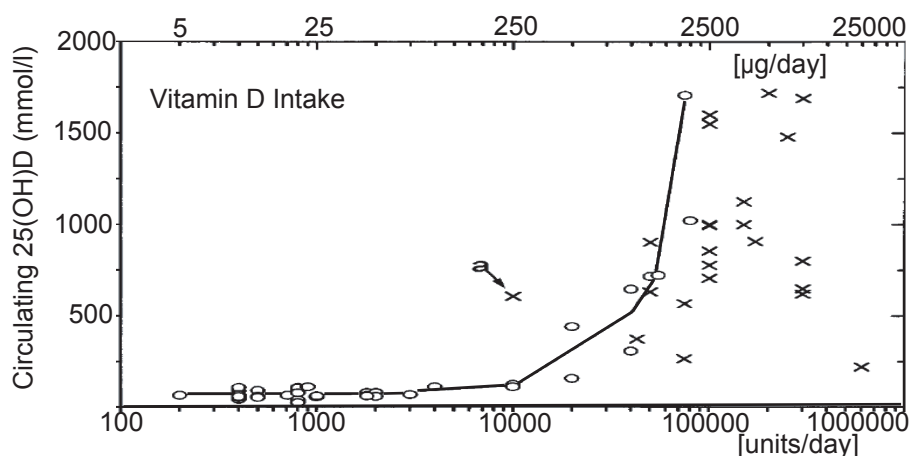


Abbildung 3.4: Dosis Antwort vgl. Vieth 1999[108] - (100 ng/ml entsprechen 249,6 mmol/L)

Der Anstieg des 25(OH)D in Bezug zur Vitamin D-Zufuhr ist dargestellt. Die Streuung, die durch die X und o dargestellt sind, entstanden durch die Zusammenfassung verschiedener Studien und werden in der Veröffentlichung erläutert. Der Pfeil zeigt im Vergleich aller zitierten Veröffentlichungen die niedrigste Dosis, die eine Hyperkalzämie verursachte. Dieser „Ausreißer“ wurde durch eine Vitamin D-Dosis von 7500 µg (300.000 IU)/Monat anstelle von 250 µg/Tag verursacht. Die Linie mit der Darstellung der Dosis-Antwort-Beziehung entspricht den Endpunkten in den jeweilig beobachteten Studien. vgl. Seite 849 [108]

3.5.2 Hypovitaminose

Der 7-Dehydrocholesterolgehalt in der Haut sinkt mit dem Lebensalter [75]. Beim älteren Menschen nimmt weiterhin die Fähigkeit der Haut zur photochemischen Reaktion und dadurch Vitamin D₃ zu bilden im Vergleich zu

einem 20-jährigen Menschen ungefähr um den Faktor 2-3 ab. Weitere Einschränkungen der notwendigen photochemischen Reaktion in der Haut finden sich bei fehlendem oder geringem Anteil der UVB-Strahlung (vgl. Seite 7), starker Pigmentierung der Haut und bei Benutzung von Sonnenschutzmitteln oder lichtundurchlässiger Bekleidung [26, 42, 109].

3.6 Vitamin D-Aufnahme

Die hohe globale Prävalenz des Vitamin D-Mangels, das Wiederauftreten der Rachitis [42] und der Zusammenhang mit vielen anderen pleiotropen Konsequenzen des Vitamin D-Mangels werden in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur seit ca. 20 Jahren zunehmend intensiv diskutiert. Veränderte Ernährungsgewohnheiten mit dem Verzicht auf fette Fischarten wie Lachs und Makrelen, ausreichend mit Vitamin D angereicherter Milch oder andere Vitamin D enthaltende Nahrungsergänzungsmittel, verstärken den durch eingeschränkte Sonnenexposition bestehenden epidemischen Vitamin D-Mangel [34]. Die Veröffentlichung von Calvo aus dem Jahr 2005 [8] setzt den bekannten und beklagten Vitamin D-Mangel in ein Verhältnis zur weltweiten Vitamin D-Aufnahme. Die Veröffentlichung vergleicht die Vitamin D-Zufuhr in Abhängigkeit zu den Essgewohnheiten, zu der Vitamin D-Anreicherung, zu Alter und zum Geschlecht [8]. Zusammenfassend wird gezeigt, dass wegen nicht ausreichender Sonnenexposition und trotz Nahrungszusätzen keine ausreichenden Vitamin D-Spiegel erreicht werden können. Calvo und andere Autoren [108, 61] fordern weitere intensive epidemiologische Forschung über die Effekte und Risiken der Nahrungszusätze mit Vitamin D. Die Tabelle 3.3 auf Seite 24 zeigt exemplarisch die Minderzufuhr von Vitamin D in verschiedenen Ländern.

Im Gegensatz zu Provitamin D₂, das mit der Nahrung aufgenommen werden muss, kann das Provitamin D₃ auch von der Leber gebildet werden (vgl. Schmidt-Gayk 2000 Seite 261 [97]). Vitamin D₂ (7-Dehydroergosterol), welches in Pflanzen (Bierhefe) gefunden wird, ist das Produkt der Bestrahlung von Ergosterol mit UVB (290 bis 315 nm) und wird in Nahrungszusätzen oder medikamentös besonders in den USA verabreicht [85]. Über 95% des 25(OH)D im Serum ist 25(OH)D₃. 25(OH)D₂ erreicht nur bei Patienten unter Medikation mit Vitamin D₂ messbare Werte.

Die Intensität der natürlichen UVB-Strahlung ist stark von dem Breitengrad abhängig und verringert sich wegen des Strahlungswinkels der Sonne deutlich vom Äquator zu den Polarregionen (vgl. Seite 6). Übermäßige Sonnenexposition z.B. bei Bademeistern verursacht keine Vitamin D-Vergiftung, da UVB selbst „überschüssiges“ Vitamin D zu biologisch inaktiven Isomeren umwan-

Tabelle 3.3: Internationaler Vergleich der Vitamin D-Zufuhr in $\mu\text{g}/\text{Tag}$ nach Alter, Geschlecht und Region[8]. ($1 \mu\text{g Cholecalciferol}$ entspricht 40 IE.)

Land	Altersgruppe	Cholecalciferol[μg]	
		Frauen	Männer
USA[7]	12-19	6.47 ± 0.28	8.43 ± 0.43
	19-24	7.33 ± 0.26	8.12 ± 0.35
	50+	8.37 ± 0.32	8.11 ± 0.21
Großbritannien	19-24	2.9 ± 2.47	3.0 ± 1.59
	35-49	3.5 ± 2.89	4.2 ± 3.08
	50-64	5.1 ± 4.11	4.9 ± 3.25
Irland	18-35	3.26 ± 0.87	3.67 ± 1.14
	36-50	3.96 ± 1.23	4.71 ± 1.47
	50+	5.09 ± 0.09	5.05 ± 1.48
Spanien- Katalonien	6-18	2.5	3.3
	35-45	3.3	4.8
	65-75	3.0	4.3
Spanien- Kanarische Inseln	6-18	2.3	3.1
	35-45	1.8	2.8
	65-75	1.5	1.9

delt [44]. Humane Keratinozyten verfügen über einen autonomen Vitamin D-Stoffwechsel, der substanziell das Calcitriol erhöht [63].

Hinsichtlich eines „normalen“ Vitamin D-Spiegels bei Gesunden sind die Einschätzungen aus sehr vielen Studien uneinheitlich. Kontroverse Erörterungen sind kennzeichnend für die Frage wieviel Sonnenexposition nötig ist und wann das Risiko für Hautkrebs steigt. Bei jungen Erwachsenen führt die Ganzkörperexposition mit Sonne bis zur minimalen Erythemdosis zu einem Vitamin D-Spiegel von ca. 20 ng/ml. Nach einer einzigen Dosis von 10.000 oder 25.000 IE Ergocalciferol steigen die Serumspiegel um 12-48 ng/ml an. Somit entspricht die einmalige Ganzkörperbestrahlung ungefähr einer Dosis von zwischen 10.000 bis 25.000 IE Vitamin D [35]. Während die UVB-Exposition von verschiedenen Faktoren z.B. Sonnenbaden, Kleidungstraditionen und dem Gebrauch von Sonnenschutzmitteln abhängt und somit variabel ist, sind andere Faktoren wie Alter, Geschlecht, Hautfarbe nicht veränderbar [44]. Neuere Untersuchungen [107] zeigen, dass Vitamin D₃ fast doppelt so effektiv wie Vitamin D₂ das Serum 25(OH)D steigern. Nur in wenigen Nahrungsmitteln ist nennenswert Vitamin D₃ enthalten. Dazu zählen Fischleber, fette Fische und Eigelb. In einigen Ländern wird/wurde Vitamin D der Nahrung zugesetzt (vgl Seite 24). Die Effekte der Nahrungszusätze mit 25(OH)D wurden systematisch in der Metaanalyse von O'Donnell 2008 untersucht und positiv bewertet [83].

3.7 Nomenklatur des Vitamin D

Die Tabelle 3.4 auf Seite 26 aus den Leitlinien CKD-MDB der KDIGO-Gruppe [25] fasst alle gebräuchlichen Begriffe für das Vitamin D zusammen.

Tabelle 3.4: Nomenklatur des Vitamin D

	D ₂ Ableitungen	D ₃ Ableitungen	Gebräuchlicher Begriff
<u>Ausgangssubstanz</u>			
Kürzel	D ₂	D ₃	D
Name	Vitamin D ₂	Vitamin D ₃	Vitamin D
Synonym	Ergocalci- ferol	Cholecalci- ferol	
<u>1.Hydroxilierung</u>			
Kürzel	25(OH)D ₂	25(OH)D ₃	25(OH)D
Name	25-Hydroxi- vitamin D ₂	25-Hydroxi- vitamin D ₃	25-Hydroxi- vitamin D
Synonym	Ercalcdiol	Calcdiol	
<u>2.Hydroxilierung</u>			
Kürzel	1,25(OH) ₂ D ₂	1,25(OH) ₂ D ₃	1,25(OH) ₂ D
Name	1,25-Dihydroxi- vitamin D ₂	1,25-Dihydroxi- vitamin D ₃	1,25-Dihydroxi- vitamin D
Synonym	Ercalcitriol	Calcitriol	

Kapitel 4

Datenvorbereitung und Methoden

Grundlage für die hier vorgelegte Arbeit war, Untersuchungsergebnisse eines auf Vitamin D-Bestimmungen spezialisierten Labors aus Heidelberg mit den Registerdaten der QuaSi-Niere so zu vereinen, dass die pseudonym vorliegenden individuellen Behandlungsbeobachtungen aus dem QuaSi-Niere Register durch in dem Labor erhobene Vitamin D-Spiegel im zeitlichen Verlauf ergänzt werden konnten. Die Laboraten wurden in Verbindung mit den Registerdaten so vorbereitet, dass die Ergebnisse und Analysen des Kapitels 5 (Ergebnisse, Mortalitätsanalysen) beginnend auf Seite 45ff. gewonnen werden konnten.

4.1 Datengrundlage

Der übermittelte Labordatensatz aus den Jahren 1995 bis 2006 enthält 542.036 Vitamin D-Messergebnisse. Das Geschlechterverhältnis der geschätzten¹ Patientenzahl von ca. 257.100, denen diese Vitamin D-Werte zugeordnet werden können, beträgt 57,1% Frauen und 42,9% Männer. Die entsprechende Altersverteilung der zugeordneten Mediane der Messwerte zeigt nach Geschlechtern getrennt die Abbildung 4.1. Die Darstellung der Mediane der Vitamin D-Messwerte verdeutlicht den Vitamin D-Mangel. Als „normal“ Referenzwert wird ein Vitamin D-Spiegel von >30 ng/ml angenommen.

¹Die Patientenzahlen in dieser Betrachtung des Labordatensatzes können nur geschätzt werden, da diese Darstellung trotz eindeutiger Berücksichtigung der regionalen Zusatzinformationen (Einsendende Arztnummer; Geburtsdatum, Geschlecht) zwischen Mehrfachmessungen (Längsschnitt) und verschiedenen Patienten nicht eindeutig unterschieden werden kann.

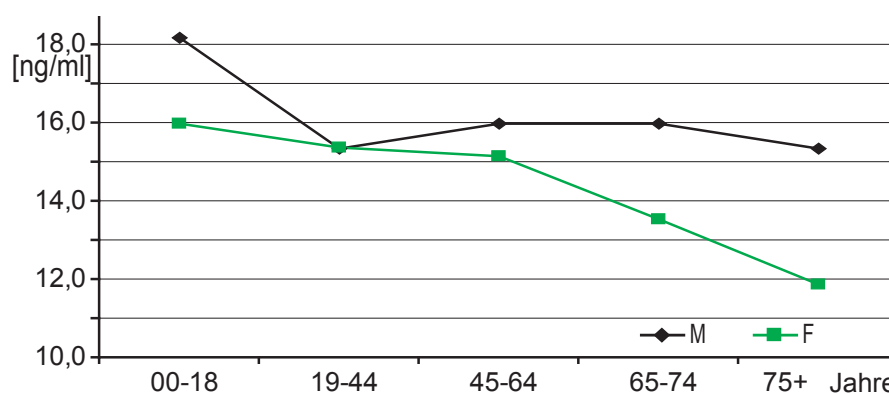


Abbildung 4.1: Verteilung der Mediane aller 542.036 Vitamin D-Messergebnisse, gruppiert nach Geschlecht und Altersgruppen

4.1.1 Verbindung des Labordatensatzes mit dem Registerdatensatz

Durch die Verbindung („Record Linkage“) des Labordatensatzes mit 542.036 Vitamin D-Messwerten und den mehr als 200.000 individuellen Patientenbehandlungsinformationen der QuaSi-Niere, ist ein Datensatz für 25.591 Patienten unter der Aufsicht des Datentreuhänders (vgl. Seite 37) entstanden, der neben epidemiologischen Analysen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität von Patienten, die mit Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie behandelt werden, auch die Ergebnisse der Behandlung und deren Abhängigkeiten von Vitamin D-Spiegeln zu analysieren erlaubt.

118.394 Vitamin D-Untersuchungsergebnisse aus dem Zeitraum von 1995 bis 2006 aus dem Labordatensatz konnten auf 25.591 Patientenpseudonyme abgebildet werden. Die gewonnenen Datensätze erlauben es, über einen Zeitraum von 1995 bis 2006 den Vitamin D-Status der Patienten mit Folgewerten (Längsschnitt) zu beobachten und zu analysieren.

4.1.2 Verteilung in den Therapieverfahren

Bei der Zuordnung der Labordaten aus dem Beobachtungszeitraum 1995 bis 2006 zu den korrespondierenden Patienten des Registerdatensatzes ist ein Datensatz entstanden, dessen Zusammensetzung in Tabelle 4.1 dargestellt ist.

- Prädialyse: Zur Zuordnung von Prädialysemesswerten kommt es, wenn der übermittelte Laborwert aus dem Jahr 1996 z.B. einem Patienten

Tabelle 4.1: Zusammensetzung des Datensatzes

	Patienten- zahl	Anzahl Vit.D- Werte
Alle	25.591	119.539
unplausible Werte	85	1.145
nur Prädialysewerte	2.761	5.885
Prä- und Dialysewerte	22.745	112.509
Transplantierte Patienten	4.350	23.761
Peritonealdialyse bei Therapiebeginn	1.018	4.024
Hämodialyse bei Therapiebeginn	17.291	73.919

zugeordnet wird, der dem Register erst im Jahr 2000 als inzidenter Patient gemeldet wurde. Nur Prädialysewerte wurden zugeordnet, wenn Vitamin D-Werte im Beobachtungszeitraum erhoben wurden, jedoch keine Vitamin D-Werte während der Nierenersatztherapie zugeordnet werden konnten.

- Transplantiert: Bei dieser Zuordnung kann im Beobachtungszeitraum davon ausgegangen werden, dass der Patient transplantiert wurde. Die Abstoßung, Retransplantation und ein Wechsel in andere Therapiearten ist nicht sicher ausgeschlossen².
- Peritonealdialysepatienten: Die Behandlung mit den verschiedenen Verfahren der Peritonealdialyse sind in Deutschland im internationalen Vergleich relativ selten [1] und werden häufig als vorübergehendes Therapieverfahren vor einer Transplantation und Hämodialysebehandlung angesehen.

Die Abbildung 4.2 zeigt die Anzahl der Patienten und die Anzahl der Vitamin D-Messwerte, die nach der Verbindung der beiden Datenquellen Labordatensatz und Registerdatensatz ausgewertet werden können. Sie veranschaulicht die Reduktion des Datensatzes und zeigt, dass trotz der Einschränkung auf Hämodialysepatienten mehr als 4 Vitamin D-Messungen im

²Das deutschlandweite Patientenregister von >110.000 Patientenmeldungen beruht auf freiwilligen Meldungen der deutschen Nephrologen. Weitere > 80.000 Folgedaten mit Angaben zum Therapiewechsel oder Tod sind erfasst worden. Für Auswertungen z.B. zur Mortalität werden nur Daten von solchen Zentren in die Analyse einbezogen, die regelmäßig Meldungen von verstorbenen Patienten an das Register übermittelt haben.

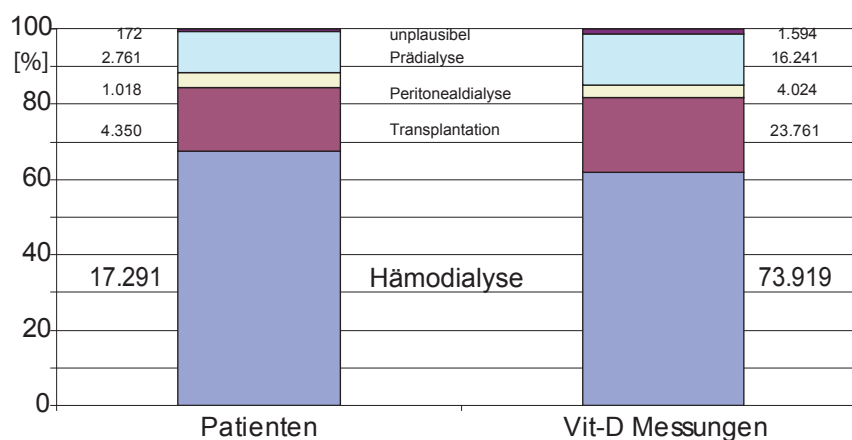


Abbildung 4.2: Verteilung der Patienten mit den zugeordneten Vitamin D-Messwerten in den Therapieverfahren

Durchschnitt für jeden Patienten im Beobachtungszeitraum 1995-2006 bleiben. Für die in dieser Analyse vorgelegten Auswertungen werden von 17.291 Hämodialysepatienten die zugehörigen 73.919 Vitamin D-Messwerte analysiert.

4.1.3 Charakteristika der zugeordneten Datensätze, Auswahl der Hämodialysepatienten

Nach der Verbindung (Record Linkage) zwischen dem Registerdatensatz und dem Labordatensatz konnten beim Datentreuhänder 118.394 Vitamin D-Werte eindeutig 25.591 Patienten zugeordnet werden. Diese Patientengruppe ist eine Teilmenge der über 90.000 Patienten der Inzidenzkohorten 1995 - 2006, die im deutschlandweiten Register für Qualitätssicherung bei chronischer Nierenersatztherapie (QuaSi-Niere) bis zum Ende des Jahres 2007 erfasst und analysiert wurden.

Die zugeordnete Teilmenge umfasst alle Behandlungsverfahren der chronischen Nierenersatztherapie (Dialyse, Nierentransplantation). Für die Auswertungen des Beobachtungszeitraums 1995 bis 2006 wurden wegen möglicher Nebeneffekte in der Vollständigkeit von Folgemeldungen z.B. bei Therapiewechseln ausschließlich nur jene 17.291 Hämodialysepatienten mit den zugehörigen 73.919 Vitamin D-Werten in dieser Arbeit verwendet, die auch in den Folgemeldungen keinen Wechsel der Therapieverfahren mit Hämodialyse hatten.

4.1.4 Median der Vitamin D-Werte versus letztem beobachteten Messwert

Für die vorgelegte Analyse hätte es sich angeboten, die Mediane aus den ca. 4 Vitamin D-Messwerten pro Patient als Variable für die Mortalitätsberechnungen zu benutzen. Der benutzte Datensatz beruht auf freiwilligen Meldungen der Zentren und auf Messwerten des Vitamin D im Labordatensatz, bei denen nicht bekannt ist, aus welchen Gründen die Untersuchung oder eine Vitamin D-Substitution veranlasst wurde. Die Vitamin D-Werte liegen mit einer unterschiedlichen Zahl von Messwiederholungen an jeweils unterschiedlichen Messzeitpunkten vor. Für die Mortalitätsberechnungen bietet sich eine Aggregation der Vitamin D-Messwerte über die Zeit an, so dass jedem Patienten ein aggregierter Vitamin D-Wert zugeordnet werden kann. Als alternatives Aggregationsverfahren wurde der Median und der letzte beobachtete Wert in Erwägung gezogen. Die Entscheidung für den letzten beobachteten Wert erscheint plausibler, da bekannt ist, z. B. bei der Therapie aller kalzämischen und nicht kalzämischen Effekte, dass Vitamin D nicht nur protektiv, sondern auch kurativ eingesetzt wird [94, 73, 62] (vgl. Kapitel 5.3 auf Seite 54). Der Median des Abstands der Messung des letzten Vitamin D-Wertes bis zum Todeszeitpunkt beträgt 179 Tage.

Der Vergleich des Altersmedians zum Zeitpunkt der letzten Vitamin D-Messung im Vergleich zum Altersmedian beim Versterben betrug maximal 1 Jahr (vgl. 6.2 auf Seite 64). Zusammenfassend zeigen verschiedene Publikationen, dass die pleiotropen Effekte des Vitamin D-Mangels teilweise durch Vitamin D-Gabe und damit Normalisierung des Vitamin D-Spiegels reversibel sind. Für Mortalitätsanalysen in Abhängigkeit des Vitamin D-Spiegels von der Todesursache ist der letzte bekannte Vitamin D-Wert gewählt worden.

