

J. Miner. Stoffwechsl. Muskuloskelet. Erkrank.
<https://doi.org/10.1007/s41970-023-00231-2>
Angenommen: 5. April 2023

© The Author(s), under exclusive licence to
Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von
Springer Nature 2023



Schützt Vitamin D vor COVID-19? Eine beschreibende Übersicht

Stephan H. Scharla

Praxis für Innere Medizin und Endokrinologie/Diabetologie, Bad Reichenhall, Deutschland

Zusammenfassung

Die vielfältigen Wirkungen von Vitamin D (bzw. Calcitriol) auf das Immunsystem und auf die Lunge lassen eine präventive und therapeutische Wirkung auf COVID-19 plausibel erscheinen. Epidemiologische Studien legen nahe, dass Vitamin-D-Mangel ein Risikofaktor für COVID-19 sein könnte, wobei eine Kausalität daraus noch nicht abgeleitet werden kann. Reverse Kausalität oder andere zugrunde liegende gemeinsame Ursachen (Alter, Adipositas) können einen Zusammenhang erklären. Kontrollierte prospektive Studien haben für die Vitamin-D-Supplementation und -Therapie teilweise klinisch bedeutsame Effekte zur Infektionsprophylaxe und zur Abmilderung der Krankheitsverläufe gezeigt, jedoch konnte dies nicht durch alle Studien bestätigt werden. Fragen zur Auswahl von Risikogruppen und zum besten Dosierungsregime bleiben noch offen.

Schlüsselwörter

Vitamin D · COVID-19 · Infektabwehr · Vitamin D-Mangel · Corona

Vitamin D (Colecalciferol) hat neben den klassischen endokrinen Effekten auf die Mineralhomöostase und den Knochenstoffwechsel auch eine Reihe von pleiotropen Wirkungen. Viele Organe können Vitamin D und/oder den Metaboliten 25-OH-Vitamin-D aus der Zirkulation aufnehmen und das Hormon 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (Synonym Calcitriol) selbst bilden, das dann in autokriner und parakriner Weise die Funktion moduliert. Zu den wichtigen nichtklassischen Wirkungen von Vitamin D gehört die Modulation des Immunsystems. Es moduliert sowohl das angeborene, nichtadaptive, von dendritischen Zellen und Makrophagen bestimmte Immunsystem (Bildung von antimikrobiellen Peptiden, wie zum Beispiel Cathelicidine) als auch das adaptive, erworbene Immunsystem (T- und B-Lymphozyten, Vermehrung von Th2-Zellen, Hemmung von proinflammatorischen Th17+-Zellen) ([1–4]; **Abb. 1**). Dadurch wird sowohl die Abwehr gegen pathogene Keime (Bakterien, Viren) verstärkt als auch eine überschießende Immunantwort ab-

gemildert und somit dem Auftreten von Autoimmunerkrankungen entgegengewirkt [4]. Mehrere Metaanalysen haben gezeigt, dass der Ausgleich eines Vitamin-D-Mangels bei älteren Menschen Atemwegsinfekten vorbeugen kann [5, 6]. Eine besondere Aufmerksamkeit hat Vitamin D seit dem Auftreten der Pandemie mit SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“) erfahren, die zur Erkrankung COVID-19 (Coronavirus-Krankheit 2019) führt. Es gibt Hinweise darauf, dass Vitamin-D-Mangel mit einem höheren Risiko für eine COVID-19-Erkrankung und für schwerere Erkrankungsverläufe assoziiert ist. Die folgende beschreibende Übersicht soll den aktuellen Kenntnisstand darstellen.

Interaktion von Vitamin und SARS-CoV-2 im Immunsystem

1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (Calcitriol) kann in den Zellen des Immunsystems aus den Vorstufen Vitamin D und 25-OH-Vitamin-D gebildet werden. Vitamin D hat im Ver-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