4.1.5 Hämodialysepatienten nach Alter, Geschlecht und Vitamin D-Status

Die Geschlechterverteilung der 17.291 Hämodialysepatienten beträgt 56% Männer und 44% Frauen und entspricht damit den Verteilungen im Registerdatensatz (QuaSi-Niere Bericht 2006/2007, Seite 37, Abbildung 34 [1]). Bei der Eingruppierung der Patienten in die jeweiligen Vitamin D-Gruppen zeigt die Abbildung 4.3, dass 43,8% der Männer und 56,9% der Frauen einen schweren Vitamin D-Mangel $<12,5$ ng/ml haben. Bei Betrachtung des letzten bekannten Messwertes verschiebt sich der Anteil zu Gunsten der Zunahme ausreichender Vitamin D-Werte >30 ng/ml (vgl. Methoden - Seite 31). Für die Beurteilung des Risikos der Patienten ist dieses relevant, da trotz der

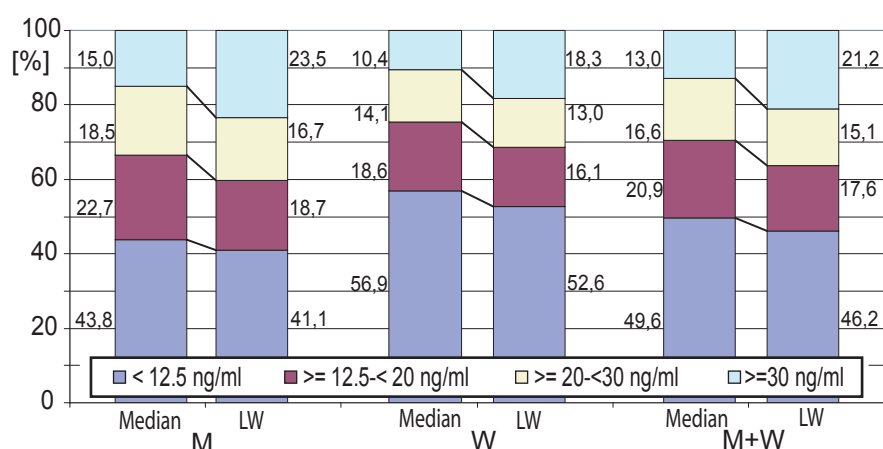


Abbildung 4.3: Vergleich zwischen Vitamin D-Status, Median und letzter bekannter Wert (LW) nach Geschlecht

geringeren Anteile von Patienten in den niedrigen Vitamin D-Gruppen bei Berücksichtigung des „letzten bekannten Vitamin D-Wertes“ das Risiko zu versterben in diesem Vergleich weiterhin hoch ist (vgl. Tabelle 5.2 auf Seite 55 und Tabelle 5.3 auf Seite 56).

Die prozentuale Verteilung der Altersgruppen der Hämodialysepatienten bei Beginn der Dialysetherapie und in den nachfolgenden Beobachtungsjahren 2000 und 2005 zeigt die Tabelle 4.2.

Tabelle 4.2: Prozentuale Altersverteilung der zugeordneten 17.291 Patienten bei Inzidenz, Prävalenz in 2000 und 2005.

Altersgruppe	Inzidenz	Prävalenz	Prävalenz
Jahre	[%]	2000 [%]	2005 [%]
00-18	0,5	0,1	0,0
19-44	11,0	9,6	7,6
45-64	36,0	34,2	27,0
65-74	32,1	32,4	32,0
75++	20,4	23,6	33,4

Der Anteil der inzidenten Patientengruppe in der Subkohorte des Teildatensatzes, die älter als 65 Jahre ist, beträgt 52,5%. In der prävalenten Patientengruppe im Jahr 2005 beträgt dieser 65,4%. Der Anstieg der Altersmediane der registrierten Patienten betrug in dem Beobachtungszeitraum von 1995 bis 2006 ca. 1-1,5 pro Jahr. Die Verteilung und Entwicklung der Altersgruppen bei den prävalenten Patienten in Deutschland, auch im Ver-

gleich zur Gesamtbevölkerung, findet sich im QuaSi-Niere Bericht 2006/2007 Seite 37, Abbildung 33 [1].

Die Zuordnung der Vitamin D-Gruppen zum Zeitpunkt des letzten Vitamin D-Wertes ermöglicht es weiterhin, eindeutige Altersgruppen der Patienten zu bilden (vgl. Seite 31). Die Abbildung 4.4 verdeutlicht, dass der Prozentsatz der Teilmenge der Patienten mit Vitamin D-Werten $<12,5$ ng/ml in den Altersgruppen > 45 Jahre mit fast 47% im Vergleich zu den jüngeren Altersgruppen groß ist.

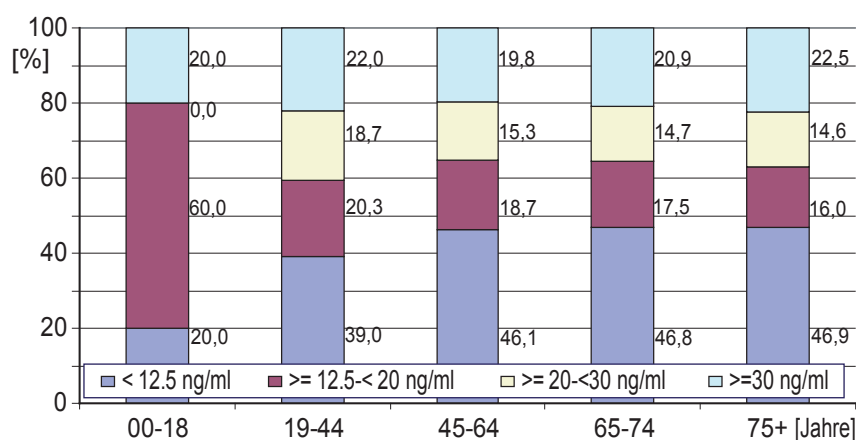


Abbildung 4.4: Vitamin D-Status des letzten bekannten Wertes nach Altersgruppen.

Die jeweilige Anzahl der Patienten findet sich in Abbildung 5.5 auf Seite 48.

4.1.6 Vitamin D-Status der Hämodialysepatienten in Abhängigkeit von der renalen Grunderkrankung

Die Darstellung in Abbildung 4.5 zeigt die Verteilung der Vitamin D-Spiegel in Abhängigkeit von der renalen Grunderkrankung³ zum Zeitpunkt des letzten bekannten Vitamin D-Wertes.

Die Patientengruppe mit der Grundkrankheit Diabetes Typ I (vgl. Legende 1a) hat zu 59,9% einen schweren Vitamin D-Mangel. In der Gruppe der Patienten mit Diabetes Typ II (vgl. Legende der korrespondierenden Farbe 1b) sind es 51,1%.

Die Tabelle 4.3 auf Seite 35 zeigt vergleichend die prozentualen Anteile der Grunderkrankungen jeweils nach Median und letztem bekanntem Wert. Die

³Das Register hat die sog. renalen Diagnosen erfasst, d.h. es wurde erfasst, welche Erkrankung hauptsächlich zum Verlust der Nierenfunktion geführt hat.

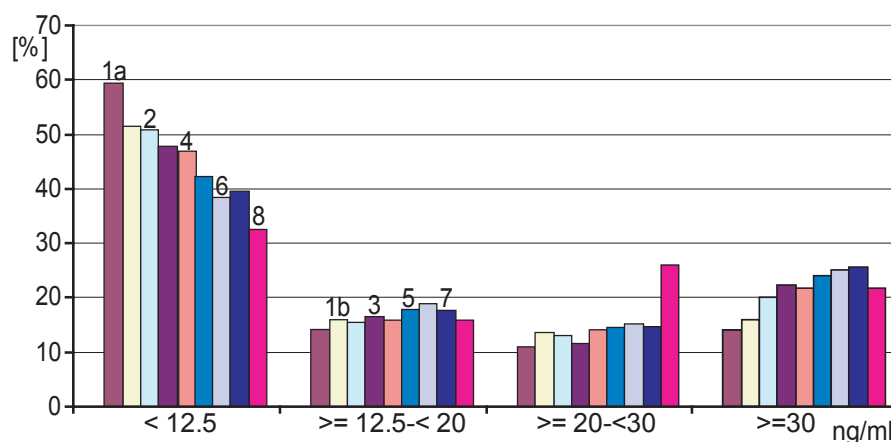


Abbildung 4.5: Vitamin D-Status -letzter Wert- nach renaler Grunderkrankung sortiert nach Häufigkeit.

Die Legende der Grunderkrankungen entspricht den Zuordnungen der ersten beiden Spalten in der Tabelle 4.3 auf Seite 35.

Sortierung der Diagnosen entspricht denen der Abbildung 4.5 auf Seite 34. Unabhängig davon, ob der Median oder der letzte Messwert beobachtet werden, finden sich in der Gruppe der niedrigsten Vitamin D-Werte an erster Stelle die Diabetiker. Zum Vergleich der Mediane und letzten Werte vgl. Kapitel 6.4.3 auf Seite 70.

4.1.7 Vital- und Vitamin D-Status der Hämodialysepatienten

Aus der Gruppe der 17.291 Hämodialysepatienten lebten zum Ende des Beobachtungszeitraums von 1995 bis 2006 noch 52,3% entsprechend 8.877 Patienten. Die Abbildung 4.6 auf Seite 35 zeigt die prozentualen Anteile des Vitamin D-Status bei überlebenden und bei verstorbenen Patienten die Todesursachen an.

Tabelle 4.4 auf Seite 35 vergleicht in Prozenten die Mediane und die letzten Messergebnisse des Patienten in Bezug zum Vitalstatus. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einem niedrigen Median des Vitamin D wird bei Betrachtung des letzten gemessenen Vitamin D-Wertes in allen Vitalstatusgruppen geringer (vgl. Diskussion auf Seite 70).

Tabelle 4.3: Prozentualer Anteil des Vitamin D-Status nach Grunderkrankungen. Median=Med. und letzter bekannter Wert=LW - (vgl. Legende Abbildung 4.5)

Grunderkrankung	Legende	<12,5 ng/ml		≥12,5- <20ng/ml		≥20- <30ng/ml		≥30 ng/ml	
		Med.	LW	Med.	LW	Med.	LW	Med.	LW
Diabetes Typ I	1a	62,1	59,9	19,0	14,0	11,9	11,9	7,0	14,3
Diabetes Typ II	1b	55,5	51,1	20,3	17,3	14,6	14,4	9,4	17,1
Interstitielle Nephritis	2	54,0	50,2	19,1	16,6	15,0	13,1	12,9	20,0
Systemerkrankung	3	51,0	48,1	18,9	17,7	16,6	12,1	13,5	22,2
Versch. Erkrankungen	4	49,9	47,4	19,9	16,5	16,0	14,7	14,2	21,5
Vaskuläre Nephrop.	5	44,2	41,3	21,9	18,6	18,0	16,1	15,9	24,0
Glomerulonephr.	6	42,0	38,1	22,9	19,2	20,1	17,4	15,0	25,3
Zystennieren	7	40,5	39,8	23,0	18,3	18,7	16,4	17,9	25,6
Vererbte Nephrop.	8	38,1	33,3	24,5	17,7	23,1	27,2	14,3	21,8

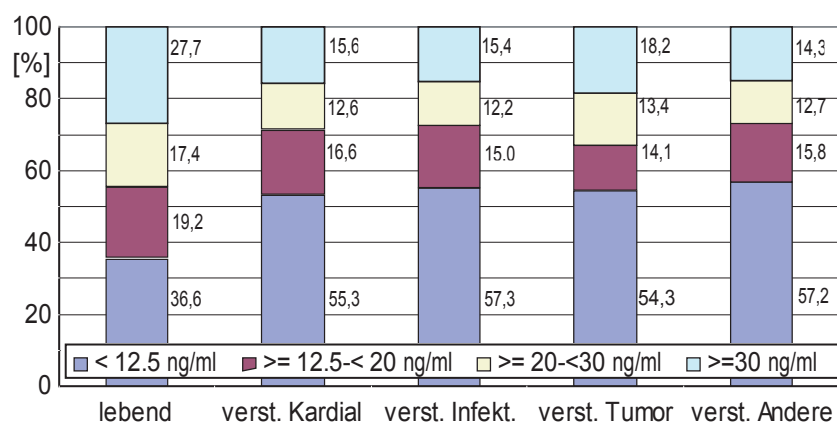


Abbildung 4.6: Vitalstatus in Bezug zum Vitamin D-Status (LW)

Tabelle 4.4: Prozentuale Anteile des Vitalstatus in Bezug zum Vitamin D-Status Median=Med. und letzter bekannter Wert=LW.

Vitalstatus	<12,5 ng/ml		≥12,5- <20ng/ml		≥20- <30ng/ml		≥30 ng/ml	
	Med.	LW	Med.	LW	Med.	LW	Med.	LW
Lebend	40,3	36,6	23,4	19,2	19,7	17,4	16,6	27,7
Kardiale Mortalität	58,7	55,3	18,9	16,6	13,8	12,6	8,6	15,6
Infektiöse Mort.	61,4	57,3	17,2	15,0	12,8	12,2	8,7	15,4
Mort. wg. Malignom	55,9	54,3	20,0	14,1	12,0	13,4	12,0	18,2
Andere Todesursachen	59,8	57,2	17,7	15,8	13,2	12,7	9,3	14,3

4.2 Methoden

Unumstritten ist, dass der Vitamin D-Status eines menschlichen Organismus anhand des Serum 25(OH)D₃ bestimmt wird [45, 71]. Hauptsächlich wird das Vitamin D (25(OH)D₃) in der Haut, in der Leber und im Fettgewebe gespeichert. Die Halbwertszeit des Vitamin D beträgt ca. 6 Wochen. Der biologisch aktive Metabolit 1,25(OH)2D (Calcitriol) könnte auch gemessen werden, ist jedoch nicht nur wegen seiner kurzen Halbwertszeit (4-6 Stunden), sondern auch wegen der geringen 1/1000 Konzentration im pmol Bereich nur sehr aufwendig durch Radioimmuno Assay's zu messen. Zusätzlich ist der Wert des Calcitriol z.B. bei sekundärem Hyperparathyreoidismus erhöht und gibt damit keine sichere Auskunft über den Vitamin D-Status (vgl. Tabelle 3.2 auf Seite 21).

4.2.1 Labormethoden

Die in dieser Arbeit vorgelegten Werte des Serum 25(OH)D Spiegels wurden mit dem Immunoessay LIAISON 25-OH Vitamin D-Assay (310900) der Fa. DiaSorin Inc [50] und dem Nichols Advantage 25-Hydroxyvitamin D-Assay der Fa. Nichols Institute Diagnostics [13] gemessen. Beide Tests sind direkte, kompetitive Chemoiluminiszens-Immunoassays (CLIA) mit hoher quantitativer Präzision sowohl für 25(OH)D₂ als auch für 25(OH)D₃. Die maximale Auflösung des Nichols Advantage Essay beträgt mindestens 4 ng/ml und beim LIAISON Test 2-8 ng/ml. Die funktionale Empfindlichkeit, d.h. die Mindestnachweisgrenze, bei welcher der Variationskoeffizient (%CV) 20% überschreitet, wird für beide Tests bei ≤ 7 ng/ml angegeben. Im Hinblick auf die berichteten und von verschiedenen Arbeitsgruppen bestätigten Vitamin D-Werteunterschiede bei einem Bestimmungs-Methodenwechsel wurden die Ergebnisse der Vitamin D-Spiegel aus dem Labor in Heidelberg im Juni 2001 im Rahmen der Qualitätssicherung durch einen Koeffizienten (0,4*0,38) entsprechend angepasst (0,4 ist der Umrechnungsfaktor von nmol/L nach ng/ml) [48, 96, 95, 71].

4.2.2 Datenelemente des Labordatensatzes

Durch besondere Abrechnungsvorschriften der Kassenärztlichen Vereinigungen bei Sonderlaboranforderungen, speichern die Labordatensysteme typischerweise die Sonderanforderungen mit folgenden Datenelementen:

- Nummer des einsendenden Arztes,
- Probennummer,

- Abnahmedatum der Probe,
- Untersuchungskode,
- Ergebnis der Untersuchung,
- Geburtstag des Patienten,
- Geschlecht des Patienten

Für diese hier vorgelegte Analyse wurde die Nummer des einsendenden Arztes im Labordatensystem durch die PLZ des einsendenden Arztes ersetzt. Weiterhin wurden 542.036 Vitamin D-Messwerte aus den Jahren 1995 bis 2006 für die Datenzusammenstellung aus dem Gesamtsystem des Labors extrahiert.

4.2.3 Datenelemente und Struktur des Registers

Mit Beginn der QuaSi-Niere (Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie) im Jahr 1994, welche das Bundesministerium für Gesundheit als bundesweites und zentrales Register für die Belange der Qualitätssicherung bei Behandlungen mit den Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie (Dialyse, Nierentransplantation) begonnen hatte, wurden seit Beginn des Jahres 1996 bis zuletzt am 31.12.2007 individuelle Behandlungsdaten der prävalenten und inzidenten Patienten zentral gesammelt. Mit schriftlichem Einverständnis der Patienten haben fast 90% der mehr als 1200 behandelnden Einrichtungen freiwillig mehr als 200.000 Meldungen über Behandlungen individueller Patienten an das Register übermittelt. Durch Folgedaten (Behandlungswechsel, Tod, Todesursachen) sehr vieler einzelner Patienten wurde es möglich im Längsschnitt Behandlungsverläufe zu analysieren.

Die Ergebnisse des Registers QuaSi-Niere wurden für die interessierte Öffentlichkeit im Internet (bis Dezember 2008) und die Jahresberichte von 1995 bis 2007 mit ISBN Nummern publiziert. Voraussetzung für diese Datensammlung war aus Sicht des Datenschutzes, dass über sichere technische Verfahren und strikte organisatorische Trennung der speichernden Stellen das Register geteilt wurde: Ein Datentreuhänder verwaltete alle individuellen Namen der Patienten und Ärzte/Einrichtungen und ersetzte vor der Weitergabe der Behandlungsinformationen an das zentrale Register diese Identifikatoren durch Pseudonyme. Das gewählte Verfahren der Pseudonymisierung war symmetrisch, so dass sowohl zusätzliche Informationen jeweiliger Patienten in das Register eingespeichert werden konnten, als auch Ansprüche der Patienten auf Dateneinsicht erfüllt wurden.

Datenelemente beim Datentreuhänder

Die ca. 1000 Behandlungseinrichtungen, die individuelle Patientendaten gemeldet hatten, übermittelten als identifizierende Daten an den Datentreuhänder:

- Name der Einrichtung
- Namen der behandelnden Ärzte
- Straßennamen und Hausnummer der Behandlungseinrichtung
- Postleitzahl und Behandlungsort
- Name des Patienten
- Vorname des Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Geburtsdatum des Patienten
- Postleitzahl des Wohnortes des Patienten

Der Datentreuhänder erfasste die genannten Informationen und ersetzte die identifizierenden Namen der Patienten und der Ärzte durch Pseudonyme. Die 5-stellige Postleitzahl des Wohnortes des Patienten wurde aus Gründen der Anonymität vor Weiterleitung an das Register auf die ersten 3 Stellen verkürzt.

Datenelemente im Register

In den mehr als 120.000 Fällen von Patientenmeldungen (Dialyse und Transplantationspatienten) aus den Jahren 1995 bis 2006 wurden folgende Datenelemente vom Datentreuhänder an das Register weitergeleitet.

- Pseudonym der Behandlungseinrichtung
- 3-stellige PLZ des Patienten
- Pseudonym des Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Geburtsjahr des Patienten, Geburtsmonat des Patienten
- Datum der ersten Behandlung - Dialyse oder Nierentransplantation
- Art der chronischen Nierenersatztherapie
- Grund (Diagnose) für die Nierenersatztherapie
- Kodierung nach EDTA oder ICD
- Zusatzbemerkungen zur Diagnose

Das deutsche Register für Patienten, die mit den Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie behandelt wurden (Quasi-Niere) war konzipiert für Fragen der Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie in Deutschland. Die Datenstrukturen und die Erfassungssystematik war für Längsschnittbeobachtungen konzipiert. Im Falle der über 80.000 Folgemeldungen

für die Jahre 1995-2006 wurden zusätzlich folgende Informationen übermittelt:

- Pseudonym der Behandlungseinrichtung,
- Pseudonym des Patienten,
- Datum der Veränderung,
- Art der Veränderung,
- Bei Todesfällen Diagnose der Todesursache (EDTA Kodierung),

Die Patientenmeldungen im Zusammenhang mit den Veränderungs-meldungen wurden bis Dezember 2007 analysiert und die Ergebnisse sowohl mit individuellen und vergleichenden Statistiken für die einsendenden Behandlungseinrichtungen, als auch anonymisiert und zusammengefasst in den jeweiligen Jahresberichten und auch im Internet bis Ende des Jahres 2008 veröffentlicht. Zusätzlich zu den Routineauswertungen haben interessierte Ärzte und Behandlungseinrichtungen Sonderauswertungen von dem Register erhalten. In den Fällen der Mortalitätsanalysen wurden Vergleiche zwischen der Behandlungseinrichtung, dem jeweiligen Bundesland und der Gesamtmortalität in Deutschland dargestellt.

4.3 Statistische Methoden

Für die in dieser Arbeit vorgelegten Auswertungen wurden zwei retrospektiv verknüpfte Datenquellen herangezogen:

- Die Daten des deutschen Registers für Patienten in chronischer Nierenersatztherapie, in dem Patienten mit Eintritt in die chronische Nierenersatztherapie von den Behandlungseinrichtungen über einen Datentreuhänder an das Register gemeldet und prospektiv im Längsschnitt als Kohorte verfolgt wurden.
- Die Vitamin D₃-Messwerte (25(OH)D₃, Calcidiol) eines Labors, die als medizinische Routinedaten von Patienten aus ganz Deutschland erhoben werden.