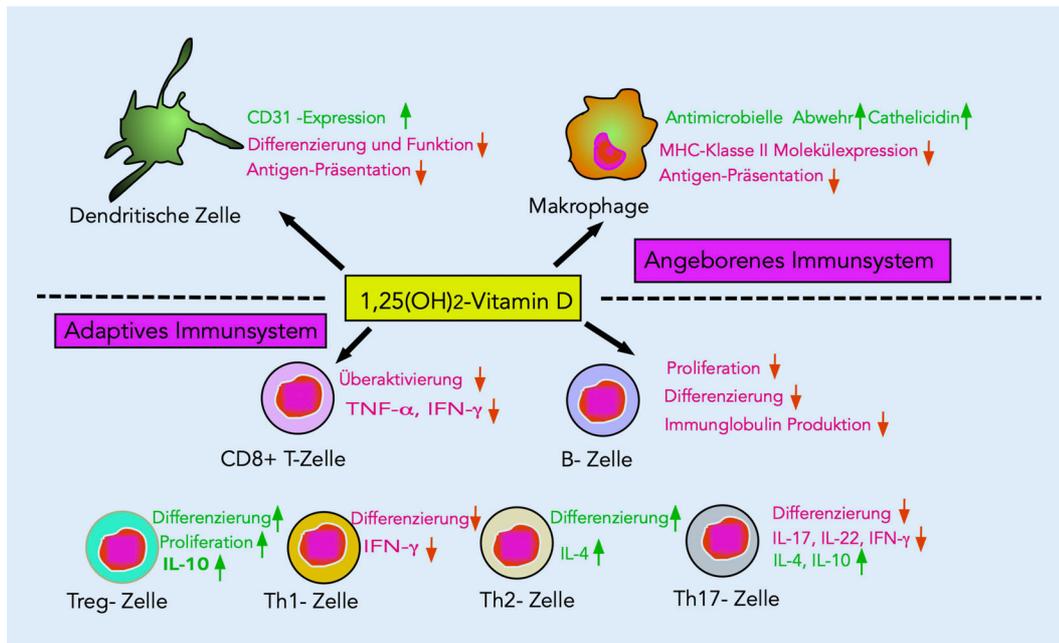


Abb. 1 ◀ Modulation des Immunsystems durch Vitamin D (Mit Genehmigung aus Scharla [4]. © 2021, Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature)

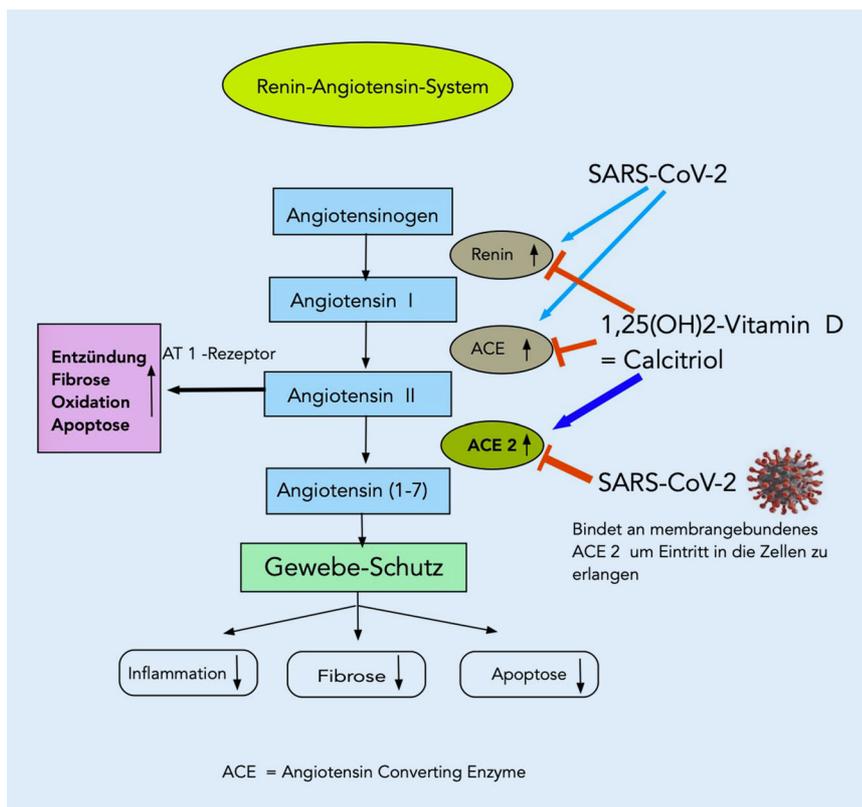


Abb. 2 ▲ Interaktion von 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (Calcitriol) mit SARS-CoV-2 im Renin-Angiotensin-System. Während Calcitriol den Abbau von Angiotensin II durch ACE-2 fördert und damit zum Gewebeschutz beiträgt, bindet SARS-CoV-2 an das membrangebundene ACE-2 und hemmt somit den Abbau von Angiotensin II. (Modifiziert nach Mahdavi [9])

tamin D aufgrund der geringeren Bindung an VDBP auch eine kurze Halbwertszeit in der Zirkulation. Dies ist einer der Gründe, warum es bei täglicher Gabe eine bessere Wirkung auf das Immunsystem hat als bei Bolusapplikation in Intervallen. Calcitriol verstärkt im angeborenen Immunsystem die Abwehr von Bakterien und Viren. In Monozyten wird die Autophagie verbessert und in Makrophagen wird die Chemotaxis, die Phagozytose und Bildung von protektiven Proteinen wie β -Defensin und Cathelicidinen gesteigert [7]. Im adaptiven Immunsystem werden die regulatorischen T-Zellen (Treg) und die Th2-Zellen stimuliert (Verminderung der Autoimmunität) und die Bildung von Interleukinen (IL) wird moduliert. Regulatorische Zytokine wie IL-4, IL-5 und IL-10 werden gesteigert, während inflammatorische Interleukine wie IL-2, IL-6, IL-17 und IL-21 supprimiert werden. Ebenso wird die Bildung von Interferon- γ und Tumornekrosefaktor- α vermindert ([1–4]; **Abb. 1**).

Damit kann Vitamin D bzw. Calcitriol die überschießende Immunantwort („Zytokinsturm“) abmildern, die im Verlauf der COVID-19-Erkrankung für die schweren Verläufe als mitverantwortlich angesehen wird. Vitamin D interagiert auch mit den Effekten von SARS-CoV-2 auf das Renin-Angiotensin-System. SARS-CoV-2 stimuliert Renin und Angiotensin-

gleich zu 25-Hydroxy-Vitamin-D eine geringere Affinität für das Bindungsprotein (Vitamin-D-Bindungsprotein, VDBP) und kann deshalb von den Zellen aus

der Zirkulation leichter aufgenommen werden (Zellen des Immunsystems haben im Gegensatz zur Niere keine speziellen Transportmechanismus). Allerdings hat Vi-

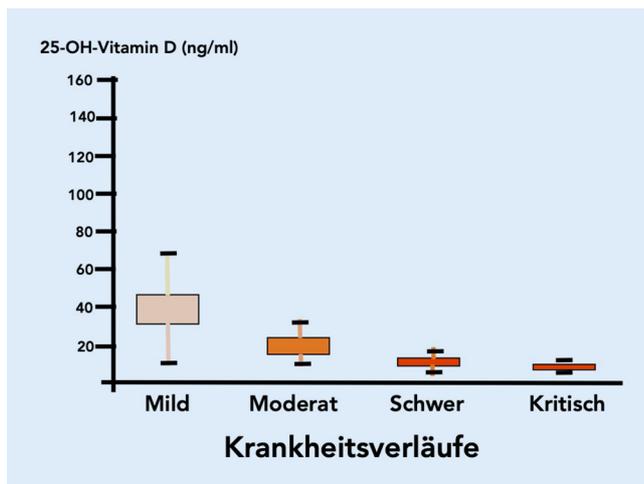


Abb. 3 ◀ Assoziation von schweren COVID-19-Krankheitsverläufen mit niedrigen Serumspiegeln von 25-Hydroxy-Vitamin-D. (Modifiziert nach Dror et al. [25])

konvertierendes Enzyme (ACE), während ACE-2 (welches Angiotensin II abbaut) von SARS-CoV-2 gehemmt wird. Calcitriol hingegen hemmt Renin und stimuliert ACE-2, was den Abbau von Angiotensin II steigert und damit Inflammation, Fibrose und Apoptose entgegenwirkt ([8, 9]; **Abb. 2**).

Die Effekte von Vitamin D (bzw. Calcitriol) im Hinblick auf den Verlauf von COVID-19, insbesondere bei Lungenbeteiligung, betreffen die Verhinderung von Koagulation/Thrombosen, die Stabilisierung der Gefäßwände, die Vermeidung eines Zytokinsturms, die Hemmung der Neutrophilenaktivität und damit den Erhalt der Integrität der Lungen-Epithel-Barriere [7, 10, 11].

Bei Patienten mit COVID-19 sind die Enzyme (CYP24A1 und CYP3A4), die zu einem katabolen Abbau von Vitamin D (25-OH-Vitamin D und 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D) führen, hochreguliert [12]. Dies bedeutet, dass die COVID-19-Erkrankung (wie auch andere Infekte oder auch Traumata) zu einem Abfall der Serumkonzentration von 25-OH-Vitamin-D führt. Niedrige 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen könnten also die Folge und nicht die Ursache einer COVID-19-Erkrankung sein, im Sinne einer reversen Kausalität. Dieser Punkt ist bei den epidemiologischen Studien über die Assoziation von Serum-25-OH-Vitamin-D und COVID-19-Erkrankungen mit zu berücksichtigen. Wertvoller sind solche Studien, welche die Vitamin-D-Versorgung im Zeitraum vor Erkrankungsbeginn untersuchen und mit der Erkrankung in Beziehung setzen.

Einfluss von Vitamin D-Mangel auf Inzidenz und Verlauf von COVID-19

Eine Vielzahl von Studien fand eine Assoziation zwischen niedrigen 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln und einer erhöhten Inzidenz von COVID-19 und schweren Krankheitsverläufen [13–20]. Eine brasilianische Studie fand bei COVID-19-Patienten in intensivmedizinischer Behandlung eine Assoziation von niedrigem Vitamin-D-Status (25-OH-Vitamin-D <20 ng/ml) und erhöhten Neutrophilen im Blutbild sowie ein erhöhtes Verhältnis von Neutrophilen zu Lymphozyten [21]. In den meisten dieser Studien wurde das 25-OH-Vitamin-D im Serum gemessen, als die Patienten bereits krank waren. Somit kann man eine reverse Kausalität nicht ausschließen, wobei die Krankheit selbst zu niedrigen 25-OH-Vitamin-D-Werten führt und nicht umgekehrt. Eine indische Studie fand keinen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und dem Verlauf der COVID-19-Erkrankung [22].