Der Berliner Datenschutzbeauftragte genehmigte in Abstimmung mit dem Datentreuhänder die Datenzusammenführung. Alle Datenableitungen und Plausibilitätsberechnungen wurden im 1. Quartal 2007 errechnet.

Bei Übereinstimmung des Geburtstages des Patienten und des Geschlechts mit der Postleitzahl des Praxisortes und mit den entsprechenden Stammdaten aus dem Patientenregister, wurden die Pseudonyme zugeordnet und die Vitamin D-Untersuchungsergebnisse durch die jeweils gültigen Pseudonyme

ergänzt. Diese Teilmenge des Labordatensatzes wurde mit dem Stammdatensatz des Dialysepatientenregisters der QuaSi-Niere beim Datentreuhänder verknüpft. Der Datentreuhänder stellte sicher, dass kein Patientennamen bei der Zuordnung der Pseudonyme öffentlich wurde.

Für die Auswertung wurden zwei Datensätze erstellt: Ein Datensatz mit allen Vitamin D₃-Messwerten (Calcidiol) der Hämodialysepatienten, der auch unregelmäßige Messwiederholungen pro Patient umfasste. Dieser Datensatz wurde analysiert, um Trend- und Saisonalverläufe der Vitamin D-Messwerte zu beschreiben. Aufgrund der möglichen und auch vorhandenen Messwiederholungen pro Patient sind die einzelnen Datensätze nicht mehr statistisch unabhängig. Da damit eine Grundannahme für die gebräuchlichen statistischen Tests nicht mehr erfüllt ist, wurde auf die Berechnung von statistischen Tests für diesen Datensatz verzichtet.

Aufgrund des sehr großen Stichprobenumfangs besteht die Gefahr, dass bei der Durchführung von statistischen Tests klinisch irrelevante Unterschiede als "signifikant" ausgewiesen werden.

Zur Beschreibung des Zusammenhangs von niedrigen Vitamin D-Spiegeln und der Mortalität, wurden die Vitamin D-Messwerte dadurch aggregiert, dass jedem Patienten der letzte beobachtete Wert zugeordnet wurde. Es ist bekannt, dass die negativen Effekte eines Vitamin D-Mangels im Zeitverlauf der Beobachtungen reversibel sind, wenn wieder ausreichend Vitamin D zur Verfügung steht, so dass länger zurückliegende Vitamin D-Werte nur eine eingeschränkte Aussagekraft für die gesundheitlichen Folgewirkungen haben (vgl. 4.1.4 auf Seite 31).

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 15.0.

Als Kenngrößen der deskriptiven Statistik wurden relative Häufigkeiten für kategoriale Variablen und Minimum, 1. Quartil, Median, 3. Quartil sowie Maximum für stetige Variablen berechnet.

4.3.1 Plausibilitätsprüfungen/Eingrenzung der Daten

In umfangreichen Analysen wurden einerseits die Plausibilitäten des Datensatzes hinsichtlich der Wertebereiche bei allen Parametern geprüft. Doppelte Datensätze eines Patienten pro Tag oder mit gleichem Messergebnis wurden vor den Zuordnungen beim Datentreuhänder herausgefiltert. Das Register der QuaSi-Niere erhielt kontinuierlich Informationen von Hämodialyse-, Peritonealdialyse- und transplantierten Patienten. Sowohl die Peritonealdialysepatienten als auch die transplantierten Patienten wurden aus der vorliegenden Auswertung ausgeschlossen, da bei beiden Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie in den Registerdaten nicht sichergestellt werden konnte, dass Folgedaten zu diesen Therapieverfahren vorhanden sind.

4.3.2 Repräsentativität

Es wurde überprüft, ob die Hämodialysepatienten, für die Vitamin D-Werte verfügbar waren, sich in ihren wesentlichen Merkmalen von den Patienten unterscheiden, für die solche Werte nicht vorlagen.

Die folgenden Merkmale wurden herangezogen:

- Geschlecht
- Alter bei Beginn der Dialyse
- Alter im Jahr 2000
- Alter im Jahr 2005,
- renale Grunderkrankung
- Todesursache

Der nach Zuordnung der Labormesswerte zu den Registerdaten entstandene Datensatz von 17.291 Hämodialysepatienten mit 73.919 Vitamin D-Messwerten ist, wie in Abbildung 4.7 und Abbildung 4.8 grafisch dargestellt, repräsentativ für die deutschen Hämodialysepatienten. Verglichen wird mit den plausiblen Registerdaten. Verglichen wurden die Variablen im jeweiligen Inzidenzjahr des Beobachtungszeitraums mit prävalenten Patienten der Jahre 2000 und 2005. Sowohl die prozentualen Anteile der Patienten mit ihren Charakteristika Alter, Geschlecht, renale Grunderkrankung und die Diagnosen des Todes, als auch die Vitamin D-Messungen in den entsprechenden Untergruppen sind vergleichbar.

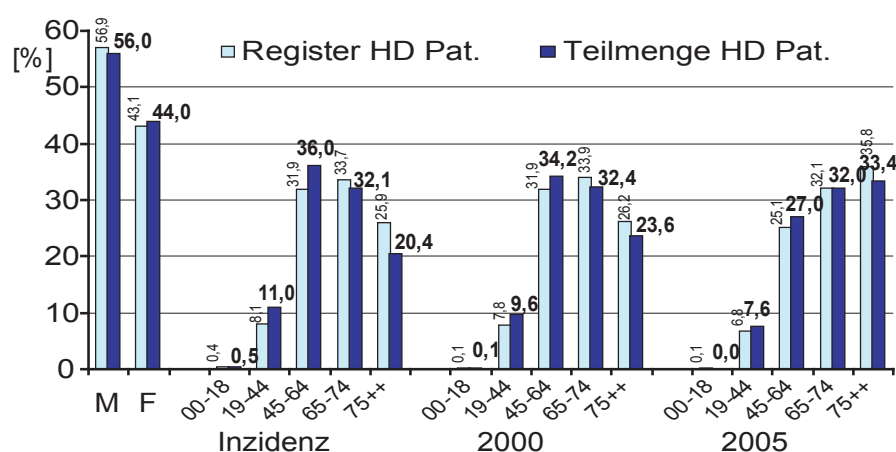


Abbildung 4.7: Repräsentativität nach Alter und Geschlecht

Die Übereinstimmung der beiden Gruppen war sehr gut (siehe Abbildung 4.7 auf Seite 41 und Abbildung 4.8 auf Seite 42).

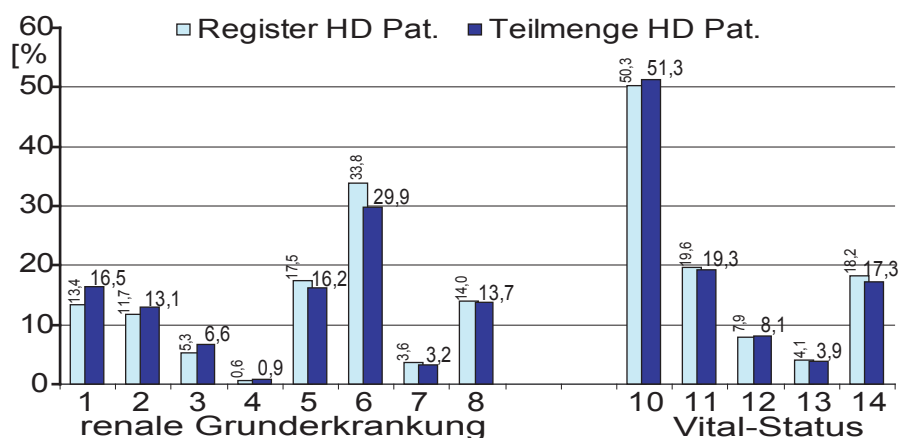


Abbildung 4.8: Repräsentativität nach Grunderkrankungen und Todesursachen. Die Kodierungen der Grunderkrankungen entsprechen denen von Abbildung 5.6 auf Seite 49.

4.3.3 Mortalität

Für eine vergleichende Analyse der Patientenmortalität wurden nur Patienten aus solchen Behandlungseinrichtungen berücksichtigt, die im Zeitraum von 1997 bis 2006 regelmäßig dem Register berichtet hatten.

Für die Analyse der Mortalität der Patienten wurden zwei Verfahren der multiplen Regression herangezogen, die es erlauben, den gleichzeitigen Einfluss mehrerer unabhängiger Verfahren im Modell zu berücksichtigen:

- die Cox-Regression [21]
und
- die Logistische Regression [20].

Bei der Cox-Regression wird die kumulierte Überlebensrate der Patienten in Abhängigkeit von der Zeit sowie weiteren unabhängigen Variablen modelliert. Häufig steht nur eine dieser unabhängigen Variablen im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses und weitere Variablen werden nur als sogenannte Kontrollvariablen berücksichtigt. Bei der Verwendung von Kontrollvariablen liefert die Cox-Regression adjustierte Parameterschätzungen. Von besonderem Interesse ist hierbei die adjustierte Hazard-Ratio, welche bei kategorialen Variablen den Risikofaktor bezüglich einer Referenzgruppe angibt, deren Hazard-Ratio gleich Eins gesetzt wird. Ein Hazard-Ratio größer als Eins weist ein erhöhtes Risiko aus, ein Hazard-Ratio kleiner als Eins verweist auf einen protektiven Effekt, jeweils in Bezug auf die gewählte Referenzkategorie.

Ein Vorteil der Cox-Regression ist, dass auch zensierte Beobachtungen im Modell berücksichtigt werden können. Bei zensierten Beobachtungen ist die Überlebenszeit der Patienten nicht genau bekannt. Der häufigste Fall für das Auftreten von zensierten Beobachtungen bei medizinischen Studien ist sicherlich, dass nicht alle Patienten bei Studienende verstorben sind. Daneben können z.B. Patienten für die Analyse ausscheiden, weil Sie die im Studienprotokoll festgelegten Untersuchungstermine nicht mehr wahrnehmen ("lost to follow-up") oder die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen des Studienmedikamentes abbrechen müssen. Ein besonderer Fall der Zensierung liegt dann vor, wenn nur eine Todesursache analysiert werden soll. Patienten mit anderen Todesursachen werden dann zu ihrem Todeszeitpunkt als zensiert eingestuft.

Mit der Logistischen Regression werden wie bei der Cox-Regression adjustierte Parameterschätzungen zur Ermittlung von Risikofaktoren abgeleitet. Analog zu den adjustierten Hazard-Ratios bei der Cox-Regression werden bei der Logistischen Regression adjustierte Odds-Ratios berechnet. Bei kategorialen Variablen verweist ein Odds-Ratio größer als Eins auf ein erhöhtes Risiko, ein Odds-Ratio kleiner Eins verweist auf einen protektiven Effekt, wieder jeweils in Bezug auf eine gewählte Referenzkategorie. Im Gegensatz zur Cox-Regression bleibt bei der Logistischen Regression die Überlebensdauer unberücksichtigt. Als abhängige Variable dient eine dichotome Variable, die lediglich die beiden Merkmale „lebend“ oder „verstorben“ unterscheidet. Die Verwendung der Logistischen Regression dient in dieser Arbeit einer explorativen Validierung der Ergebnisse.

4.4 Kodierung der Todesursachen

Die EDTA-Diagnose- und Todesursachencodes finden sich im „Nephrology Dialysis Transplantation“ (NDT) Artikel aus dem Jahr 1991 [17].

Für die Mortalitätsanalysen der Hämodialysepatienten wurden folgende 3 Gruppen gebildet:

Kardiale Todesursache: (11)Myokardischämie und -infarkt; (14)andere Ursachen des Herzversagens; (15)Herzstillstand unbekannter Ursache; (16)Hypertensives Herzversagen.

Infektionen als Todesursache: (31)Pulmonale Infektion, bakteriell; (32)Pulmonale Infektion, viral; (33)Pulmonale Infektion durch Pilze oder Protozoen; (34)andere Infektionen (ausgenommen Virushepatitis siehe 41-42); (35)Sepsis, (36)Lungentuberkulose; (37)andere Tuberkulosen; (38)Generalisierter Virusinfekt.

Gesamt mortalität: (01)Todesursache unsicher, nicht geklärt; (12) Hyperkaliämie; (13)Hämorrhagische Perikarditis; (17) Hypokaliämie; (18)Hyperhydratation; (21)Lungenembolie; (22)Zerebro-vaskulärer Insult; (23)Gastrointestinale Blutung; (24)Blutung im Transplantatbereich; (25)Blutung aus dem Gefäßzugang oder dem Dialysekreislauf; (26)Blutung aus einem rupturierten Gefäßaneurysma; (27) Blutungen durch chirurgischen Eingriff; (28)Sonstige Blutungen; (29)Mesenterialinfarkt; (39)Peritonitis; (41)Virus-Hepatitis (Hepatitis-B-Virus); (42)Virus-Hepatitis durch andere Viren; (43)Toxische Hepatose; (44)Zirrhose-nicht viraler Genese; (45)Cystische Lebererkrankung; (46)Leberversagen unbekannter Genese; (23)Gastrointestinale Blutung; (29) Mesenterialinfarkt; (62)Pankreatitis; (70)Sklerosierende (adhäsive) Peritonitis;

(71)Perforation eines peptischen Geschwürs; (72)Colonperforation; (51)Patient verweigert Weiterbehandlung; (52)Selbstmord; (53)Therapie aus anderen Gründen nicht fortgesetzt; (61)Urämie infolge Transplantatversagens; (63)Knochenmarksdepression; (64)Kachexie; (66)Malignom eventuell durch immundepressive Therapie verursacht; (67)Malignom außer denen unter 66; (69)Demenz; (73)Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung; (81)Unfall im Rahmen der Therapie; Unfall ohne Bezug zur Therapie; (99)andere Todesursache.

Kapitel 5

Ergebnisse, Mortalitätsanalysen

5.1 Vitamin D-Messungen im Beobachtungszeitraum

In Abbildung 4.2 auf Seite 30 ist dargestellt, dass den 17.291 Hämodialysepatienten insgesamt 73.919 Vitamin D-Messwerte zugeordnet werden können.

5.1.1 Vitamin D-Messungen zwischen 1995 und 2006

Die Abbildung 5.1 zeigt die Anzahl der 73.919 Messungen verteilt auf den Beobachtungszeitraum von 1995 bis 2006. Die Häufigkeit der Messungen sind sehr deutlich und kontinuierlich von 2.235 im Jahr 1995 auf 9.976 Messungen im Jahr 2006 angestiegen.

In der Abbildung 5.2 zeigt der Boxplot¹ den Anstieg des Medians von 8,5 ng/ml Vitamin D um 12,5 ng/ml (fast 150%) auf 21,0 ng/ml. Die Abbildung 5.3 zeigt die Entwicklung der Verteilungen des Vitamin D-Status im Beobachtungszeitraum.

5.1.2 Vitamin D-Messungen nach Alter, Geschlecht und renaler Grunderkrankung

Die 73.919 zugeordneten Messwerte für Vitamin D verteilen sich zu 54,8% auf Männer und zu 45,2% auf Frauen. Die zugehörige Abbildung 5.4 auf Seite 47 verdeutlicht, dass Frauen bei einem Median von 12,6 ng/ml einen um 21,2% niedrigeren Vitamin D-Wert haben als Männer mit einem Median von 16 ng/ml.

¹Dargestellt sind das Minimum, das 1. Quartil, der Median, das 3. Quartil und das

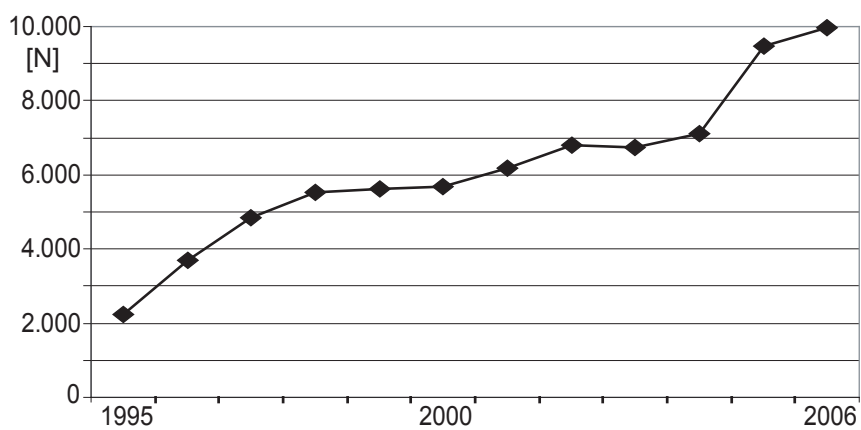


Abbildung 5.1: Entwicklung der Anzahl der 73.919 zugeordneten Messwerte zwischen 1995 und 2006

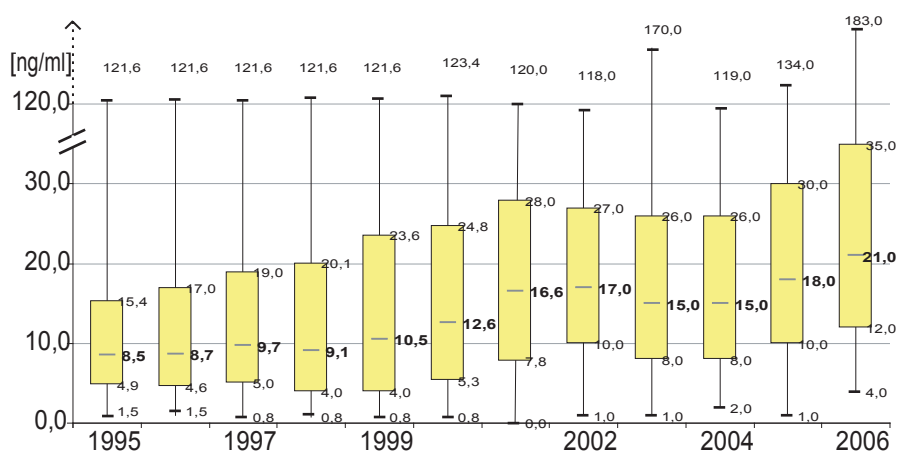


Abbildung 5.2: Entwicklung der Verteilung der 73.919 Vitamin D-Messwerte

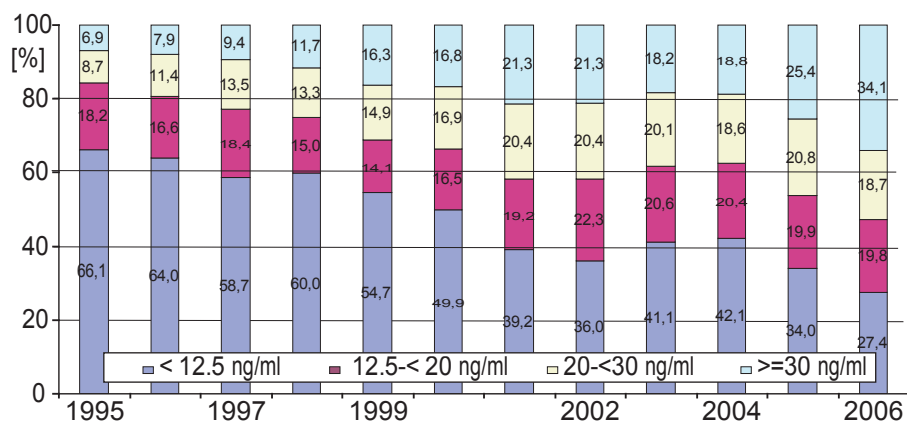


Abbildung 5.3: Entwicklung der prozentualen Anteile der Vitamin D-Kategorien im Jahresvergleich

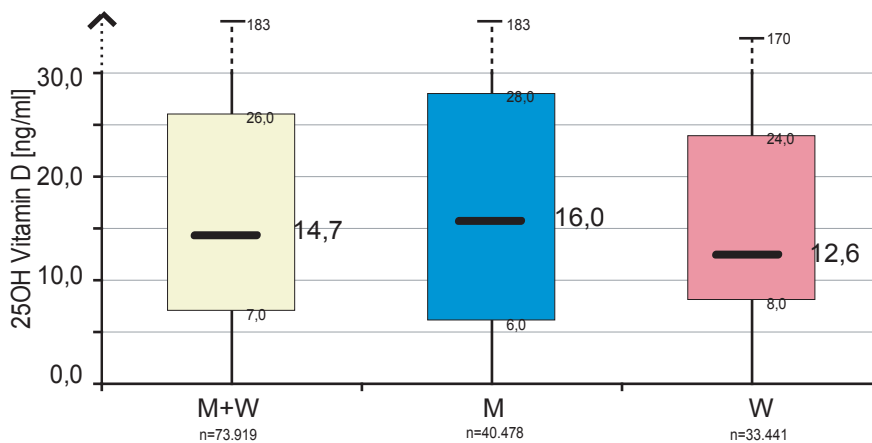


Abbildung 5.4: Anzahl und Verteilung der Vitamin D-Blutspiegel nach Geschlecht

Die Verteilung des Vitamin D-Status in den verschiedenen Altersgruppen zeigt Abbildung 5.5. In der Altersgruppe von 0-18 Jahren liegen die Vitamin D-Spiegel im Median um 24,3% unter dem der Altersgruppe 19-44 Jahre².