Aus einer populationsbasierten Studie aus Israel [23] geht nicht eindeutig hervor, ob die Vitamin-D-Spiegel nach Erkrankung der Patienten oder im Vorfeld erhoben worden waren. Auch hier ergab sich eine Assoziation zwischen schlechter Vitamin-D-Versorgung und erhöhtem Erkrankungsrisiko.

Eine britische Studie dagegen erhob Daten zur 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen im Vorfeld der Erkrankung aus der UK Biobank und setzte diese in Beziehung zur COVID-19-Erkrankung. Diese Studie fand keinen Zusammenhang zwischen Vitamin-

D-Status und COVID-19 [24]. Ein Kritikpunkt an dieser Studie ist, dass die Messungen der Vitamin-D-Spiegel teils weit zurücklagen und nicht mehr repräsentativ waren.

Eine andere Studie aus Israel setzte die 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen vor Erkrankungsbeginn (14–730 Tage vor Erkrankung), die aus den Krankenakten erhoben wurden, in Beziehung zum Schweregrad des Verlaufs der COVID-Erkrankung. Dabei wurden die 25-OH-Vitamin-D-Konzentrationen anhand eines mathematischen Modells auf die durchschnittliche jährliche Konzentration umgerechnet, um für die jahreszeitlichen Schwankungen der Spiegel zu korrigieren. Es zeigte sich, dass die Patienten mit schlechter Vitamin-D-Versorgung vor Erkrankungsbeginn einen schwereren Verlauf der COVID-19-Erkrankung aufwiesen ([25]; **Abb. 3**).

Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen UV-Licht-Exposition, Vitamin-D-Bildung und COVID-19 gefunden, wie eine Analyse von meteorologischen Daten und epidemiologischen Daten aus 26 europäischen Ländern ergab [26].

Eine Metaanalyse mit Einschluss von einer populationsbasierten Studie und 7 Krankenhausstudien erstellte eine Korrelation zwischen Vitamin-D-Status und Mortalität [27]. Dabei kamen die Autoren zu dem Schluss, dass bei einer 25-OH-Vitamin-D-Konzentration von 50 ng/ml die Mortalität nahezu 0 betragen würde. Diese Studie beruht aber auf vielen Annahmen und statistischen Korrekturen, die auf die Originaldaten angewendet wurden. Die verwendeten Serumkonzentrationen von 25-OH-Vitamin-D waren zum Teil Mediane oder Mittelwerte aus den Originalstudien und stammten einerseits aus der Zeit vor Erkrankungsbeginn, wurden andererseits aber auch nach Erkrankungsbeginn erhoben. Die Korrelation zeigte ein r^2 von 0,159 und damit nur einen geringen Zusammenhang von Vitamin D und Mortalität. Weiterhin wird ein linearer Zusammenhang postuliert, der möglicherweise nicht gegeben ist.

Mittlerweile wurde eine wachsende Anzahl von epidemiologischen Studien publiziert, die in Metaanalysen Eingang gefunden haben. Ein im Dezember 2021 veröffentlichter systematischer Review berücksichtigt 54 Studien [28]. Schwerer Vita-

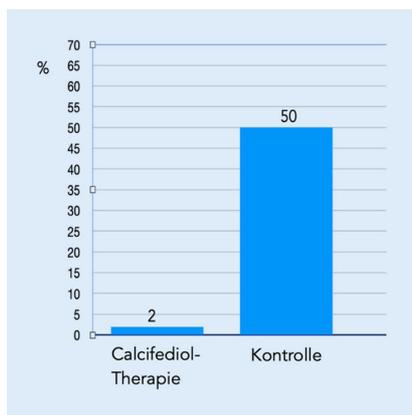


Abb. 4 ▲ Calcifediol senkt das Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung. (Nach Entrenas Castillo et al. [40])

min-D-Mangel, Vitamin-D-Mangel und Vitamin-D-Insuffizienz waren mit einem erhöhten Risiko für Erkrankung an COVID-19 (OR 1,68; 1,83, 1,49), Hospitalisierung (OR 2,51; 2,38; 1,82), Intensivbehandlung (OR 2,63; 2,16; 2,83) und Mortalität (OR 2,6; 1,84; 4,15) assoziiert.

Eine neuere Metaanalyse von 76 Studien fand, dass Vitamin-D-Mangel mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Erkrankung an COVID-19 (OR 1,46), für schweren Verlauf (OR 1,9) und Tod (OR 2,07) assoziiert ist [29]. Die Autoren sehen jedoch ein hohes Risiko für Bias und Heterogenität.

Eine andere Metaanalyse schloss 38 Studien ein und fand für die Vitamin-D-Supplementation ein Risikoreduktion für Erkrankung (RR 0,38) und Mortalität (RR 0,35). Ein größerer Effekt wurde für ältere Menschen und für Regionen in höheren Breitengraden gefunden [30].

Auch für die beeindruckenden Metaanalysen gilt, dass eine reverse Kausalität vorliegen kann. Weiterhin weisen Populationen wie Senioren, Adipöse und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowohl ein erhöhtes Risiko für Vitamin-D-Mangel als auch für COVID-19 auf, sodass eine direkte kausale Beziehung nicht zwangsläufig vorliegen muss [31].

Kontrollierte Studien zum präventiven und therapeutischen Nutzen

Zu Beginn der COVID-19-Pandemie gab es naturgemäß noch keine Ergebnisse von prospektiven Studien. In einem qua-

si-experimentellen Studienprotokoll mit 77 Teilnehmern hatte diejenige Gruppe, die im Jahr vor der COVID-19-Diagnose eine Vitamin-D-Supplementation (aus anderen Gründen) erhalten hatte, eine höhere Überlebenschance. Auch die Gruppe mit Vitamin-D-Supplementation nach Diagnosestellung hatte einen besseren Krankheitsverlauf [32]. In einer ähnlich angelegten quasi-experimentellen Studie zeigten Patienten ($n=57$), die im Monat vor Stellung der COVID-19-Diagnose oder nach der Diagnose eine Bolussupplementation mit Vitamin D erhalten hatten, im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Supplementation ($n=9$) eine höhere Überlebenschance [33].

In einer kontrollierten Studie bei 40 Patienten mit einer milden Verlaufsform von COVID-19 und prävalentem Vitamin-D-Mangel führte eine Behandlung mit 60.000 IE Vitamin D über 7 Tage (Ziel war ein Serum 25[OH]-Vitamin-D von >125 nmol/l) zu einer höheren Rate an Patienten, die SARS-CoV-2-RNA-negativ wurden. Außerdem wurde Fibrinogen abgesenkt [34].

Ein systematischer Review von 5 Studien wurde 2021 publiziert und kam zu dem Schluss, dass eine Vitamin-D-Supplementation keinen signifikanten Effekt auf den Verlauf von COVID-19 hat [35].

Ein neuerer systematischer Review von 2022 [36] identifizierte 14 Therapiestudien mit Vitamin D, davon aber nur 5 Publikationen von randomisierten kontrollierten Studien [37–41]. Davon wurde eine Studie, die einen Effekt auf Besserung inflammatorischer Marker zeigte, mittlerweile zurückgezogen [39].

Elamir und Mitarbeiter therapierten hospitalisierte Patienten mit 0,5 µg Calcitriol täglich über 2 Wochen und fanden eine verbesserte Oxygenierung der Patienten [38].

Bei älteren Patienten (Mittel 88 Jahre) mit COVID-19 und mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf führte eine hochdosierte Vitamin-D-Gabe (einmalig 400.000 IE) im Vergleich zu einer niedrigeren Dosis (einmalig 50.000 IE) nach 14 Tagen zu einer verminderten Mortalität (Hazard Ratio 0,39; $p=0,049$) [37]. Der Effekt war nach 28 Tagen nicht mehr signifikant (Hazard Ratio 0,7). Die Autoren diskutierten, ob der Effekt von Vitamin D

nachhaltiger sein könnte, wenn nach der initialen Aufsättigungsdosis weitere tägliche oder wöchentliche Vitamin-D-Applikationen folgen würden.

Im Gegensatz dazu fand eine brasilianische Studie an 240 hospitalisierten Patienten mit schwerem Verlauf von COVID-19 (davon 116 mit Vitamin-D-Mangel) keinen Effekt einer einzelnen oralen Bolusgabe von 200.000 IE Vitamin D3. Die Therapie war weitgehend ohne Nebenwirkungen und konnte den 25(OH)-Vitamin-D-Spiegel deutlich anheben, hatte aber im Vergleich zu Placebo keinen Einfluss auf die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus oder andere Endpunkte [41]. Der fehlende Effekt von Vitamin D wurde mit der hohen Adipositasprävalenz und dem späten Beginn der Vitamin-D-Intervention (im Durchschnitt 10 Tage nach Beginn der Symptome) erklärt. Auch könnte die Art der Applikation (hochdosierter einzelner Bolus) die Wirksamkeit beeinflussen.