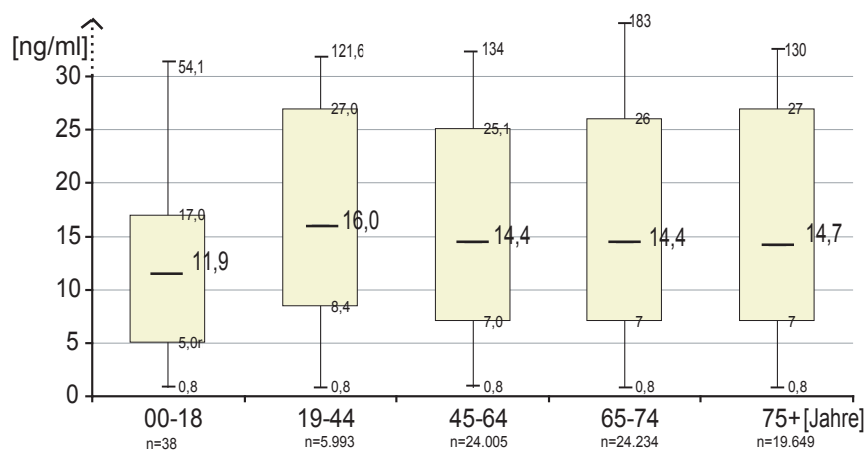


Abbildung 5.5: Anzahl und Verteilung der Vitamin D-Mediane nach Altersgruppen

Die Verteilung der renalen Grunderkrankungen in den Vitamin D-Gruppen ist in Abbildung 5.6 dargestellt. Hier fallen die Vitamin D-Werte der Diabetiker auf, die um bis zu 25% unter dem durchschnittlichen Median von 14,7 ng/ml aller Diagnosen liegen. Die Gruppe der renalen Grunderkrankung Glomerulonephritis und vaskuläre Nephropathie haben Mediane, die im Vergleich um 8% höher als der Durchschnitt sind.

5.1.3 Vitamin D-Messungen und Überleben

Am Ende des Beobachtungszeitraums 1995 bis 2006 konnten bei 17.291 Patienten die Todesursachen und der Todeszeitpunkt von 8.414 Patienten mit 32.668 Messwerten zugeordnet und ausgewertet werden. Dieses stellt die Abbildung 5.7 dar. Beim Vergleich haben überlebende Hämodialysepatienten mit einem Median von 16,4 ng/ml einen um 36% höheren Vitamin D-Median als die verstorbenen Patienten.

Maximum.

²Diese Altersgruppe ist mit 38 Patienten im Vergleich zu den anderen Gruppen schwach besetzt. Die Mediane in allen Altersgruppen liegen deutlich unter dem als Normalwert geltenden Vitamin D-Spiegel >30 ng/ml

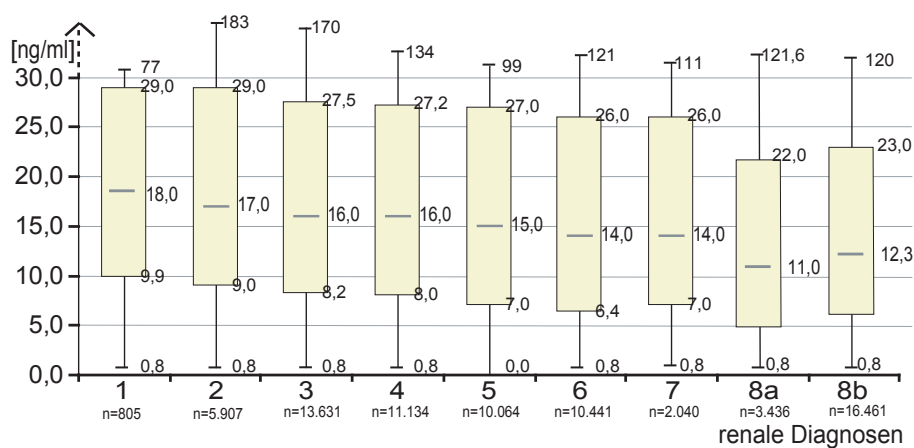


Abbildung 5.6: Vitamin D-Messungen, Anzahl und Verteilung nach renaler Diagnose.

Legende: 1-andere vererbte Erkrankungen, 2-Zystennieren, 3-Glomerulonephritis, 4-vaskuläre Nephropathie, 5-verschiedene Erkrankungen, 6-Interstitielle Nephritis, 7-Systemerkrankung, 8a-Diabetes Typ I, 8b-Diabetes Typ II.

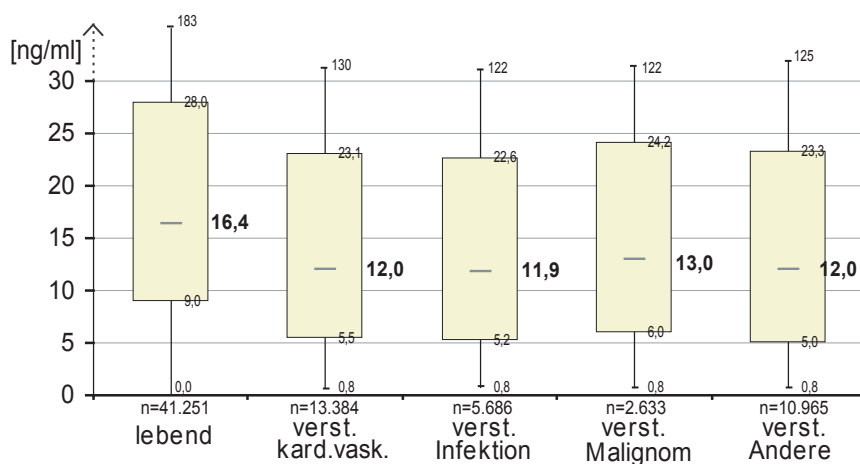


Abbildung 5.7: Anzahl und Verteilung des Vitamin D nach Überleben und Todesursachen

Die Inzidenzkohorten 1997-2001 wurden zur Analyse des Mortalitätsrisikos mit der Cox-Regression über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren nachbeobachtet. Die Logistische Regression umfasst die Inzidenzkohorten 1997-2006 (vgl. Fehlermöglichkeiten auf Seite 72). Die Anzahl der beobachteten Patienten für die Coxregression ist 3.306 und für die Logistische Regression 6.518.

5.2 Saisonalität der Vitamin D-Messwerte

In Abbildung 3.1 auf Seite 11 ist dargestellt, dass der wichtige Stoffwechselschritt bei der Umwandlung des Provitamin D zum Vitamin D₃ (Cholecalciferol) in der Haut erfolgt und von der UVB-Strahlung abhängig ist. Die Abbildung 1.2 auf Seite 7 zeigt die Abhängigkeit der UVB Strahlung von der unterschiedlichen Sonnenhöhe in den Sommer- und Wintermonaten.

5.2.1 Saisonalität nach Alter und Geschlecht

Die Halbwertszeit des Vitamin D (25(OH)D₃, Calcidiol) beträgt ca. 6 Wochen. Wegen der von der UVB Strahlung abhängigen Bildung des Vitamin D verändert sich, wie in der Abbildung 5.8 dargestellt wird, der Vitamin D-Spiegel im Verlauf der Jahreszeit. In den Darstellungen ist jeweils der Median der Messwerte des gesamten Beobachtungszeitraums im jeweiligen Monat getrennt nach Geschlecht dargestellt. Um den deutlichen Unterschied zwischen den minimalen und maximalen Medianen der Sommer- und Wintermonate quantitativ zu bewerten (vgl. Seite 7), wird der Quotient zwischen dem maximalen und minimalen Median als Maß gebildet. Der Quotient des Medians der Vitamin D-Spiegel beträgt bei Männern 1,62, bei Frauen 1,60 und in der Gruppe M+F bei einem durchschnittlichen Median von 14,7 ng/ml Vitamin D beträgt der Quotient zwischen den Medianen der Monate August/Februar 1,53.

Die Abbildung 5.9 zeigt, wie unterschiedlich stark ausgeprägt die Saisonalität der Vitamin D-Spiegel ist. In der Altersgruppe 00-44 Jahre ist der Quotient (August/Februar) zwischen dem max./min. Median mit 1,83 am Höchsten. In der Altersgruppe 45-64 Jahre beträgt dieser 1,58, in der Altersgruppe 65-74 Jahre beträgt er 1,53 und in der Altersgruppe der älter als 75-jährigen Patienten beträgt der Quotient zwischen maximalem Median in den Sommermonaten und dem tiefsten Wert im Winter 1,62.

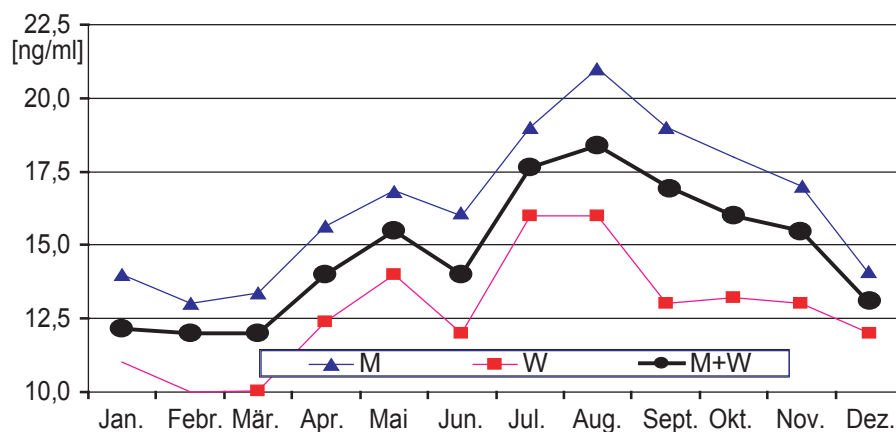


Abbildung 5.8: Vitamin D-Veränderungen im Jahresverlauf nach Geschlecht (vgl. Abbildung 6.5 auf Seite 68)

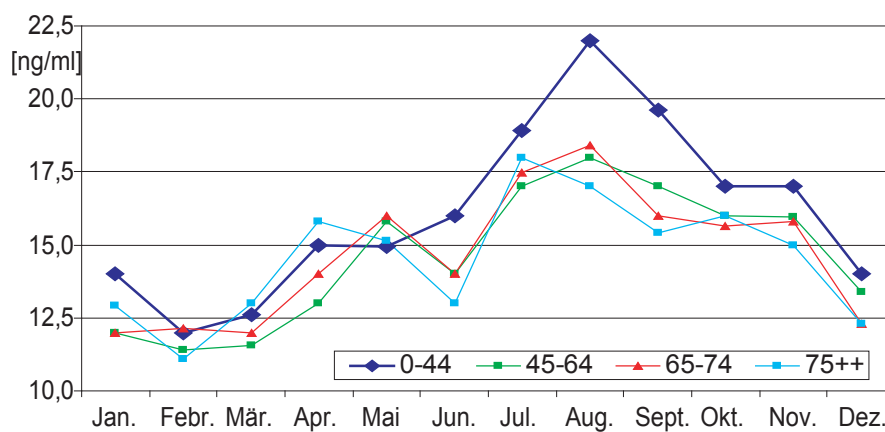


Abbildung 5.9: Vitamin D-Veränderungen im Jahresverlauf nach Altersgruppen

5.2.2 Saisonalität nach Grunderkrankungen

Eine unterschiedliche Saisonalität der Vitamin D-Messwerte findet sich auch in der Darstellung der Mediane, die nach den Grunderkrankungen gruppiert wurden.

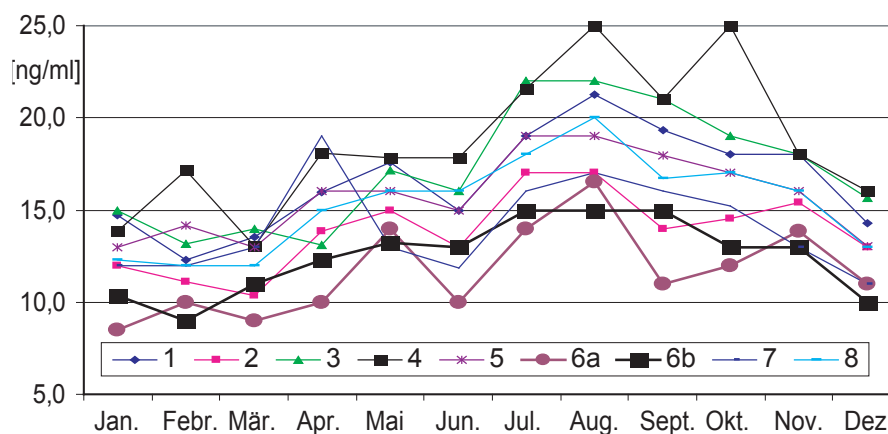


Abbildung 5.10: Vitamin D-Spiegel im Jahresverlauf nach renalen Grunderkrankungen. Die Kodierungen entsprechen denen in der Spalte -Legende- in Tabelle 5.1 auf Seite 52

Tabelle 5.1: Saisonalität nach renaler Grunderkrankung

renale Grunderkrankung	Legende	Median im Januar [ng/ml]	Median im August [ng/ml]	Quotient
Glomerulonephritis	1	14,7	21,3	1,45
interstitielle Nephritis	2	12,0	17,0	1,42
Zystennieren	3	15,0	22,0	1,47
angeborene oder vererbte Nierenerkrankungen	4	13,8	25,0	1,81
vaskuläre Nephropathie	5	13,0	19,0	1,46
Typ I Diabetes	6a	8,5	16,6	1,95
Typ II Diabetes	6b	10,3	15,0	1,46
andere Systemerkrankungen	7	12,0	17,0	1,42
verschiedene oder unbekannte Nephropathien	8	12,3	20,0	1,63

Die Abbildung 5.10 und die Tabelle 5.1 mit der Legende für die Grunderkrankungen aus Abbildung 5.10 zeigen die größte Veränderung zwischen den Medianen im August mit einem Vitamin D-Wert von 16,6 ng/ml bei den

Typ I Diabetikern (Reihe 6a) und im Januar einen Median von 8,5 ng/ml. Daraus ergibt sich ein Quotient (August/Februar) von 1,95. Bei den vererbten oder angeborenen nephrologischen Erkrankungen (Reihe 4) beträgt der Quotient 1,81.

5.2.3 Saisonalität der Prävalenz und des Vitalstatus

Die Prävalenz der gemeldeten Patienten, denen Vitamin D-Werte zugeordnet werden konnten, beträgt im Beobachtungszeitraum von 1995 bis 2006 insgesamt 17.291 Patienten. Als Beginn der Dialysetherapie wurde bei 1.304 Patienten der August und bei 1.626 Patienten der Januar angegeben. Das ergibt den sehr kleinen Quotienten (Max./Min.) von maximal 1,25 zwischen den Sommer- und Wintermonaten.

Am Ende des Beobachtungszeitraums waren aus der beobachteten Gruppe 8.414 Patienten (48,7%) verstorben. Die jahreszeitliche Sterberate (prozentuale Verteilung der Sterbefälle über die Monate) ist mit 792 (9,4%) Fällen im Januar am Höchsten. Im September verstarben 612 (7,7%) der Patienten. Die jahreszeitliche Variation des Versterbens hat einen Quotienten von 1,25. Die prozentuale jahreszeitliche Veränderung nach verschiedenen Todesursachen zeigt Abbildung 5.11. Der größte Quotient von 1,70 der jahreszeitlichen Variation zwischen September und März findet sich bei den Infektionen als Todesursache.

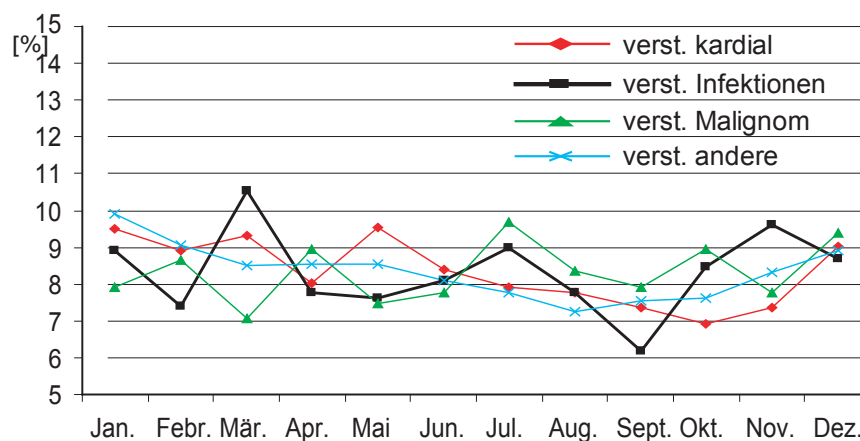


Abbildung 5.11: Prozentuale Veränderungen der Todesursachen nach Monaten

5.3 Mortalität

Die Abbildung 5.7 auf Seite 49 veranschaulicht die Mediane der Vitamin D-Spiegel in Abhängigkeit zum Überleben und zu vier verschiedenen Todesursachen. Die verstorbenen Patienten hatten einen deutlich niedrigeren Median des Vitamin D. Im Falle der Infektion als Todesursache war der Vitamin D-Median um 34% geringer als in der Gruppe der Überlebenden.

Die Subgruppe jener 2.457 Patienten aus der Inzidenzkohorte 1997-1999, der Inzidenzkohorte 1999-2001 mit 1.717 Patienten und der Inzidenzkohorte 1997-2001 mit 3.306 Patienten ergibt sich aus den Meldungen der Behandlungseinrichtungen, die regelmäßig, d.h. mindestens einmal pro Jahr dem Register Patienten neu gemeldet haben und auch regelmäßig Meldungen über verstorbene Patienten gegeben haben. Aus diesem Grund differieren die addierten Patientenzahlen aus den Subkohorten 1997-1999 und 1999-2001 gegenüber der Gesamtpatientenzahl von 1997-2001.

Das Ergebnis der Zuordnung der 73.919 Vitamin D-Werte zu den 17.291 Hämodialysepatienten ordnet die Anzahl der Vitamin D-Werte im Zeitverlauf nicht gleichmäßig den Patienten zu. Sowohl die Zahl der Vitamin D-Folgemeldungen für einen einzelnen Hämodialysepatienten als auch der zeitliche Abstand variieren im Beobachtungszeitraum der Analysen deutlich. Deshalb wurden die Cox-Regressionen in Abhängigkeit der vier Vitamin D-Gruppen in den verschiedenen Inzidenzkohorten auf der Grundlage des letzten bekannten Vitamin D-Wertes jedes einzelnen Patienten berechnet. Der zeitliche Abstand der letzten Vitamin D-Messung in Bezug zum Todeszeitpunkt beträgt im Median 179 Tage. Der Interquartilabstand der Verteilung der letzten beobachteten Messwerte in der Inzidenzkohorte 1997-2001 beträgt 85-473 Tage.

In den Tabellen 5.2 und 5.3 auf den Seiten 55 und 56 sind neben der Inzidenzkohorte 1997-2001 für den Vergleich auch andere Inzidenzkohorten dargestellt. Für die Inzidenzkohorte 1997-1999 wird neben den Regressionsergebnissen der letzten bekannten Vitamin D-Werte auch der Median dargestellt.

Die Mortalität wird sowohl mit der Cox-Reggressionsanalyse als auch mit Verfahren des Logistischen Regressionsmodells dargestellt. Die Cox-Reggressionsanalyse erlaubt das Versterben im Zeitverlauf zu analysieren und ist damit aussagekräftiger als die Logistische Regression, die nur berücksichtigt, ob der Patient tot oder lebendig ist. Die Tabelle zeigt den Risiko-Quotienten (Hazard Ratio), der auf das Alter bei Inzidenz, das Geschlechterverhältnis und Diabetes adjustiert wurde. Der Referenzwert der Kovariaten der Vitamin D-Gruppen wurde mit ≥ 30 ng/ml und einer Hazard Ratio = 1 festgesetzt.

Tabelle 5.2: Cox-Regressionsvariablen der Inzidenzkohorte auf Grundlage des Medians des Vitamin D 1997-1999 und der letzten Vitamin D-Werte 1997-1999, 2000-2001 und 1997-2001.