Einige Autoren empfehlen den therapeutischen Einsatz von 25-OH-Vitamin-D (Calcifediol) anstelle des nativen Vitamin D bei Patienten mit neu aufgetretener COVID-19-Erkrankung [7]. Calcifediol führt zu einer schnelleren Korrektur von niedrigen 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln. Insbesondere bei Patienten mit Adipositas und mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine verminderte Aktivität der hepatischen 25-Hydroxylase (CYP2R1) aufweisen, vermag Calcifediol gegenüber Vitamin D von Vorteil sein. Die klinische Empfehlung für Calcifediol bezieht sich auf eine Pilotstudie und auf Beobachtungsstudien. In die Pilotstudie (elektronische Randomisierung, 2:1-Verhältnis) wurden 76 hospitalisierte Patienten mit gesicherter COVID-19-Erkrankung (radiologisch gesicherte Pneumonie, positiver PCR-Test für SARS-CoV-2) eingeschlossen. Hierbei wurden 50 Patienten mit hohen Dosen von Calcifediol („open label“) behandelt (0,532 mg an Tag 1 und 0,266 mg an den Tagen 3, 7, 14, 21 und 28). Alle Patienten erhielten die bestmögliche Standardbehandlung inklusive einer Kombination aus Hydroxychloroquin und Azithromycin. Die Calcifediolbehandlung reduzierte drastisch den Bedarf an intensivmedizinischer Behandlung (2% in der Calcifediolgruppe versus 50% in der Kontrollgruppe) und die Mortalitätsrate ([40]; ■ Abb. 4).

Tab. 1 Reduktion der Inzidenz von COVID-19 durch Vitamin-D-Prophylaxe in einer Hochrisikogruppe. (Modifiziert nach Villasis-Keever et al. [43]). Vitamin D senkt das Infektionsrisiko (RR 0,23; 95 %-CI 0,09-0,55)

	n (Gruppe)	SARS-CoV-2-Infektion n (%)
Vitamin D	150	7 (4,7)
Plazebo	152	26 (17,1)

n Anzahl der Probanden

In einer iranischen randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden hospitalisierte Patienten mit COVID-19 und einem 25-OH-Vitamin-D-Spiegel von < 30 ng/ml mit einer niedrigeren täglichen Dosis von 25 µg Calcifediol täglich behandelt (die Kontrollgruppe mit Plazebo), wobei alle Patienten die Standardbehandlung inklusive der Kombination Hydroxychloroquin und Azithromycin sowie bei Vorliegen einer Pneumonie Ceftriaxon erhielten. Die Calcifediolbehandlung führte zu einem signifikanten Anstieg der Lymphozyten und einer Reduzierung des Verhältnisses von Neutrophilen zu Lymphozyten. Es gab einen Trend, dass die Calcifediolbehandlung zu einer Verkürzung des Intensivstationsaufenthalts, einem geringeren Bedarf an Beatmung und einer niedrigeren Mortalität führt, doch waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant [42].

Neben diesen Therapiestudien bei bereits an COVID-19-Erkrankten gibt es mittlerweile auch gut durchgeführte Präventionsstudien. In Mexiko wurde im Zeitraum Juli bis Dezember 2020 der Effekt einer Vitamin-D-Supplementation bei Mitarbeitern im Gesundheitswesen geprüft, die aufgrund ihrer Arbeit ein hohes Infektionsrisiko hatten [43]. In der randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten prospektiven Studie erhielt die Behandlungsgruppe 4000 IE Vitamin D täglich über 30 Tage. PCR-Tests auf SARS-CoV-2 wurden bei Studienbeginn und bei klinischen Symptomen durchgeführt. Daneben wurden die 25-OH-Vitamin-D-Spiegel und Antikörpertests durchgeführt. Die Vitamin-D-Therapie führte zu einem Anstieg der 25-OH-Vitamin-D-Spiegels (Median vor Therapie 18,4 ng/ml und nach Therapie 26,1 ng/ml). In der Behandlungsgruppe kam es zu signifikant weniger Infekten mit SARS-CoV-2 mit einem relativen Risiko (RR) von 0,23 (95 %-CI: 0,09–0,55).

Der Präventionseffekt war unabhängig von den Ausgangswerten der Vitamin-D-Versorgung (■ Tab. 1).

Eine sehr groß angelegte Studie im Vereinigten Königreich untersuchte den Effekt einer Präventionsstrategie mit Vitamin D zur Verhinderung von Atemwegsinfekten und COVID-19 [44]. Eingeschlossen wurden 6200 Teilnehmer im Alter von ≥16 Jahren, die keine Vitamin-D-Supplemente vor Studienbeginn einnahmen. Die Präventionsgruppe erhielt das Angebot einer Bestimmung von 25-OH-Vitamin-D im Blut und wurde bei Vorliegen einer suboptimalen Vitamin-D-Versorgung (25-OH-Vitamin-D <75 nmol/l) mit Vitamin D supplementiert, wobei 2 verschiedene Dosierungen eingesetzt wurden: 800 IE tgl. versus 3200 IE tgl. Die Beobachtungszeit betrug 6 Monate (Dezember 2020 bis Juni 2021). In den Behandlungsgruppen kam es zu einem signifikanten Anstieg der 25-OH-Vitamin-D-Spiegel im Blut, die nach 6 Monaten überwiegend zwischen 50 und 150 nmol/l (20–60 ng/ml) lagen. In der Kontrollgruppe ohne Präventionsstrategie wurde COVID-19 bei 2,6 % mittels Abstrich (Nase/Rachen) nachgewiesen, hingegen bei 3,6 % in der Vitamin-D-Gruppe mit niedriger Dosis und bei 3,0 % in der Gruppe mit hoher Vitamin-D-Dosis. Somit konnte ein präventiver Effekt von Vitamin D in diesem bevölkerungsbasierten Ansatz nicht nachgewiesen werden. Allerdings hat diese Studie auch Limitationen: Teilnehmer in der Kontrollgruppe ohne Intervention nahmen von sich aus zum Teil Vitamin-D-Supplemente, was zu einem Dilutionseffekt führt. Weiterhin können die im Studienzeitraum durchgeführten Maßnahmen zur Verhinderung von COVID-19-Infektionen (Impfungen, Hygienemaßnahmen, Kontaktbeschränkungen) das Ergebnis beeinflusst haben. Schließlich wird die Frage, ob eine Vitamin-D-Therapie bei schon Erkrankten