Variable	Med.1997-1999		L.Wert1997-1999		L.Wert2000-2001		L.Wert 1997-2001	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Geschlecht								
männlich	1.379	56,1	1.379	56,1	1.010	57,8	1.889	57,1
weiblich	1.078	43,9	1.078	43,9	737	42,2	1.417	42,9
Vitalstatus								
lebend	1.165	47,4	1.165	47,4	842	48,2	1.281	38,7
verst.kardial	501	20,4	501	20,4	363	20,8	779	23,6
verst.Infekt	221	9,0	221	9,0	143	8,2	348	10,5
verst.andere	570	23,2	570	23,2	399	22,8	898	27,2
Alter bei Beginn [Jahre]								
00-18	2	0,1	2	0,1	2	0,1	3	0,1
19-44	201	8,2	201	8,2	159	9,1	268	8,1
45-64	866	35,2	866	35,2	597	34,2	1.138	34,4
65-74	868	35,3	868	35,3	614	35,1	1.178	35,6
älter als 75	520	21,2	520	21,2	375	21,5	719	21,7
renale Grunderkrankung								
Glomerulonephritis	391	15,9	391	15,9	278	15,9	527	15,9
Interstitielle Nephritis	304	12,4	304	12,4	140	8,0	358	10,8
Zystenmieren	136	5,5	136	5,5	122	7,0	191	5,8
vererbte/angeb. Nephritiden	11	0,4	11	0,4	10	0,6	16	0,5
vaskuläre Nephritis	355	14,4	355	14,4	288	16,5	501	15,2
Diabetes I+II	823	33,5	823	33,5	643	36,8	1.149	34,8
Systemische Nephritis	78	3,2	78	3,2	57	3,3	97	2,9
andere Nierenerkrankungen	359	14,6	359	14,6	209	12,0	467	14,1
Vitamin D ₃ -Werte [ng/ml]								
≥30	274	11,2	487	19,8	401	23,0	679	20,5
≥20-<30	407	16,6	366	14,9	319	18,3	538	16,3
≥12,5-<20	487	19,8	384	15,6	320	18,3	552	16,7
<12,5	1.289	52,5	1.220	49,7	707	40,5	1.537	46,5

Tabelle 5.3: Regressionsergebnisse der Inzidenzkohorte; Mediane 1997-1999, letzter Wert 1997-1999, letzter Wert 1999-2001 und **letzter Wert 1997-2001**

Variable	Median 1997-1999		Letzter Wert 1997-1999		Letzter Wert 2000-2001		Letzter Wert 1997-2001	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Gesamt mortalität								
≥30ng/ml Referenz	1		1		1		1	
≥20-<30ng/ml	0,95(0,75-1,21)	0,6761	1,19(0,96-1,48)	0,1067	1,39(1,09-1,78)	0,0074	1,22(1,04-1,44)	0,0166
≥12,5-<20ng/ml	1,09(0,87-1,38)	0,4488	1,37(1,12-1,68)	0,0026	1,68(1,32-2,13)	0,0000	1,40(1,19-1,76)	0,0000
<12,5 ng/ml	1,70(1,39-2,08)	0,0000	1,98(1,68-2,33)	0,0000	2,24(1,83-2,74)	0,0000	1,90(1,67-2,17)	0,0000
Kardiale Mortalität								
≥30ng/ml Referenz	1		1		1		1	
≥20-<30 ng/ml	1,20(0,81-1,78)	0,3629	1,06(0,75-1,49)	0,7470	1,41(0,97-2,07)	0,0753	1,14(0,88-1,48)	0,3236
≥12,5-<20 ng/ml	1,29(0,88-1,89)	0,1938	1,40(1,02-1,92)	0,0382	1,69(1,16-2,46)	0,0060	1,38(1,07-1,77)	0,0121
<12,5 ng/ml	1,88(1,34-2,64)	0,0003	1,79(1,38-2,31)	0,0000	2,11(1,54-2,91)	0,0000	1,73(1,41-2,13)	0,0000
Infektionsmortalität								
≥30ng/ml Referenz	1		1		1		1	
≥20-<30ng/ml	0,83(0,46-1,51)	0,5450	1,23(0,72-2,10)	0,4456	1,43(0,80-2,56)	0,2283	1,22(0,82-1,80)	0,3266
≥12,5-<20ng/ml	0,94(0,53-1,66)	0,8320	1,30(0,77-2,20)	0,3222	1,53(0,85-2,77)	0,1587	1,23(0,83-1,82)	0,3113
<12,5 ng/ml	1,74(1,07-2,83)	0,0243	2,27(1,51-3,41)	0,0001	2,08(1,27-3,41)	0,0037	1,86(1,36-2,54)	0,0001

5.3.1 Cox-Regression der Inzidenzkohorte 1997-2001

Für die Inzidenzkohorte 1997-2001 werden die Regressionsergebnisse für die Mortalität gesamt, aufgrund kardialer und aufgrund infektiöser Ursachen dargestellt. Die Werte der Variablen und die Ergebnisse der Regressionsberechnung finden sich in der Tabelle 5.2 auf Seite 55 und der Tabelle 5.3 auf Seite 56.

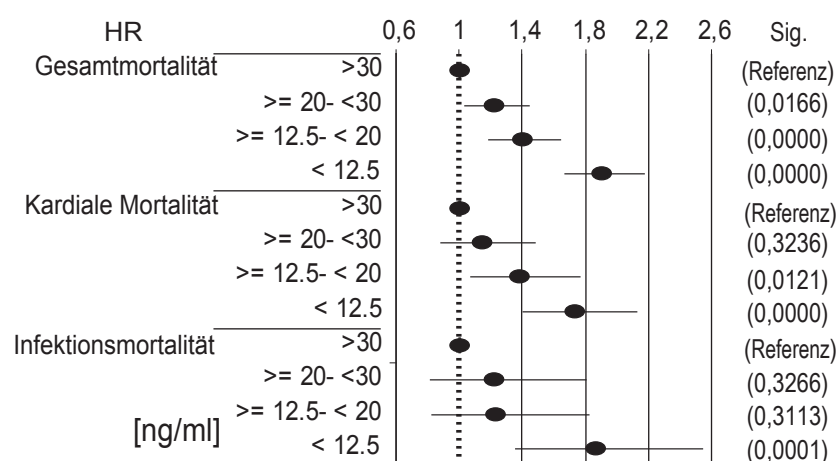


Abbildung 5.12: Mortalität (HR) der Inzidenzkohorte 1997-2001 in Abhängigkeit zu den Mortalitätsursachen und dem Vitamin D-Spiegel

Im Vergleich zu Patienten mit einem ausreichenden Vitamin D-Status ($25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ ng/ml) zeigen die Ergebnisse der Cox-Regression Folgendes.

- Gesamtmortalität
 - Das Gesamtmortalitätsrisiko war bei Patienten mit schwerem Vitamin D-Mangel ($25(\text{OH})\text{D}_3 < 12,5$ ng/ml) und einer adjustierten Hazard-Ratio (aHR) von 1.90 (95%CI, 1,67-2,17; $P < 0,0000$) fast verdoppelt.
 - Es war ungefähr um 40% deutlich erhöht bei den Patienten mit einem Vitamin D-Mangel- $25(\text{OH})\text{D}_3 \geq 12,5- < 20$ ng/ml. Die adjustierte Hazard-Ratio war in dieser Gruppe 1,40 (95%CI 1,19-1,64, $P < 0,0000$).
 - Bei 22% der Patienten war die Gesamtmortalität bei einem Vitamin D-Defizit mit Werten des $25(\text{OH})\text{D}_3$ zwischen $\geq 20- < 30$ ng/ml. Die aHR betrug 1.22; (95%CI, 1,04-1,44, $P < 0,0166$).

- Kardiale Mortalität
 - Das kardiale Mortalitätsrisiko war mit einer adjustierten Hazard-Ratio von 1,73 (95% CI, 1,41-2,13, $P < 0,0000$) bei Patienten mit einem schweren Vitamin D-Mangel ($25(\text{OH})\text{D}_3 < 12,5 \text{ ng/ml}$) erhöht.
 - Bei einem Vitamin D-Defizit zwischen $\geq 12,5 - < 20 \text{ ng/ml}$ betrug die aHR 1,38 (95% CI, 1,07-1,77, $P < 0,0121$)
- Infektionsmortalität
 - Bei Todesursachen aufgrund von Infektionen war das höchste Risiko zu versterben in der Gruppe des schweren Vitamin D-Mangels, aHR 1,86 (95% CI, 1,36-2,54, $P < 0,0001$)

Die grafische Darstellung zeigt die Mortalitätsunterschiede (Kumulatives Überleben) zwischen den Vitamin D-Gruppen im Zeitverlauf von 5 Jahren (vgl. Kapitel 6.2 auf Seite 64 ff).

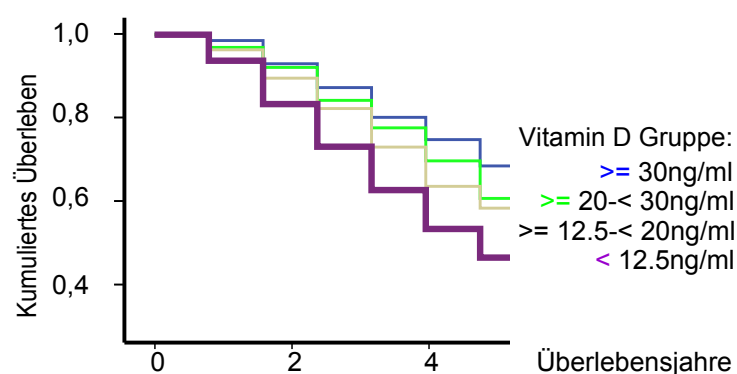


Abbildung 5.13: Kumuliertes Überleben der Inzidenzkohorte 1997-2001 in Abhängigkeit der Vitamin D-Spiegel

Cox-Regressionen der Inzidenzkohorten 1997-1999 und 2000-2001 im Vergleich zur Coxregression 1997-2001

Um die Homogenität der Ergebnisse für die als Übersicht gewählte Coxregression 1997-2001 zu vergleichen wurden zusätzlich für die Jahre 1997-1999 und 2000-2001 einzelne Coxregressionen errechnet. Einflussgrößen waren: Meldehäufigkeit der Behandlungseinrichtungen, Median der Vitamin D-Werte im Vergleich zu letzter Beobachtung (vgl. Kapitel 4.1.4 auf Seite 31), Zusammensetzung der Patienten hinsichtlich des Alters und des Geschlechts. Die Tabelle 5.3 auf Seite 56 zeigt einige Unterschiede der Hazard Ratios, die in

Abbildung 6.3 auf Seite 66 grafisch dargestellt werden. Die Ergebnisse der Cox-Regressionen für die verschiedenen Inzidenzkohorten lassen sich übereinstimmend dahingehend zusammenfassen, dass bei schwerem Vitamin D-Mangel $<12,5$ ng/ml das Mortalitätsrisiko (Hazard-Ratio) wesentlich erhöht ist.

5.3.2 Logistische Regression der Inzidenzkohorte 1997-2006

Im Vergleich zum Cox-Regressionsmodell, welches den „Hazard“ über den Beobachtungszeitraum analysieren lässt, beschreibt die Logistische Regression in der vorgelegten Beobachtungsstudie nach Adjustierung auf die bekannten einflussnehmenden Parameter die Odds-Ratios als Maß für die Stärke des Mortalitätsrisikos in den Vitamin D-Gruppen. Für die Inzidenzkohorte 1997-2006 auf der Grundlage der letzten bekannten Vitamin D-Werte bei regelmäßiger Meldung der Einrichtungen stellen sich die Ergebnisse wie folgt dar:

Tabelle 5.4: Ergebnisse der Logistischen Regression aus der Inzidenzkohorte 1997-2006

Variable	OR(95%CI)	P
Gesamt mortalität		
≥30ng/ml Referenz	1	
≥20-<30ng/ml	1,19(0,99-1,43)	0,0582
≥12,5-<20ng/ml	1,50(1,25-1,79)	0,0000
<12,5ng/ml	2,67(2,30-3,10)	0,0000
Kardiale Mortalität		
≥30ng/ml Referenz	1	
≥20-<30ng/ml	1,07(0,85-1,35)	0,5638
≥12,5-<20ng/ml	1,26(1,01-1,58)	0,0416
<12,5ng/ml	1,57(1,30-1,88)	0,0000
Infektionsmortalität		
≥30ng/ml Referenz	1	
≥20-<30ng/ml	1,07(0,77-1,47)	0,6856
≥12,5-<20ng/ml	1,07(0,77-1,47)	0,6952
<12,5ng/ml	1,48(1,15-1,90)	0,0026

Tabelle 5.5: Variablen der Logistischen Regression aus der Inzidenzkohorte 1997-2006

Variable	Häufigkeit	%
Geschlecht		
männlich	3.817	58,6
weiblich	2.701	41,4
Vitalstatus		
lebend	3.508	53,8
verst.kardiale Ursache	1.148	17,6
verst.infektiöse Ursache	513	7,9
verst.andere Ursachen	1.349	20,7
Alter bei Beginn [Jahre]		
00-18	7	0,1
19-44	475	7,3
45-64	2.036	31,2
65-74	2.295	35,2
älter als 75	1.705	26,2
renale Grunderkrankung		
Glomerulonephritis	998	15,3
interstitielle Nephritis	636	9,8
Zystennieren	354	5,4
vererbte/angeb. Nephritiden	40	0,6
vaskuläre Nephritis	1.145	17,6
Diabetes Typ I+II	2.275	34,9
systemische Nephritis	202	3,1
andere Nierenerkrankungen	868	13,3
Vitamin D ₃ Werte [ng/ml]		
≥30	1.573	24,1
≥20-<30	1.097	16,8
≥12,5-<20	1.162	17,8
<12,5	2.686	41,2

Die Logistische Regression über den Beobachtungszeitraum 1997-2006 zeigt sehr ähnliche Ergebnisse wie die Cox-Regression 1997-2001 mit mindestens 5-jähriger Nachverfolgung.

Kapitel 6

Diskussion

6.1 Einleitung

Durch das Zusammenführen der beiden unabhängigen Datenquellen - Registerdaten der QuaSi-Niere 1995-2007 und Labordaten der Jahre 1997-2006 - auf der Grundlage der Geburtsdaten, des Geschlechts und des Behandlungsortes und des Zeitraums mit entsprechenden Zuordnungen für die Vitamin D-Folgedaten, ist der in dieser Auswertung benutzte Datensatz mit den Patienteninformationen und Vitamin D-Messwerten für den 12-jährigen Beobachtungszeitraum entstanden (vgl. Kapitel 4.1.1 auf Seite 28). Der Labordatensatz beinhaltet 73.919 Vitamin D-Messwerte und ermöglicht durch die Verbindung mit dem Registerdatensatz sowohl den Vitamin D-Status der 17.291 Hämodialysepatienten, als auch die Mortalität in Korrelation von zu vier Vitamin D-Gruppen zusammengefassten Messwerten zu beschreiben. Die Ergebnisse beruhen auf den gemessenen Werten des Vitamin D (Calcidiol, $25(\text{OH})\text{D}_3$). Die Auswertungen bestätigen die Hypothese, dass bei einem Vitamin D-Mangel ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Hämodialysepatienten besteht.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Vitamin D-Defizit ($25(\text{OH})\text{D}$) ein unabhängiger Risikofaktor bei der Gesamtmortalität der Hämodialysepatienten ist. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den US-Amerikanischen Analysen zur Mortalität bei Hämodialysepatienten in Beziehung zum Vitamin D-Status ($25(\text{OH})\text{D}$) [115]. Die Ergebnisse dieser deutschen Analysen zeigen ebenfalls das erhöhte Risiko für die kardiale Mortalität und ebenso starke Effekte bei Infektionen als Todesursachen [79, 110].

Vertiefende Modellrechnungen mit den Cox- und Logistischen Regressionen zeigten den starken Einfluss des Alters mit deutlicher Zunahme der Hazard- und der Odds-Ratio bei steigendem Alter. Obwohl die Abbildung 6.1 das

deutlich erhöhte Mortalitätsrisiko jüngerer Dialysepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung darstellt, ist in der Gruppe der 65-74-Jährigen weiterhin das nicht altersadjustierte Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Bevölkerung 2004 immer noch siebenfach erhöht.

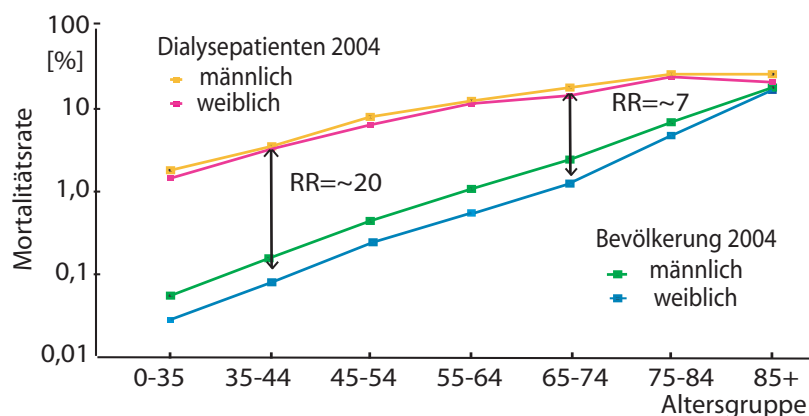


Abbildung 6.1: Altersspezifische nicht adjustierte Mortalität der deutschen Dialysepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in 2004. (Relatives Mortalitätsrisiko (RR)) (*Berechnungen QuaSi-Niere 2006*)

6.2 Mortalität

Im Patientenregister der QuaSi-Niere wurden die Diagnosen der Mortalität in den von den Behandlungseinrichtungen gemeldeten Folgedaten für jeden Patienten entsprechend der Kodierungen der EDTA erfasst (vgl. Seite 44). Für die Mortalitätsanalysen wurden die Diagnosen zu drei Mortalitätsgruppen zusammengefasst.

- Gesamtmortalität
- Kardiale Mortalität (ohne vaskuläre Todesursachen)
- Infektionsmortalität

Die Auswahl der zwei Untergruppen erfolgte im Hinblick auf die mit vielen Publikationen belegten „nicht kalzämischen Effekte“ des Vitamin D (vgl. Kapitel 3.2 auf Seite 16). Von der Gesamtzahl der 3.306 Patienten, die im Zeitraum 1997-2001 die Therapie begannen (Inzidenz) und 5 Jahre nachbeobachtet und mit der Cox-Regression analysiert wurden haben 1.281 (39%) überlebt. Die Untergruppe Kardiale Mortalität betrifft 779 Patienten und

Infektionsmortalität 348 Patienten. Die Verteilung des Alters der Patienten in den vier verschiedenen Vitamin D-Kategorien zeigt die Abbildung 6.2. Der Median des Patientenalters ist in allen Kategorien mit 69-70 Jahren fast gleich.

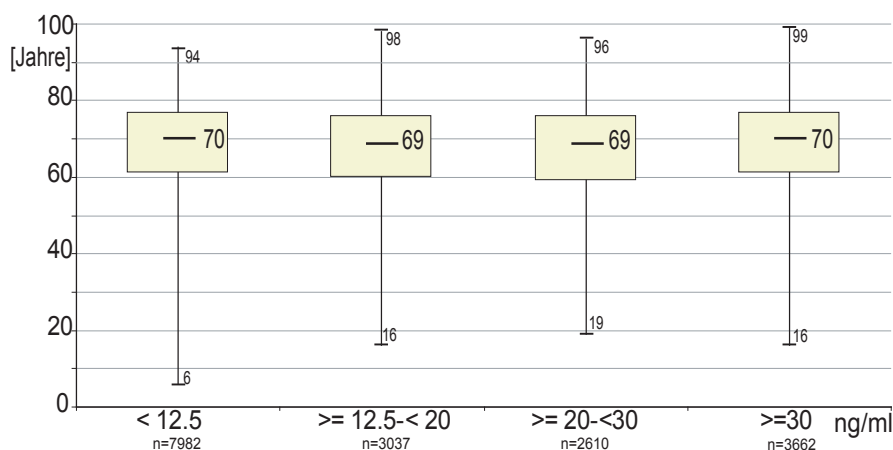


Abbildung 6.2: Mediane des Alters der Patienten nach Vitamin D-Kategorien des letzten gemessenen Wertes. Anzahl der berücksichtigten Vitamin D-Messwerte.

Die Abbildung 6.2 hat als Datengrundlage alle 17.291 Hämodialysepatienten, denen Vitamin D-Werte zugeordnet werden konnten. Die Mediane verdeutlichen das hohe Durchschnittsalter der Hämodialysepatienten in Deutschland. Der Altersmedian stieg von 65 Jahren bei Therapiebeginn auf 73 Jahre in der Gruppe der verstorbenen Patienten an. Der Altersmedian der verstorbenen Patienten betrug 72-73 Jahre. Dieses entspricht einem Überleben von ca. 8 Jahren. Der Altersmedian der überlebenden Patienten betrug 67 Jahre zum Zeitpunkt der letzten bekannten Vitamin D-Messung. Der Unterschied der Altersmediane zwischen dem Zeitpunkt der letzten Vitamin D-Messung und dem Versterben ist maximal 1 Jahr [vgl. Kapitel 4.1.4 auf Seite 31).

6.2.1 Erörterung der Mortalität in den verschiedenen Inzidenzkohorten

Die tabellarischen Ergebnisse der Cox- und Logistischen Regression zur Analyse der Mortalität finden sich in Kapitel 5.3 beginnend auf Seite 54. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass z.B. bei der Gesamtmortalität unabhängig von der gewählten Inzidenzkohorte die Mortalität bei einem Vitamin

D-Mangel <20 ng/ml um den Faktor 1,4 bis 1,90 erhöht ist. Die Abbildungen 5.6 und 5.7 auf Seite 49 verdeutlichen sowohl die beobachteten pleiotropen Effekte des Vitamin D-Mangels im Hinblick auf die renalen Grunderkrankungen, als auch auf die verschiedenen Todesursachen. Bei durch Diabetes verursachter chronischer Niereninsuffizienz betragen die Mediane der Vitamin D-Spiegel nur 11,0 ng/ml für den Typ I und 12,3 ng/ml für den Typ II Diabetes.

Trotz des deutlichen Vitamin D-Mangels mit einem Median von 16,4 ng/ml bei den überlebenden Patienten der Inzidenzkohorten 1995-2001, zeigen die verstorbenen Patienten einen im Mittel um 36% niedrigeren Wert.

6.2.2 Mortalitätsvergleiche (aHR) nach Vitamin D-Gruppen

Abbildung 6.3 vergleicht die Hazard-Ratios (HR) in den tabellarisch auf Seite 56 aufgelisteten Ergebnissen der Cox-Regressionen. Der Median der Inzidenzkohorte 1997-1999 in den Vitamin D-Gruppen wird mit den letzten bekannten Werten der Inzidenzkohorte verglichen. Die jeweilige Hazard-Ratio verändert sich unwesentlich auch unter Berücksichtigung der Beobachtung, dass die Vitamin D-Spiegel im Beobachtungszeitraum von 1995 bis 2006 deutlich gestiegen sind (vgl. Abbildung 5.2 auf Seite 46). Die Inzidenzkohorte 1997 bis 2001 wird, um die Verteilung des Risikos in den einzelnen Kohorten zu zeigen, sowohl in der Kohorte 1997-1999 als auch in der Kohorte 1999 bis 2001 getrennt dargestellt. In allen Untergruppen nimmt das Risiko mit sinkenden Werten des Vitamin D zu.

6.2.3 Explorativer Vergleich durch Logistische Regression der Inzidenzkohorte 1997-2006

Die Ergebnisse der Logistischen Regression der Inzidenzkohorte 1997- 2006 (vgl. Tabelle 5.4 auf Seite 59) entsprechen im Wesentlichen den Ergebnissen der Analysen der verschiedenen Cox-Regressionen und bestätigen die Abhängigkeit des Überlebens der Hämodialysepatienten von den Vitamin D-Spiegeln in den Mortalitätsgruppen.

6.3 Vitamin D-Messwerte

Die vorliegenden Analysen zeigen, dass fast Zweidrittel der im deutschen Register erfassten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 5D (Dialysepflicht) einen Mangel von (25(OH)D) Vitamin D haben (vgl.

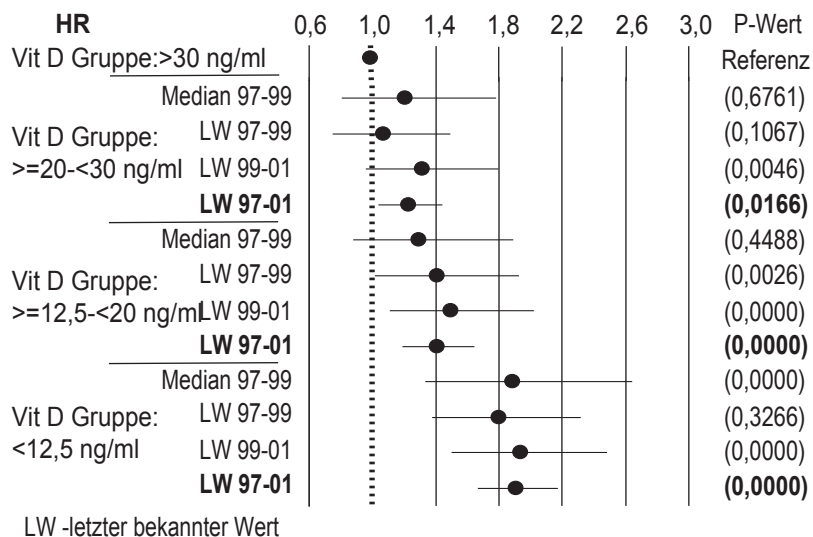


Abbildung 6.3: Vergleiche der Hazard Ratios der verschiedenen Inzidenzko-horten aufgeteilt nach Vitamin D-Gruppen (vgl. Tabelle 5.3 auf Seite 56)

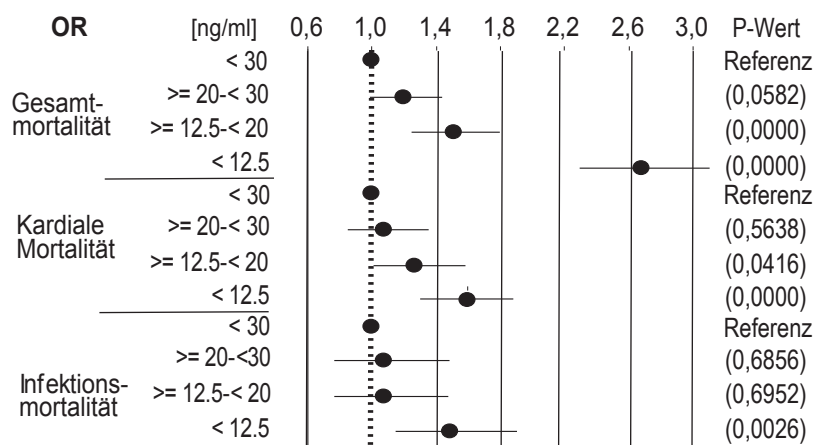


Abbildung 6.4: Vergleiche der Odds Ratios [OR] der Inzidenzkohorte 1997-2006 in den Vitamin D-Gruppen und den Mortalitätsgruppen

Abbildungen 5.2 beginnend auf Seite 46). Fast die Hälfte der verstorbenen Patienten haben einen schweren Mangel des $25(\text{OH})\text{D}_3$ (Calcidiol). Bekannt ist, dass US-Amerikanische niereninsuffiziente Patienten im Vergleich zu der gesunden Bevölkerung ein Vitamin D-Defizit ($25(\text{OH})\text{D}_3$) haben [77, 115]. Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit bestätigen diese Beobachtungen auch für Deutschland und zeigen weiterhin, dass der Mangel an Vitamin D bei weiblichen Dialysepatienten sogar noch stärker ausgeprägt ist [vgl. Abbildung 5.4 auf Seite 47).

6.3.1 Erörterungen zu den Vitamin D-Werten

Ausführlich wird in den KDIGO Leitlinien [25] die Bedeutung ausreichender Vitamin D-Spiegel erläutert ohne jedoch Grenzwerte anzugeben (vgl. Seite 2). Für nierenkranke Patienten empfehlen diese neuen Leitlinien aus dem Jahr 2009 die gleichen Schwellenwerte der Vitamin D-Spiegel ($25(\text{OH})\text{D}$) wie bei der allgemeinen Bevölkerung. Die Analysen aus den Zuordnungen in den verschiedenen Jahren zeigen (vgl. Abbildung 5.3 auf Seite 47), dass der Anteil von 93,1% der Patienten mit niedrigen Vitamin D-Spiegeln <30 ng/ml im Jahr 1995 auf 65,9 % im Jahr 2006 gefallen ist. Durch die Erhebungsmethode dieser Analyse -retrospektive Beobachtung- kann über die Gründe eines sich verbessernden Vitamin D-Status im Beobachtungszeitraum (vgl. Abbildung 5.1 auf Seite 46) nichts ausgesagt werden. Im Labordatensystem gibt es keine Hinweise zur Indikation der Vitamin D-Bestimmung.

Im Kapitel 3.2.2 auf Seite 14 ist dargestellt, welchen Einfluss das Vitamin D auf den Knochenstoffwechsel nimmt und welche anderen pleiotropen Effekte das Vitamin D hat.

6.3.2 Saisonalität

Bedingt durch die unterschiedliche Sonnenhöhe zwischen Winter und den Sommermonaten in den nördlichen Breitengraden (vgl. Kapitel 1.3 auf Seite 5) und damit der in den Wintermonaten stark eingeschränkten UVB-Strahlung, ist die Möglichkeit zur Umwandlung des 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) zum Vitamin D_3 (Cholecalciferol) im Wesentlichen auf die Sommermonate beschränkt (vgl. Abbildung 3.1 auf Seite 11).

Im Kapitel 5.2 auf Seite 50 werden die Messwerte des Vitamin D nach saisonalen Gesichtspunkten dargestellt. Für Männer und Frauen ist der Vitamin D-Median in den Wintermonaten ca. 30% geringer als die Werte in den Sommermonaten (vgl. Abbildung 5.8 auf Seite 51). Die Vitamin D-Werte sind bei Männern in allen Auswertungen deutlich höher. Die Abbildung 5.11 auf Seite 53 zeigt die Mortalität nach Todesursachen und im März die höchste Morta-

lität.

Obwohl die klinische Erfahrung zeigt, dass die schwerkranken und überwiegend alten Dialyspatienten wahrscheinlich nicht sehr viel Sonnenexposition haben, überrascht die erkennbare Saisonalität des Vitamin D-Status.

Abbildung 6.5 auf Seite 68 fasst die gruppierten Todesursachen in den Monaten zusammen und zeigt gegenüber den Sommermonaten Juli-September eine um den Faktor 1,15(Frauen)/1,19(Männer) erhöhte Mortalität in den Wintermonaten Januar bis März. Im direkten Vergleich zu Abbildung 5.8 auf Seite 51 fällt die Gegenläufigkeit der saisonalen Vitamin D-Veränderung zur Mortalität im Jahresverlauf auf.

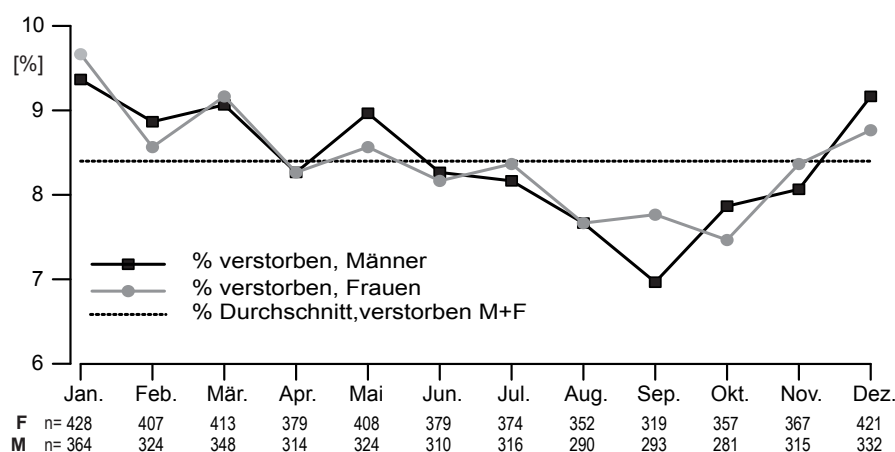


Abbildung 6.5: Mittelwert und monatliche Mortalität der 8,414 verstorbenen Patienten nach Geschlecht (vgl. Abbildung 5.8 auf Seite 51)

6.4 Methoden

6.4.1 Erörterungen zu den Datensätzen

Im Kapitel 4.1.1 auf Seite 28 wurden die Datenquellen für das Zusammenführen von Registerdatensatz und Labordatensatz beschrieben.

Die Registerdaten des deutschen Registers QuaSi-Niere waren seit dem Beginn der Datenerfassung prävalenter und inzidenter Patienten in 1996 wegen verschiedener Auflagen des Datenschutzes organisatorisch getrennt. Identifizierende Datenelemente verblieben beim Datentreuhänder und alle Therapieinformationen und Angaben zum Todeszeitpunkt und den Todesursachen wurden vom Datentreuhänder eindeutig pseudonymisiert und erst danach an

die Geschäftsstelle des Registers geleitet. Die Einrichtungen haben überwiegend die freiwilligen Datenübermittlungen über die Inzidenz eines Patienten, das aktuelle Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie und ein eventuelles Versterben mit bis zu einjähriger Verzögerung an das Register übergeben. Unter Beachtung aller Datenschutzauflagen und mit Genehmigung des Datenschutzbeauftragten wurden die Datensätze Anfang 2007 zusammengeführt und analysiert. Die Verwaltung der Behandlungs- und Todesdaten erfolgte bis Ende des Jahres 2008 mit eindeutigen und vom Datentreuhänder abgeleiteten Pseudonymen in der Geschäftsstelle der QuaSi-Niere. Für vertiefende Plausibilitätsanalysen für die jeweiligen Jahresberichte wurden die pseudonymisierten Daten Mitgliedern der Expertengruppe und dem Vorsitzenden übergeben.

Aus den Registerdaten standen nach dem Zusammenführen der Datenquellen die Inzidenzkohorten von 1995 bis Ende 2006 für Analysen zur Verfügung. Für die Coxregression mit 5-jähriger Nachbeobachtung wurden in der Inzidenzkohorte 1997-2001 die Behandlungsangaben und die Vitamin D-Werte analysiert. Für die Mortalitätsanalysen wurden nur Daten von denjenigen Einrichtungen verwendet, die mehr als einen Patienten pro Jahr neu anmeldeten oder mindestens einen verstorbenen Patienten jährlich mitteilten. Sehr viele vertiefende Plausibilitätsanalysen der Meldungen der Behandlungseinrichtungen zwischen 1996 und 2006 zeigten, dass durch die Einschränkung auf solche „regelmäßigen Melder“ konsistente und plausible Analysen generiert werden konnten. Aus diesen Gründen reduzieren sich die nach Verbindung der Datensätze zwischen den Registerdaten und den Labordaten zugeordneten Patientenzahlen in der Untergruppe der Hämodialysepatienten von 17.991 für die Mortalitätsberechnung in der Inzidenzkohorte 1997-2001 auf 3.306 Patienten, auf 2.457 Patienten in der Inzidenzkohorte 1997-1999, auf 2.497 Patienten in der Inzidenzkohorte 1999-2001 und auf 1.747 Patienten in der Inzidenzkohorte 2000-2001. Für die Logistische Regression können 6.518 Patienten der Inzidenzkohorte 1997-2006 zugeordnet werden.

Aus dem Labordatensystem wurden für den Beobachtungszeitraum 542.036 Datensätze, die Vitamin D (25(OH)D) Werte enthalten extrahiert. Für die im zentralen Register bekannten Patienten konnten 118.394 Vitamin D-Werte einschließlich Folgemessungen im Beobachtungszeitraum von 25.506 Patienten, die mit den Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie (Hämodialyse, Peritonealdialyse, Nierentransplantation) behandelt wurden, zugeordnet werden. Die Tabelle 4.1 auf Seite 29 zeigt die Patientenzahlen in den verschiedenen Behandlungsverfahren. Für die Teilmenge der Hämodialysepatienten in dieser Arbeit wurden 73.919 Vitamin D-Messwerte (Calcidiol) 17.291 Hämodialysepatienten zugeordnet.

6.4.2 Längsschnittbeobachtung

Das deutsche Register zur Qualitätssicherung der Behandlungen für Patienten, die mit Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie (Dialyse und Nierentransplantation) behandelt wurden, war konzipiert für die Beobachtung jedes einzelnen Patienten während des lebenslangen Therapieverlaufs. Das Anonymisierungsverfahren über den Datentreuhänder stellte einerseits die Anonymität der Patienten für epidemiologische Analysen sicher, andererseits wurden in enger Rückkopplung mit den Behandlungseinrichtungen Doppelmeldungen ausgeschlossen. Obwohl die Datenübermittlungen der Behandlungseinrichtungen freiwillig waren, wurden im gesamten Erfassungszeitraum des QuaSi-Niere Registers mehr als 110.000 Patienten mit zugeordneten fast 200.000 Daten über den Behandlungsverlauf (Therapiewechsel, Transplantation, Versterben) pseudonymisiert. Die individuellen Patientenmeldungen wurden im Erfassungszeitraum von 1996 bis 2007 von 88% der ca. 1220 Behandlungseinrichtungen übermittelt. Viele wiederholte Analysen in Zusammenarbeit mit den Dialyseorganisationen zeigten, dass der Registerdatensatz über die Beobachtungsjahre von 1995 bis Ende 2006 hinsichtlich der Alterszusammensetzungen und Altersentwicklungen, dem Geschlechterverhältnis, den regionalen Häufigkeiten, den Diagnosegruppen und den Mortalitätsinformationen auch im Längsschnitt über die epidemiologischen Kenngrößen repräsentativ und konsistent war.

Die nach Zuordnung der Vitamin D-Messwerte gebildete Teilmenge der 17.291 Hämodialysepatienten und für die Mortalitätsanalysen genutzten Inzidenzkohorten waren ebenfalls in allen zuvor genannten Kenngrößen repräsentativ. Die Abbildungen 4.7 auf Seite 41 und Abbildung 4.8 auf Seite 42 zeigen die fast vollständige Überlappung der Kenngrößen.

6.4.3 Letzter beobachteter Messwert

In Kapitel 4.1.4 auf Seite 31 ist vergleichend dargestellt, dass anstelle der Mediane die jeweils letzten bekannten Messwerte des Vitamin D bei der Gruppenbildung für die Mortalitätsanalysen gewählt wurden. Unter der Annahme, dass die auto- und parakrinen Effekte des Vitamin D (vgl. Kapitel 3.2.1 auf Seite 13) durch entsprechende Substitution mit Vitamin D beeinflusst werden, vermeidet diese Beschränkung auf den „letzten bekannten Vitamin D-Wert“ mögliche Verzerrungen bei der Mortalitätsanalyse durch schwankende Vitamin D-Werte.

In der Tabelle 4.4 auf Seite 35 fällt auf, dass der Median des Vitamin D abhängig vom Vitalstatus höher ist, als der letzte beobachtete Messwert. Die Vitamin D-Werte wurden nicht im Zusammenhang mit einer geplan-

ten Studie ermittelt, sondern durch nachträgliche Zuordnung. Die Behandlungsleitlinien für Hämodialysebehandlungen schreiben keinen Zeitpunkt für Messungen des Vitamin D vor (vgl. Kapitel 1.1 auf Seite 2). Das Alter der Patienten bei der Laborbestimmung des Vitamin D konnte durch die Verwendung des letzten Wertes eindeutig bestimmt werden.

6.4.4 Substitution mit Vitamin D

Seit den Veröffentlichungen von Hinzpeter in 2008 [32, 33] ist die Vitamin D-Mangelsituation bei der deutschen Bevölkerung in allen Altersgruppen analysiert und bekannt geworden. Die Epidemiologie des Vitamin D-Mangels ist im Kapitel 1.3 auf Seite 5 ausführlich dargestellt. Die Behandlung des bekannten Vitamin D-Mangels der nierenkranken Patienten wird in den Leitlinien zur Therapie der Knochenstoffwechselstörungen z.B. der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie [11] und den Empfehlungen/Leitlinien der KDIGO-Gruppe aus dem Jahr 2009 [25] ausführlich dargestellt. Im Vergleich zu den DOQI-Leitlinien aus dem Jahr 2003 [19] empfehlen die Deutschen- und die KDIGO-Leitlinien, auch bei dialysepflichtigen Patienten die ausreichende Substitution mit Cholecalciferol und nicht nur mit dem aktiven Metaboliten des Vitamin D-Stoffwechsels $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Calcitriol) oder seinen Analoga.

Studien mit Messungen der Vitamin D-Spiegel ($25(\text{OH})\text{D}$ (Calcidiol) in Abhängigkeit einer Substitution mit Cholecalciferol bei Patienten, die mit den Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie behandelt werden, sind bisher nicht veröffentlicht worden. Tentori stellt im Jahr 2009 [105] die Vitamin D-Werte nicht in Abhängigkeit zu der Dosis der Vitamin D-Substitution dar. Es findet sich kein Hinweis auf eine leitliniengerechte Substitution mit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oder entsprechenden Vitamin D-Analoga. Einzig die DOPPS Studie vergleicht die Vitamin D-Substitution mit aktivem Vitamin D (Calcitriol) oder Vitamin D-Analoga ohne Angabe einer qualitativen oder quantitativen Information zur Substitution oder Mortalität. Die Veröffentlichung zeigt, dass im internationalen Vergleich in Deutschland im Beobachtungszeitraum 1996-2000 54% der Patienten mit Präparaten substituiert wurden, zwischen 2002 und 2004 62% der Patienten und zwischen 2005-2006 64% der Patienten. Vitamin D-Spiegel (Calcidiol, Calcitriol) oder die Behandlungsart (Cholecalciferol, Calcitriol oder Vitamin D Analoga) wurden nicht angegeben.

6.4.5 Fehlermöglichkeiten

Die vorgelegte Arbeit ist eine retrospektive Beobachtungsstudie über einen 12-jährigen Zeitraum.

Die nachfolgenden Kovariaten, die zu Fehlern im Datensatz geführt haben könnten betreffen:

- Therapiewechsel im Beobachtungszeitraum,
- unbekannte Vitamin D-Substitution (Cholecalciferol, Calcitriol),
- unvollständige Verlaufsbeobachtung und fehlender Todeszeitpunkt
- fehlerhafte Mortalitätsdiagnose
- Wohnortwechsel und Arztwechsel und damit keine Nachbeobachtung

Die aufgezählten und möglichen systematischen Fehler wurden bei der Auswahl und Reduktion des Datensatzes berücksichtigt und minimiert.

- Die Patientendaten der QuaSi-Niere wurden sehr aufwendig und im direkten Kontakt des Datentreuhänders mit den Behandlungseinrichtungen gepflegt. Doppelmeldungen von Patienten können durch das Identifizierungs- und Pseudonymisierungsverfahren ausgeschlossen werden. Jährliche Vergleiche über die Zusammensetzung der Geschlechter, des Alters, der Therapieverfahren und der Mortalität mit den Verwaltungsdaten der Dialyseorganisationen in Deutschland zeigten die große Repräsentativität der Registerdaten.
- Systematische Fehler in dem Datensatz sind möglicherweise vorhanden, jedoch sehr klein, weil die Grundgesamtheiten und die Veränderungen während des gesamten Beobachtungszeitraums der ca. 1200 Behandlungseinrichtungen bei einer jährlichen Beteiligung von ca. 90% in den Jahren 1995 bis 2007 genau bekannt ist und die Veränderung jener Teilmenge der mitarbeitenden 90% Behandlungseinrichtungen jährlich nur gering variierte. Nur ca. 4% aller bekannten mehr als 1200 Einrichtungen hat sich im Zeitraum 1995 bis 2007 nicht an den Erhebungen der QuaSi-Niere beteiligt. Die Anzahl der Einrichtungen änderte sich jedes Jahr. Die Registerdaten wurden für die interne Qualitätssicherung jährlich im Vergleich zu den Verwaltungsdaten der Dialyseanbieter und im Vergleich zu den Vorjahren auf Konsistenz und Plausibilität geprüft. Ein „Peer Review“ zur Plausibilität der Daten wurde jährlich durch die in der Gesellschaft QuaSi-Niere vertretenen Repräsentanten der Dialyseanbieter vor der Veröffentlichung der Jahresberichte durchgeführt (vgl: Mitglieder der Expertengruppe auf Seite 4 des Jahresberichtes 2006/2007 [1]).
- Im Labordatensatz wurde hinsichtlich der Messwerte des Vitamin D (25(OH)D₃) die Validität der Messwerte durch die regelmäßige Teil-

nahme des Labors an den Ringversuchen sichergestellt [96, 95]. Nicht eindeutige Messwerte z.B. durch unplausible Messergebnisse oder doppelte Messergebnisse eines Patienten für einen Tag, wurden vor der Zusammenführung der Datenquellen unterdrückt.

- Obwohl nicht bekannt ist, ob und in welcher Menge von den Behandlungseinrichtungen entsprechend einer leitliniengerechten Therapie Vitamin D (Cholecalciferol) oder der aktive Metabolit $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oder entsprechende Vitamin D-Analoga gegeben wurden, zeigen die Ergebnisse und die Gruppierung der Patienten, dass in allen Altersgruppen und unabhängig von den Grunderkrankungen ein deutlicher Vitamin D-Mangel nachgewiesen werden kann (vgl. Kapitel 5 beginnend mit der Seite 45).
- Der zur Analyse der Mortalitätsdaten genutzte Datensatz wurde durch die Bedingung „regelmäßige Melder“ stark reduziert. Um mögliche Fehler bei Therapiewechsel von der Peritonealdialyse zur Hämodialyse oder zur Transplantation auszuschließen oder möglichst gering zu halten, wurden in dieser Analyse nur Daten von Hämodialysepatienten ausgewertet.

Kapitel 7

Zusammenfassung

Nach der Identifikation des Vitamin D₃ (Cholecalciferol) durch Windhaus im Jahr 1928, und der Synthetisierung des aktiven Vitamin D-Metaboliten (1,25(OH)₂D₃, Calcitriol) im Jahr 1971 (vgl. Nomenklatur Seite 26) werden die nicht-kalzämischen pleiotropen Wirkungen des Vitamin D seit ca. 20 Jahren weltweit zunehmend erforscht. Die Effekte bei der Kalzium-Phosphat- und PTH-Regulation [kalzämische Wirkungen] sind vielfach beschrieben und seit Langem verstanden. Die nicht-kalzämischen Wirkungen des Vitamin D-Mangels und deren Einfluss auf die Mortalität einer repräsentativen deutschen Hämodialysepatientengruppe in Bezug zum normalen 25 Vitamin D-Spiegel werden in dieser Arbeit beschrieben.

- Die Annahme (vgl. Kapitel 2 auf Seite 8), dass trotz angenommener leitliniengrechter Substitution mit dem aktiven Vitamin D-Metaboliten Calcitriol (1,25(OH)₂D₃) oder dessen Analoga die Mortalität einer Kohorte von 17.291 Hämodialysepatienten von der Höhe der Vitamin D-Spiegel (Calcidiol, 25(OH)D₃) abhängig ist, muss bestätigt werden. Das Risiko des Versterbens wurde mit der Coxregression (HR) am Beispiel der Inzidenzkohorte 1997-2001 mit 5-jähriger Nachbeobachtungszeit analysiert. Die explorative Begleitauswertung der Inzidenzkohorte 1995-2006 mit dem Logistischen Regressionsmodell [OR] bestätigt die Ergebnisse.
- Die Mehrheit der Patienten (64%) hatte einen Vitamin D-Mangel (25(OH)D 12.5 bis <20 ng/mL) oder einen schweren Mangel (25(OH)D <12.5 ng/ml), wobei fast die Hälfte (46%) einen schweren Mangel hatte.
Der Median der Vitamin D-Spiegel der Hämodialysepatienten stieg im Beobachtungszeitraum von 1995 bis 2006 kontinuierlich von 8,5 ng/ml auf 21,0 ng/ml (fast 150%) an.

- Im Vergleich zum Normalwert des Vitamin D-Spiegels >30 ng/ml für den das Hazard Risiko gleich 1 gesetzt wurde, ist bei einem Vitamin D-Wert von ≤ 20 ng/ml das allgemeine Mortalitätsrisiko [HR] 1,40 fach ((95%CI (1,19-1,76)); $p=0,0000$) deutlich erhöht. Bei einem Vitamin D-Spiegel $<12,5$ mg/ml steigt das Mortalitätsrisiko auf [HR] 1,90 ((95%CI (1,67-2,17)); $p=0,0000$). Die Ergebnisse der Coxregression sind in der Tabelle 5.3 auf Seite 56 und in der Abbildung 6.3 auf Seite 66 detailliert dargestellt.
- Die Analyseergebnisse zeigen eine deutliche Saisonalität der Vitamin D-Spiegel bei Dialysebeginn der Patienten (Inzidenz) und zur Mortalität (vgl. Kapitel 5.2 beginnend auf Seite 50). Bemerkenswert ist, dass die multimorbiden und überwiegend alten Dialysepatienten eine deutliche saisonale Schwankung des Vitamin D-Status im Jahresverlauf zeigen.
- Der endemische Vitamin D-Mangel in der deutschen Bevölkerung wurde 2008 in einer Publikation des Robert-Koch-Instituts (RKI)[32] dargestellt. Auf der Grundlage der im Beobachtungszeitraum 1997-2006 analysierten Vitamin D-Spiegel der deutschen Bevölkerung im Labor datensatz und der Hämodialysepatienten (vgl. 4.1 auf Seite 28) konnten die Beobachtungen des RKI mit dem in dieser Arbeit benutzten Datensatz bestätigt werden.
- Eine allgemeine Vitamin D-Substituion der Bevölkerung und insbesondere von chronisch Kranken wird empfohlen [9]. Die derzeitigen Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Ernährung aus 2008 entsprechen nicht den international anerkannten Erkenntnissen, Überlegungen und Veröffentlichungen für eine ausreichende und die Gesundheit fördernde Versorgung mit Vitamin D [9].
- Die Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit von Leitlinien und bei Empfehlungen (vgl. Kapitel 1.1 auf Seite 2), die ausreichende Vitamin D-Spiegel in allen Stadien der Nierenerkrankung so wie bei der gesunden Bevölkerung empfehlen.

Danksagung

Herr Prof. Dr. med. U. Frei hatte aus den Vorbereitungen der Expertengruppensitzungen der QuaSi-Niere die anonymen Rohdaten und stellte mir diese zur Verfügung. Er überließ mir das Dissertationsthema, unterstützte meinen Vorschlag und wurde mein Doktorvater.

Allen im Folgenden genannten Personen danke ich ebenfalls sehr herzlich.

- Herr Dr. med. R. Krause und Herr H.J. Roth berieten und unterstützten mich im Verständnis der Vitamin D-Problematik und bei der Gliederung des Themas.
- Herr Dr. ing. G. Edenharter (edenharter-research), mit dem ich schon seit 1995 beim Aufbau der QuaSi-Niere zusammenarbeitete hat mich sehr zugewandt bei den Datenselektionen und den statistischen Interpretationen beraten.
- In intensiver Zusammenarbeit mit dem Vertreter des Landesbeauftragten für Datenschutz in Berlin Herrn Dr. R. Metschke und dem Datentreuhänder Herrn RA. U. Keiper gelang mir die Zusammenführung der Dateien zum Ende des Jahres 2006.
- Frau K. Haas und Herr N. Werner berieten mich als ehemalige Mitarbeiter der QuaSi-Niere gGmbH zu den Datenstrukturen der sehr umfangreichen Datenbanken des ehemaligen deutschen Registers für die Belange der chronischen Nierenersatztherapie.
- Ich danke ausdrücklich allen deutschen Nephrologen und ihren Mitarbeitern, die so zahlreich, vollständig und über die Jahre konstant Informationen über die Behandlung der niereninsuffizienten Patienten an das von mir mitaufgebaute Register QuaSi-Niere gemeldet haben und damit auch diese Arbeit ermöglicht haben.

Ich danke meiner Familie - Frau Susanne Halstenberg, Hanna-Marie Halstenberg und Claudio Halstenberg, die mir Freiräume gaben, diese meine Dissertation zu schreiben und mich motivierten.

Literaturverzeichnis

- [1] FREI, Ulrich (Hrsg.) ; SCHOBER-HALSTENBERG, Hans-Juergen (Hrsg.) ; QuaSi-Niere gGmbH (Veranst.): Nierenersatztherapie in Deutschland 2006/2007. 2006/2007
- [2] ARGILES, Angel ; LORHO, Ronan ; SERVEL, Marie-Francoise ; COURRET, Isabelle ; CHONG, Guillaume ; MOURAD, Georges: Blood pressure is correlated with vitamin d(3) serum levels in dialysis patients. In: Blood Purif 20 (2002), Nr. 4, S. 370–375
- [3] BANDEIRA, Francisco ; GRIZ, Luiz ; DREYER, Patricia ; EUFRAZINO, Catia ; BANDEIRA, Cristina ; FREESE, Eduardo: Vitamin D deficiency: A global perspective. In: Arq Bras Endocrinol Metabol 50 (2006), Aug, Nr. 4, S. 640–646
- [4] BISCHOFF-FERRARI, Heike A. ; GIOVANNUCCI, Edward ; WILLETT, Walter C. ; DIETRICH, Thomas ; DAWSON-HUGHES, Bess: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. In: Am J Clin Nutr 84 (2006), Jul, Nr. 1, S. 18–28
- [5] BLAYNEY, Margaret J. ; TENTORI, Francesca: Trends and consequences of mineral bone disorder in haemodialysis patients: lessons from The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (dopps). In: J Ren Care 35 Suppl 1 (2009), Mar, 7–13. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-6686.2009.00048.x>. – DOI 10.1111/j.1755-6686.2009.00048.x
- [6] BROE, Kerry E. ; CHEN, Tai C. ; WEINBERG, Janice ; BISCHOFF-FERRARI, Heike A. ; HOLICK, Michael F. ; KIEL, Douglas P.: A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. In: J Am Geriatr Soc 55 (2007), Feb, Nr. 2, 234–239. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x>. – DOI 10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x

- [7] CALVO, Mona S. ; WHITING, Susan J. ; BARTON, Curtis N.: Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. In: Am J Clin Nutr 80 (2004), Dec, Nr. 6 Suppl, S. 1710S–1716S
- [8] CALVO, Mona S. ; WHITING, Susan J. ; BARTON, Curtis N.: Vitamin D intake: a global perspective of current status. In: J Nutr 135 (2005), Feb, Nr. 2, S. 310–316
- [9] CANNELL, John J. ; HOLLIS, Bruce W.: Use of vitamin D in clinical practice. In: Altern Med Rev 13 (2008), Mar, Nr. 1, S. 6–20
- [10] CHANDRA, Prakash ; BINONGO, Jose Nilo G. ; ZIEGLER, Thomas R. ; SCHLANGER, Lynn E. ; WANG, Wenli ; SOMEREN, James T. ; TANGPRICHA, Vin: Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. In: Endocr Pract 14 (2008), Nr. 1, S. 10–17
- [11] DAKN: Dialysestandard 2006. (2006)
- [12] DAWSON-HUGHES, Bess ; HEANEY, Robert P. ; HOLICK, Michael F. ; LIPS, Paul ; MEUNIER, Pierre J. ; VIETH, Reinhold: Estimates of optimal vitamin D status. In: Osteoporos Int 16 (2005), Jul, Nr. 7, 713–716. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-005-1867-7>. – DOI 10.1007/s00198-005-1867-7
- [13] DIAGNOSTICS, Nichols I.: Nichols Advantage 25-HYDROXYVITAMIN D(25-OH-D). San Clemente, CA 92673 USA: Nichols Institute Diagnostics
- [14] DOBNIG, Harald ; PILZ, Stefan ; SCHARNAGL, Hubert ; RENNER, Wilfried ; SEELHORST, Ursula ; WELLNITZ, Britta ; KINKELDEI, Juergen ; BOEHM, Bernhard O. ; WEIHRAUCH, Gisela ; MAERZ, Winfried: Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. In: Arch Intern Med 168 (2008), Jun, Nr. 12, 1340–1349. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.12.1340>. – DOI 10.1001/archinte.168.12.1340
- [15] DUSSO, Adriana S.: Vitamin D receptor: mechanisms for vitamin D resistance in renal failure. In: Kidney Int Suppl (2003), Jun, Nr. 85, S. S6–S9
- [16] DUSSO, Adriana S. ; BROWN, Alex J. ; SLATOPOLSKY, Eduardo: Vitamin D. In: Am J Physiol Renal Physiol 289 (2005), Jul, Nr. 1,

- F8-28. <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004>. – DOI 10.1152/ajprenal.00336.2004
- [17] EDTA: EDTA-ERA and WHO diagnostic codes. In: Nephrol Dial Transplant 6 (1991), Nr. 7, S. 524–525
- [18] EU, European Commission Directorate C.: Opinion of the Scientific Committee on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D. electronic, December 2002
- [19] FOUNDATION, National K.: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. In: Am J Kidney Dis 42 (2003), Oct, Nr. 4 Suppl 3, S. S1–201
- [20] G, Kleinbaum D. ; HEIDELBERG, New York B. (Hrsg.): Logistic regression: a self-learning text. Springer Verlag, 1994
- [21] G, Kleinbaum D.: Survival analysis: a self-learning text. Springer Verlag, 1995
- [22] GARLAND, Cedric F. ; GORHAM, Edward D. ; MOHR, Sharif B. ; GRANT, William B. ; GIOVANNUCCI, Edward L. ; LIPKIN, Martin ; NEWMARK, Harold ; HOLICK, Michael F. ; GARLAND, Frank C.: Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. In: J Steroid Biochem Mol Biol 103 (2007), Mar, Nr. 3-5, 708–711. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.007>. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2006.12.007
- [23] GINDE, Adit A. ; LIU, Mark C. ; CAMARGO, Carlos A.: Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. In: Arch Intern Med 169 (2009), Mar, Nr. 6, 626–632. <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2008.604>. – DOI 10.1001/archinternmed.2008.604
- [24] GLERUP, H. ; MIKKELSEN, K. ; POULSEN, L. ; HASS, E. ; OVERBECK, S. ; ANDERSEN, H. ; CHARLES, P. ; ERIKSEN, E. F.: Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. In: Calcif Tissue Int 66 (2000), Jun, Nr. 6, S. 419–424
- [25] GROUP, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD W.: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). In: Kidney Int Suppl (2009), Aug,

- Nr. 113, S1–130. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.188>. – DOI 10.1038/ki.2009.188
- [26] HAGENAU, T. ; VEST, R. ; GISSEL, T. N. ; POULSEN, C. S. ; ERLANDSEN, M. ; MOSEKILDE, L. ; VESTERGAARD, P.: Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. In: Osteoporos Int 20 (2009), Jan, Nr. 1, 133–140. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-008-0626-y>. – DOI 10.1007/s00198-008-0626-y
- [27] HATHCOCK, John N. ; SHAO, Andrew ; VIETH, Reinhold ; HEANEY, Robert: Risk assessment for vitamin D. In: Am J Clin Nutr 85 (2007), Jan, Nr. 1, S. 6–18
- [28] HEANEY, Robert P.: The case for improving vitamin D status. In: J Steroid Biochem Mol Biol 103 (2007), Mar, Nr. 3-5, 635–641. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.006>. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2006.12.006
- [29] HEANEY, Robert P.: Vitamin D: criteria for safety and efficacy. In: Nutr Rev 66 (2008), Oct, Nr. 10 Suppl 2, S178–S181. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00102.x>. – DOI 10.1111/j.1753-4887.2008.00102.x
- [30] HEWISON, Martin ; BURKE, Fiona ; EVANS, Katie N. ; LAMMAS, David A. ; SANSOM, David M. ; LIU, Philip ; MODLIN, Robert L. ; ADAMS, John S.: Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. In: J Steroid Biochem Mol Biol 103 (2007), Mar, Nr. 3-5, 316–321. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.078>. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2006.12.078
- [31] HEWISON, Martin ; ZEHNDER, Daniel ; CHAKRAVERTY, Ronjon ; ADAMS, John S.: Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. In: Mol Cell Endocrinol 215 (2004), Feb, Nr. 1-2, 31–38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2003.11.017>. – DOI 10.1016/j.mce.2003.11.017
- [32] HINTZPETER, B. ; MENSINK, G. B M. ; THIERFELDER, W. ; MUELLER, M. J. ; SCHEIDT-NAVE, C.: Vitamin D status and health correlates among German adults. In: Eur J Clin Nutr 62 (2008), Sep, Nr. 9, 1079–1089. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602825>. – DOI 10.1038/sj.ejcn.1602825

- [33] HINTZPETER, Birte ; SCHEIDT-NAVE, Christa ; MUELLER, Manfred J. ; SCHENK, Liane ; MENSINK, Gert B M.: Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. In: J Nutr 138 (2008), Aug, Nr. 8, S. 1482–1490
- [34] HOLICK: Schuetzendes Sonnenlicht. Michael F. Holick, 2005
- [35] HOLICK, M. F.: Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. In: Am J Clin Nutr 61 (1995), Mar, Nr. 3 Suppl, S. 638S–645S
- [36] HOLICK, M. F.: Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and clinical applications. In: Bone 17 (1995), Aug, Nr. 2 Suppl, S. 107S–111S
- [37] HOLICK, M. F. ; DELUCA, H. F.: A new chromatographic system for vitamin D₃ and its metabolites: resolution of a new vitamin D₃ metabolite. In: J Lipid Res 12 (1971), Jul, Nr. 4, S. 460–465
- [38] HOLICK, M. F. ; SCHNOES, H. K. ; DELUCA, H. F.: Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D₃ metabolically active in the intestine. In: Proc Natl Acad Sci U S A 68 (1971), Apr, Nr. 4, S. 803–804
- [39] HOLICK, M. F. ; SCHNOES, H. K. ; DELUCA, H. F. ; SUDA, T. ; COUSINS, R. J.: Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. In: Biochemistry 10 (1971), Jul, Nr. 14, S. 2799–2804
- [40] HOLICK, Michael F.: Evolution and function of vitamin D. In: Recent Results Cancer Res 164 (2003), S. 3–28
- [41] HOLICK, Michael F.: Vitamin D: A millenium perspective. In: J Cell Biochem 88 (2003), Feb, Nr. 2, 296–307. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.10338>. – DOI 10.1002/jcb.10338
- [42] HOLICK, Michael F.: Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. In: J Clin Invest 116 (2006), Aug, Nr. 8, 2062–2072. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI29449>. – DOI 10.1172/JCI29449
- [43] HOLICK, Michael F.: Vitamin D deficiency. In: N Engl J Med 357 (2007), Jul, Nr. 3, 266–281. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra070553>. – DOI 10.1056/NEJMra070553

- [44] HOLICK, Michael F.: Vitamin D: a D-Lightful health perspective. In: Nutr Rev 66 (2008), Oct, Nr. 10 Suppl 2, S182–S194. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00104.x>. – DOI 10.1111/j.1753-4887.2008.00104.x
- [45] HOLICK, Michael F.: Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. In: Ann Epidemiol 19 (2009), Feb, Nr. 2, 73–78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>. – DOI 10.1016/j.annepidem.2007.12.001
- [46] HOLICK, Michael F. ; CHEN, Tai C.: Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. In: Am J Clin Nutr 87 (2008), Apr, Nr. 4, S. 1080S–1086S
- [47] HOLLIS, Bruce W.: Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. In: J Nutr 135 (2005), Feb, Nr. 2, S. 317–322
- [48] HOLLIS, Bruce W. ; HORST, Ronald L.: The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: where we are and where we are going. In: J Steroid Biochem Mol Biol 103 (2007), Mar, Nr. 3-5, 473–476. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.11.004>. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2006.11.004
- [49] HOLLIS, Bruce W. ; WAGNER, Carol L.: Normal serum vitamin D levels. In: N Engl J Med 352 (2005), Feb, Nr. 5, 515–6; author reply 515-6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200502033520521>. – DOI 10.1056/NEJM200502033520521
- [50] INC, DiaSorin: LIAISON 25-OH-Vitamin D-Assay (310900). 1951 Northwetsren Ave-Stillwater, MN 55082-USA: DiaSorin Inc
- [51] JONES, Glenville: Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1alpha-hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3). In: Semin Dial 20 (2007), Nr. 4, 316–324. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2007.00302.x>. – DOI 10.1111/j.1525-139X.2007.00302.x
- [52] JONES, Glenville: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. In: Am J Clin Nutr 88 (2008), Aug, Nr. 2, S. 582S–586S

- [53] KILKKINEN, Annamari ; KNEKT, Paul ; ARO, Antti ; RISSANEN, Harri ; MARNIEMI, Jukka ; HELIEVAARA, Markku ; IMPIVAARA, Olli ; REUNANEN, Antti: Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. In: Am J Epidemiol 170 (2009), Oct, Nr. 8, 1032–1039. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwp227>. – DOI 10.1093/aje/kwp227
- [54] KIMBALL, Samantha ; VIETH, Reinhold: Self-prescribed high-dose vitamin D3: effects on biochemical parameters in two men. In: Ann Clin Biochem 45 (2008), Jan, Nr. Pt 1, 106–110. <http://dx.doi.org/10.1258/acb.2007.007074>. – DOI 10.1258/acb.2007.007074
- [55] KLAUS, G.: Renoprotection with vitamin D: specific for diabetic nephropathy? In: Kidney Int 73 (2008), Jan, Nr. 2, 141–143. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002693>. – DOI 10.1038/sj.ki.5002693
- [56] KOUTKIA, P. ; CHEN, T. C. ; HOLICK, M. F.: Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. In: N Engl J Med 345 (2001), Jul, Nr. 1, S. 66–67
- [57] KOVESDY, C. P. ; KALANTAR-ZADEH, K.: Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. In: Kidney Int 73 (2008), Jun, Nr. 12, 1355–1363. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.35>. – DOI 10.1038/ki.2008.35
- [58] KOVESDY, Csaba P. ; AHMADZADEH, Shahram ; ANDERSON, John E. ; KALANTAR-ZADEH, Kamyar: Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. In: Arch Intern Med 168 (2008), Feb, Nr. 4, 397–403. <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2007.110>. – DOI 10.1001/archinternmed.2007.110
- [59] KUCHUK, Natalia O. ; SCHOOR, Natasja M. ; PLUIJM, Saskia M. ; CHINES, Arkadi ; LIPS, Paul: Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. In: J Bone Miner Res 24 (2009), Apr, Nr. 4, 693–701. <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.081209>. – DOI 10.1359/jbmr.081209
- [60] KUMAR, R.: Vitamin D metabolism and mechanisms of calcium transport. In: J Am Soc Nephrol 1 (1990), Jul, Nr. 1, S. 30–42
- [61] LAMBERG-ALLARDT, Christel: Vitamin D in foods and as supplements. In: Prog Biophys Mol Biol 92 (2006), Sep, Nr. 1, 33–38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.017>. – DOI 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.017

- [62] LAPPE, Joan M. ; TRAVERS-GUSTAFSON, Dianne ; DAVIES, K. M. ; RECKER, Robert R. ; HEANEY, Robert P.: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. In: Am J Clin Nutr 85 (2007), Jun, Nr. 6, S. 1586–1591
- [63] LEHMANN, Bodo: Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin—facts, contradictions and hypotheses. In: Exp Dermatol 18 (2009), Feb, Nr. 2, 97–108. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00810.x> – DOI 10.1111/j.1600-0625.2008.00810.x
- [64] LEVIN, Adeera ; LI, Yan C.: Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? In: Kidney Int 68 (2005), Nov, Nr. 5, 1973–1981. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00651.x> – DOI 10.1111/j.1523-1755.2005.00651.x
- [65] LI, Yan C.: Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. In: J Cell Biochem 88 (2003), Feb, Nr. 2, 327–331. <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.10343> – DOI 10.1002/jcb.10343
- [66] LI, Yan C. ; KONG, Juan ; WEI, Minjie ; CHEN, Zhou-Feng ; LIU, Shu Q. ; CAO, Li-Ping: 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. In: J Clin Invest 110 (2002), Jul, Nr. 2, 229–238. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI15219> – DOI 10.1172/JCI15219
- [67] LI, Yan C. ; QIAO, Guilin ; USKOKOVIC, Milan ; XIANG, Wei ; ZHENG, Wei ; KONG, Juan: Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. In: J Steroid Biochem Mol Biol 89-90 (2004), May, Nr. 1-5, 387–392. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.004> – DOI 10.1016/j.jsbmb.2004.03.004
- [68] LIPS, P.: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. In: Endocr Rev 22 (2001), Aug, Nr. 4, S. 477–501
- [69] LIPS, P.: Vitamin D physiology. In: Prog Biophys Mol Biol 92 (2006), Sep, Nr. 1, 4–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016> – DOI 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016
- [70] LIPS, P.: Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. In: J Steroid Biochem Mol Biol 103 (2007), Mar, Nr. 3-5, 620–625. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.076> – DOI 10.1016/j.jsbmb.2006.12.076

- [71] LIPS, P. ; CHAPUY, M. C. ; DAWSON-HUGHES, B. ; POLS, H. A. ; HOLICK, M. F.: An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. In: Osteoporos Int 9 (1999), Nr. 5, S. 394–397
- [72] LIPS, Paul: Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? In: J Steroid Biochem Mol Biol 89-90 (2004), May, Nr. 1-5, 611–614. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.040>. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2004.03.040
- [73] LIU, N. ; KAPLAN, A. T. ; LOW, J. ; NGUYEN, L. ; LIU, G. Y. ; EQUILS, O. ; HEWISON, M.: Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. In: Biol Reprod 80 (2009), Mar, Nr. 3, 398–406. <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.108.073577>. – DOI 10.1095/biolreprod.108.073577
- [74] LIU, Philip T. ; STENGER, Steffen ; LI, Huiying ; WENZEL, Linda ; TAN, Belinda H. ; KRUTZIK, Stephan R. ; OCHOA, Maria T. ; SCHAUBER, Juergen ; WU, Kent ; MEINKEN, Christoph ; KAMEN, Diane L. ; WAGNER, Manfred ; BALS, Robert ; STEINMEYER, Andreas ; ZUEGEL, Ulrich ; GALLO, Richard L. ; EISENBERG, David ; HEWISON, Martin ; HOLLIS, Bruce W. ; ADAMS, John S. ; BLOOM, Barry R. ; MODLIN, Robert L.: Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. In: Science 311 (2006), Mar, Nr. 5768, 1770–1773. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1123933>. – DOI 10.1126/science.1123933
- [75] MACLAUGHLIN, J. ; HOLICK, M. F.: Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. In: J Clin Invest 76 (1985), Oct, Nr. 4, 1536–1538. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI112134>. – DOI 10.1172/JCI112134
- [76] MALLOY, Peter J. ; XU, Rong ; PENG, Lihong ; PELEG, Sara ; AL-ASHWAL, Abdullah ; FELDMAN, David: Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D resistant rickets due to a mutation causing multiple defects in vitamin D receptor function. In: Endocrinology 145 (2004), Nov, Nr. 11, 5106–5114. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2004-0080>. – DOI 10.1210/en.2004-0080
- [77] MEHROTRA, Rajnish ; KERMAH, Dulcie A. ; SALUSKY, Isidro B. ; WOLF, Myles S. ; THADHANI, Ravi I. ; CHIU, Yi-Wen ; MARTINS, David ; ADLER, Sharon G. ; NORRIS, Keith C.: Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. In: Kidney Int

- 76 (2009), Nov, Nr. 9, 977–983. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.288>. – DOI 10.1038/ki.2009.288
- [78] MELAMED, Michal L. ; MICHOS, Erin D. ; POST, Wendy ; ASTOR, Brad: 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. In: Arch Intern Med 168 (2008), Aug, Nr. 15, 1629–1637. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.15.1629>. – DOI 10.1001/archinte.168.15.1629
- [79] MICHOS, Erin D. ; MELAMED, Michal L.: Vitamin D and cardiovascular disease risk. In: Curr Opin Clin Nutr Metab Care 11 (2008), Jan, Nr. 1, 7–12. <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e3282f2f4dd>. – DOI 10.1097/MCO.0b013e3282f2f4dd
- [80] MOCANU, Veronica ; STITT, Paul A. ; COSTAN, Anca R. ; VORONIUC, Otilia ; ZBRANCA, Eusebie ; LUCA, Veronica ; VIETH, Reinhold: Long-term effects of giving nursing home residents bread fortified with 125 microg (5000 IU) vitamin D(3) per daily serving. In: Am J Clin Nutr 89 (2009), Apr, Nr. 4, 1132–1137. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.26890>. – DOI 10.3945/ajcn.2008.26890
- [81] MOE, S. ; DRUEKE, T. ; CUNNINGHAM, J. ; GOODMAN, W. ; MARTIN, K. ; OLGAARD, K. ; OTT, S. ; SPRAGUE, S. ; LAMEIRE, N. ; EKNOYAN, G. ; (KDIGO), Kidney Disease: Improving Global O.: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). In: Kidney Int 69 (2006), Jun, Nr. 11, S. 1945–1953
- [82] NAGPAL, Sunil ; NA, Songqing ; RATHNACHALAM, Radhakrishnan: Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. In: Endocr Rev 26 (2005), Aug, Nr. 5, 662–687. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2004-0002>. – DOI 10.1210/er.2004-0002
- [83] O'DONNELL, Siobhan ; CRANNEY, Ann ; HORSLEY, Tanya ; WEILER, Hope A. ; ATKINSON, Stephanie A. ; HANLEY, David A. ; OOI, Daylily S. ; WARD, Leanne ; BARROWMAN, Nick ; FANG, Manchun ; SAMPSON, Margaret ; TSERTSVADZE, Alexander ; YAZDI, Fatemeh: Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. In: Am J Clin Nutr 88 (2008), Dec, Nr. 6, 1528–1534. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.26415>. – DOI 10.3945/ajcn.2008.26415

- [84] OVESEN, Lars ; ANDERSEN, Rikke ; JAKOBSEN, Jette: Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. In: Proc Nutr Soc 62 (2003), Nov, Nr. 4, 813–821. <http://dx.doi.org/10.1079/PNS2003297>. – DOI 10.1079/PNS2003297
- [85] PEPPER, Kara J. ; JUDD, Suzanne E. ; NANES, Mark S. ; TANGPRICHA, Vin: Evaluation of vitamin D repletion regimens to correct vitamin D status in adults. In: Endocr Pract 15 (2009), Nr. 2, S. 95–103
- [86] PETERLIK, M. ; CROSS, H. S.: Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. In: Eur J Clin Invest 35 (2005), May, Nr. 5, 290–304. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2005.01487.x>. – DOI 10.1111/j.1365-2362.2005.01487.x
- [87] PILZ, Stefan ; TOMASCHITZ, Andreas ; RITZ, Eberhard ; PIEBER, Thomas R. ; MEDSCAPE: Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. In: Nat Rev Cardiol 6 (2009), Oct, Nr. 10, S. 621–630
- [88] QIAO, Guilin ; KONG, Juan ; USKOKOVIC, Milan ; LI, Yan C.: Analogs of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) as novel inhibitors of renin biosynthesis. In: J Steroid Biochem Mol Biol 96 (2005), Jun, Nr. 1, 59–66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.02.008>. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2005.02.008
- [89] RAITEN, Daniel J. ; PICCIANO, Mary F.: Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. In: Am J Clin Nutr 80 (2004), Dec, Nr. 6 Suppl, S. 1673S–1677S
- [90] RAJAKUMAR, Kumaravel: Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. In: Pediatrics 112 (2003), Aug, Nr. 2, S. e132–e135
- [91] REGIDOR, Deborah L. ; KOVESDY, Csaba P. ; MEHROTRA, Rajnish ; RAMBOD, Mehdi ; JING, Jennie ; MCALLISTER, Charles J. ; WYCK, David V. ; KOPPLE, Joel D. ; KALANTAR-ZADEH, Kamyar: Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. In: J Am Soc Nephrol 19 (2008), Nov, Nr. 11, 2193–2203. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008010014>. – DOI 10.1681/ASN.2008010014
- [92] RESNICK, L. M.: Calcitropic hormones in salt-sensitive essential hypertension: 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hypertensive factor. In: J Hypertens Suppl 12 (1994), Jan, Nr. 1, S. S3–S9

- [93] RESNICK, L. M. ; MUELLER, F. B. ; LARAGH, J. H.: Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. In: Ann Intern Med 105 (1986), Nov, Nr. 5, S. 649–654
- [94] ROBSAHM, Trude E. ; TRETTLI, Steinar ; DAHLBACK, Arne ; MOAN, Johan: Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). In: Cancer Causes Control 15 (2004), Mar, Nr. 2, 149–158. <http://dx.doi.org/10.1023/B:CACO.0000019494.34403.09>. – DOI 10.1023/B:CACO.0000019494.34403.09
- [95] ROTH, H. J. ; ZAHN, I. ; ALKIER, R. ; SCHMIDT, H.: Validation of the first automated chemiluminescence protein-binding assay for the detection of 25-hydroxycalciferol. In: Clin Lab 47 (2001), Nr. 7-8, S. 357–365
- [96] ROTH, Heinz J. ; SCHMIDT-GAYK, Heinrich ; WEBER, Holger ; NIEDERAU, Christoph: Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. In: Ann Clin Biochem 45 (2008), Mar, Nr. Pt 2, 153–159. <http://dx.doi.org/10.1258/acb.2007.007091>. – DOI 10.1258/acb.2007.007091
- [97] SCHMIDT-GAYK, Heinrich ; THOMAS, Lothar (Hrsg.): Labor und Diagnose. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt, 2000
- [98] SHOBEN, Abigail B. ; RUDSER, Kyle D. ; BOER, Ian H. ; YOUNG, Bessie ; KESTENBAUM, Bryan: Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. In: J Am Soc Nephrol 19 (2008), Aug, Nr. 8, 1613–1619. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007111164>. – DOI 10.1681/ASN.2007111164
- [99] SHROFF, Rukshana ; EGERTON, Martyn ; BRIDEL, Michala ; SHAH, Vanita ; DONALD, Ann E. ; COLE, Tim J. ; HIORNS, Melanie P. ; DEANFIELD, John E. ; REES, Lesley: A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. In: J Am Soc Nephrol 19 (2008), Jun, Nr. 6, 1239–1246. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007090993>. – DOI 10.1681/ASN.2007090993
- [100] SLATOPOLSKY, E. ; BROWN, A. ; DUSSO, A.: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. In: Kidney Int Suppl 73 (1999), Dec, S. S14–S19

- [101] SUDA, T. ; DELUCA, H. F. ; SCHNOES, H. ; BLUNT, J. W.: 25-hydroxyergocalciferol: a biologically active metabolite of vitamin D2. In: Biochem Biophys Res Commun 35 (1969), Apr, Nr. 2, S. 182–185
- [102] SUDA, T. ; DELUCA, H. F. ; SCHNOES, H. K. ; BLUNT, J. W.: The isolation and identification of 25-hydroxyergocalciferol. In: Biochemistry 8 (1969), Sep, Nr. 9, S. 3515–3520
- [103] TENG, Ming ; WOLF, Myles ; OFSTHUN, M. N. ; LAZARUS, J. M. ; HERNAN, Miguel A. ; CAMARGO, Carlos A. ; THADHANI, Ravi: Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. In: J Am Soc Nephrol 16 (2005), Apr, Nr. 4, 1115–1125. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004070573>. – DOI 10.1681/ASN.2004070573
- [104] TENTORI, F. ; HUNT, W. C. ; STIDLEY, C. A. ; ROHRSCHEIB, M. R. ; BEDRICK, E. J. ; MEYER, K. B. ; JOHNSON, H. K. ; ZAGER, P. G. ; DIALYSIS CLINIC INC, Medical D.: Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. In: Kidney Int 70 (2006), Nov, Nr. 10, S. 1858–1865
- [105] TENTORI, Francesca ; ALBERT, Justin M. ; YOUNG, Eric W. ; BLAYNEY, Margaret J. ; ROBINSON, Bruce M. ; PISONI, Ronald L. ; AKIBA, Takashi ; GREENWOOD, Roger N. ; KIMATA, Naoki ; LEVIN, Nathan W. ; PIERA, Luis M. ; SARAN, Rajiv ; WOLFE, Robert A. ; PORT, Friedrich K.: The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. In: Nephrol Dial Transplant 24 (2009), Mar, Nr. 3, 963–972. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn592>. – DOI 10.1093/ndt/gfn592
- [106] TORREGROSA, Cannata: SEN Guidelines Recommendations of the Spanish society of nephrology for managing bone mineral metabolic alterations in chronic renal disease patients. In: Nefrologia 28 (2008), S. Supplement
- [107] TRANG, H. M. ; COLE, D. E. ; RUBIN, L. A. ; PIERRATOS, A. ; SIU, S. ; VIETH, R.: Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. In: Am J Clin Nutr 68 (1998), Oct, Nr. 4, S. 854–858
- [108] VIETH, R.: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. In: Am J Clin Nutr 69 (1999), May, Nr. 5, S. 842–856

- [109] VIETH, Reinhold: What is the optimal vitamin D status for health? In: Prog Biophys Mol Biol 92 (2006), Sep, Nr. 1, 26–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.003>. – DOI 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.003
- [110] WANG, Angela Yee-Moon ; LAM, Christopher Wai-Kei ; SANDERSON, John E. ; WANG, Mei ; CHAN, Iris Hiu-Shuen ; LUI, Siu-Fai ; SEA, Mandy Man-Mei ; WOO, Jean: Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. In: Am J Clin Nutr 87 (2008), Jun, Nr. 6, S. 1631–1638
- [111] WANG, Thomas J. ; PENCINA, Michael J. ; BOOTH, Sarah L. ; JACQUES, Paul F. ; INGELSSON, Erik ; LANIER, Katherine ; BENJAMIN, Emelia J. ; D'AGOSTINO, Ralph B. ; WOLF, Myles ; VASAN, Ramachandran S.: Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. In: Circulation 117 (2008), Jan, Nr. 4, 503–511. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127>. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
- [112] WATSON, K. E. ; ABROLAT, M. L. ; MALONE, L. L. ; HOEG, J. M. ; DOHERTY, T. ; DETRANO, R. ; DEMER, L. L.: Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. In: Circulation 96 (1997), Sep, Nr. 6, S. 1755–1760
- [113] WHITING, Susan J. ; GREEN, Timothy J. ; CALVO, Mona S.: Vitamin D intakes in North America and Asia-Pacific countries are not sufficient to prevent vitamin D insufficiency. In: J Steroid Biochem Mol Biol 103 (2007), Mar, Nr. 3-5, 626–630. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.067>. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2006.12.067
- [114] WICHERTS, Ilse S. ; SCHOOR, Natasja M. ; BOEKE, A. Joan P. ; VISSEER, Marjolein ; DEEG, Dorly J H. ; SMIT, Jan ; KNOL, Dirk L. ; LIPS, Paul: Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. In: J Clin Endocrinol Metab 92 (2007), Jun, Nr. 6, 2058–2065. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1525>. – DOI 10.1210/jc.2006-1525
- [115] WOLF, M. ; SHAH, A. ; GUTIERREZ, O. ; ANKERS, E. ; MONROY, M. ; TAMEZ, H. ; STEELE, D. ; CHANG, Y. ; CAMARGO, C. A. ; TONELLI, M. ; THADHANI, R.: Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. In: Kidney Int 72 (2007), Oct, Nr.

- 8, 1004–1013. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002451>. – DOI 10.1038/sj.ki.5002451
- [116] WOLF, Myles ; BETANCOURT, Joseph ; CHANG, Yuchiao ; SHAH, Anand ; TENG, Ming ; TAMEZ, Hector ; GUTIERREZ, Orlando ; CAMARGO, Carlos A. ; MELAMED, Michal ; NORRIS, Keith ; STAMPFER, Meir J. ; POWE, Neil R. ; THADHANI, Ravi: Impact of activated vitamin D and race on survival among hemodialysis patients. In: J Am Soc Nephrol 19 (2008), Jul, Nr. 7, 1379–1388. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007091002>. – DOI 10.1681/ASN.2007091002
- [117] WOLF, Myles ; THADHANI, Ravi: Vitamin D in patients with renal failure: a summary of observational mortality studies and steps moving forward. In: J Steroid Biochem Mol Biol 103 (2007), Mar, Nr. 3-5, 487–490. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.11.009>. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2006.11.009
- [118] ZASLOFF, Michael: Fighting infections with vitamin D. In: Nat Med 12 (2006), Apr, Nr. 4, 388–390. <http://dx.doi.org/10.1038/nm0406-388>. – DOI 10.1038/nm0406-388
- [119] ZEHNDER, Daniel ; QUINKLER, Marcus ; EARDLEY, Kevin S. ; BLAND, Rosemary ; LEPENIES, Julia ; HUGHES, Susan V. ; RAYMOND, Neil T. ; HOWIE, Alexander J. ; COCKWELL, Paul ; STEWART, Paul M. ; HEWISON, Martin: Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation. In: Kidney Int 74 (2008), Nov, Nr. 10, 1343–1353. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.453>. – DOI 10.1038/ki.2008.453
- [120] ZHANG, Z. ; SUN, L. ; WANG, Y. ; NING, G. ; MINTO, A. W. ; KONG, J. ; QUIGG, R. J. ; LI, Y. C.: Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. In: Kidney Int 73 (2008), Jan, Nr. 2, 163–171. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002572>. – DOI 10.1038/sj.ki.5002572
- [121] ZITTERMANN, Armin: Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? In: Br J Nutr 89 (2003), May, Nr. 5, 552–572. <http://dx.doi.org/10.1079/BJN2003837>. – DOI 10.1079/BJN2003837
- [122] ZITTERMANN, Armin: Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. In: Prog Biophys Mol Biol 92 (2006), Sep, Nr. 1, 39–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.001>. – DOI 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.001

Abbildungsverzeichnis

1.1	Vitamin D in Altersgruppen - Geografische Höhe	6
1.2	UVB-Strahlung der Sommer- und der Wintermonate	7
3.1	Vitamin D-Metabolismus	11
3.2	Nicht kalzämische Wirkungen	16
3.3	PTH - sekundärer Hyperparathyreoidismus und Vitamin D . .	19
3.4	Vitamin D-Effekt	22
4.1	Vitamin D-Spiegel nach Geschlecht und Altersgruppen	28
4.2	Verteilung der Patienten/Vitamin D-Messwerte in den Therapieverfahren	30
4.3	Vitamin D-Status nach Geschlecht	32
4.4	Vitamin D-Status nach Altersgruppen	33
4.5	Vitamin D-Status nach renaler Grunderkrankung	34
4.6	Vitalstatus in Bezug zum Vitamin D-Status	35
4.7	Repräsentativität nach Alter und Geschlecht	41
4.8	Repräsentativität nach Grunderkrankungen und Todesursachen	42
5.1	Zahl der Messwerte	46
5.2	Vitamin D-Werte im Jahresvergleich	46
5.3	Prozentualer Anteil der Vitamin D-Spiegel im Jahresvergleich	47
5.4	Boxplots der Vitamin D-Spiegel nach Geschlecht	47
5.5	Boxplots der Vitamin D-Spiegel nach Altersgruppen	48
5.6	Boxplots der Vitamin D-Spiegel nach Diagnosen	49
5.7	Mediane des Vitamin D nach Vitalstatus	49
5.8	Vitamin D-Veränderungen im Jahresverlauf nach Geschlecht .	51
5.9	Vitamin D-Veränderungen im Jahresverlauf nach Altersgruppen	51
5.10	Vitamin D-Spiegel im Jahresverlauf	52
5.11	Prozentuale Veränderungen der Todesursachen nach Monaten	53
5.12	Mortalität der Inzidenzkohorte 1997-2001	57

5.13	Kumuliertes Überleben der Inzidenzkohorte 1997-2001 in Abhängigkeit der Vitamin D-Spiegel	58
6.1	Alterspezifische Mortalität	63
6.2	Mediane Alter LW nach Vitamin D-Kategorien	64
6.3	Harzard Ratios der Inzidenzkohorten	66
6.4	OR Vergleiche der Vit D-Gruppen	66
6.5	Monatliche Mortalität	68

Tabellenverzeichnis

1.1	UVB-Strahlung 2006-2008	7
3.1	Vitamin D-Referenzbereiche	18
3.2	Vitamin D-Status in Bezug zu Serumwerten	21
3.3	Vitamin D-Zufuhr international	24
3.4	Nomenklatur des Vitamin D	26
4.1	Zusammensetzung des Datensatzes	29
4.2	Altersverteilung bei Inzidenz und Prävalenz in 2000 und 2005	32
4.3	Vitamin D-Status nach Grunderkrankungen	35
4.4	Vitalstatus in Bezug zum Vitamin D-Status	35
5.1	Saisonalität nach renaler Grunderkrankung	52
5.2	Cox-Regressionsvariablen der Inzidenzkohorten	55
5.3	Regressionsergebnisse der Inzidenzkohorten	56
5.4	Ergebnisse der Logistischen Regression aus der Inzidenzkohorte 1997-2006	59
5.5	Variablen der Logistischen Regression aus der Inzidenzkohorte 1997-2006	60

Selbständigkeitserklärung

Ich, Hans-Jürgen Schober-Halstenberg, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema -Vitamin D-Status [25(OH)D₃] und Mortalität von Hämodialysepatienten- selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe."

15.Mai 2010

Hans-Jürgen Schober-Halstenberg