wirksam ist, durch diese Präventionsstudie nicht adressiert.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend gibt es genügend Indizien, die für den Ausgleich eines Vitamin-D-Mangels zur Verminderung des Risikos einer COVID-19-Erkrankung sprechen, zumal die Vitamin-D-Supplementation in empfohlener Dosierung (1000–2000 IE tgl.) nur ein sehr geringes Nebenwirkungspotenzial hat und darüber hinaus auch kostengünstig ist. Auch die Behandlung von bereits Erkrankten mit Vitamin D kann aufgrund der Studienlage befürwortet werden, wobei hinsichtlich optimaler Dosierung und Applikationsweise aber noch keine eindeutige Empfehlung abgegeben werden kann.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. habil. Stephan H. Scharla
Praxis für Innere Medizin und Endokrinologie/
Diabetologie
Salinenstr. 8, 83435 Bad Reichenhall,
Deutschland
sscharla@gmx.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S.H. Scharla gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, Chavez C, Alvarez A, Baidal D, Alejandro R, Caprio M, Fabbri A (2019) Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients* 11:2185. <https://doi.org/10.3390/nu11092185>
- Mathieu C (2011) Vitamin D and the immune system: getting it right. *IBMS BoneKEy* 8:178–186
- Colin EM, Asmawidjaja PS, van Hamburg JP, Mus AM, van Driel M, Hazes JM, van Leeuwen JP, Lubberts E (2010) 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 62:132–142
- Scharla SH (2021) Pleiotrope Wirkung von Vitamin D mit Berücksichtigung von COVID-19. *J Miner Stoffwech Muskuloskelet Erkrank* 28:2–11
- Bergmann P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD (2013) Vitamin D and respiratory tract

- infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 8:e65835
6. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Janssens W, Jensen ME, Kerley CP, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S, Stelmach I, Kumar GT, Uraschima M, Camargo CA, Griffiths CJ, Hooper RL (2019) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 23:1–44
 7. Quesada-Gomez JM, Lopez-Miranda J, Entrenas-Castillo M, Casado-Diaz A, Solans XN, Mansur JL, Bouillon R (2022) Vitamin D endocrine system and COVID-19: treatment with calcifediol. *Nutrients* 14:2716. <https://doi.org/10.3390/nu14132716>
 8. Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, Lau E, Cao H (2020) The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med* 18:322
 9. Mahdavi AM (2020) A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19. *Rev Med Virol* 30:e2119. <https://doi.org/10.1002/rmv.2119>
 10. Jiang F, Yang Y, Xue L, Li B, Zhang Z (2017) 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates TGF- β -induced pro-fibrotic effects in human lung epithelial cells through inhibition of epithelial-mesenchymal transition. *Nutrients* 9:980. <https://doi.org/10.3390/nu9090980>
 11. Evans RM, Lippman SM (2020) Shining light on the COVID-19 pandemic: a vitamin D receptor checkpoint in defense of unregulated wound healing. *Cell Metab* 32:704–709
 12. Garvin MR, Alvarez C, Miller JL, Prates ET, Walker AM, Amos BK, Mast AE, Justice A, Aronow B, Jacobson D (2020) A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife* 9:e59177. <https://doi.org/10.7554/eLife.59177>
 13. Hernandez JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, Garcia-Unzueta M, Hernandez-Hernandez MA, Lopez-Hoyos M, Munoz-Ccho P, Omos JM, Gutierrez-Cuadra M, Ruiz-Cubillan JJ, Crespo J, Martinez-Taboada VM (2020) Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa733>
 14. Hutchings N, Babalyan V, Baghdasaryan S, Qefoyan M, Sargsyants N, Aghajanova E, Martirosyan A, Harutyunyan R, Lesnyak O, Formenti AM, Giustina A, Bilezikian JP (2021) Patients hospitalized with COVID-19 have low levels of 25-hydroxyvitamin D. *Endocrine* 16:1–3. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02597-7>
 15. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, Marchitelli G, Kelly D, Boot CS, Stock N, Macfarlane J, Martineau AR, Burns G, Quinton R (2020) Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol* 93:508–511
 16. Vassiliou AG, Jahaj E, Pratikaki M, Orfanos SE, Dimopoulou I, Kotanidou A (2020) Low 25-hydroxyvitamin D levels on admission to the intensive care unit may predispose COVID-19 pneumonia patients to a higher 28-day mortality risk: a pilot study on a greek ICU cohort. *Nutrients* 12:3773
 17. Karahan S, Katkat F (2021) Impact of serum 25(OH)Vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. *J Nutr Health Aging* 25:189–196
 18. Abrishami A, Dalili N, Torbati PM, Asgari R, Arab-Ahmadi M, Behnam B, Sanei-Taheri M (2020) Possible association of vitamin D status with lung involvement and outcome in patients with COVID-19: a retrospective study. *Z Ernährungswiss*. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02411-0>
 19. Orchard L, Baldry M, Nasim-Mohi M, Monck C, Saeed K, Grocott MPW, Ahilanandan D, University Hospital Southampton Critical Care Team and the REACT COVID Investigators (2021) Vitamin D levels and intensive care unit outcomes of a cohort of critically ill COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med*. <https://doi.org/10.1515/oclm-2020-1567>
 20. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U (2020) Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients* 12:2757. <https://doi.org/10.3390/nu12092757>
 21. Pimentel GD, Dela Vega MCM, Pichard C (2021) Low vitamin D levels and increased neutrophil in patients admitted at ICU with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN* 44:466–468
 22. Jevalikar G, Mithal A, Singh A, Sharma R, Farooqui KJ, Mahendru S, Dewan A, Budhiraja S (2021) Lack of association of baseline 25-hydroxyvitamin D levels with disease severity and mortality in Indian patients hospitalized for COVID-19. *Sci Rep* 11:6259
 23. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Cohen AG, Green I, Frenkel-Morgenstern (2020) Low plasma 25(OH)vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J* 287:3693–3702
 24. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz C, Jani BD, Welsh P, Mair FS, Gray SR, O'Donnell CA, Gill JMR, Sattar N, Pell JP (2020) Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK biobank. *Diabetes Metab Syndr* 14:561–565
 25. Dror AA, Morozov N, Daoud A, Namir Y, Yakir O, Shachar Y, Lifshitz M, Segal E, Fisher L, Mizrahi M, Eisenbach N, Rayan D, Gruber M, Bashkin A, Kaykov E, Barhoum M, Edelstein M, Sela E (2022) Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness. *PLoS ONE* 17(2):e263069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263069>
 26. Mukherjee SB, Gorohovski A, Merzon E, Levy E, Mukherjee S, Frenkel-Morgenstern M (2022) Seasonal UV exposure and vitamin D: association with the dynamics of COVID-19 transmission in Europe. *FEBS Open Bio* 12:106–117
 27. Borsche L, Glauner B, von Mendel J (2021) COVID-19 mortality risk correlates inversely with vitamin D3 status, and a mortality close to zero could theoretically be achieved at 50 ng/ml 25(OH)D3: results of a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 13:3596. <https://doi.org/10.3390/nu13103596>
 28. Chiodini I, Gatti D, Soranna D, Merlotti D, Mingiano C, Fassio A, Adami G, Falchetti A, Eller-Vainicher C, Rossini M et al (2021) Vitamin D status and SARS-CoV-2 infection and COVID-19 clinical outcomes. *Front Public Health* 9:736665
 29. Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, de Silva SDN, Gamage KKK, Dematipitiya C, Kuruppu DC, Ranasinghe P, Pathmanathan S, Katulanda P (2022) Prognostic and therapeutic role of vitamin D in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 107:1484–1502
 30. D'Ecclesiis O, Gavioli C, Martinoli C, Raimondi S, Chiocca S, Miccolo C, Bossi P, Cortinovis D, Chiaradonna F, Palorini R, Faciotti F, Bellerba F, Canova S, Jemos C, Sale EO, Gaeta A, Zerbato B, Gnagnarella P, Gandini S (2022) Vitamin D and SARS-CoV2 infection, severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 17(7):e268396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268396>
 31. Barrett R, Youssef M, Shah I, Ioana J, Lawati AA, Bukhari A, Hegarty S, Cormican LJ, Judge E, Burke CM, Cody C, Feely J, Hutchinson K, Tormey W, O'Neill E, O'Shea A, Connolly M, McCartney DMA, Faul JL (2022) Vitamin D status and mortality from SARS coV-2: a prospective study of unvaccinated caucasian adults. *Nutrients* 14:3252. <https://doi.org/10.3390/nu14163252>
 32. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubee V, Legrand E, Sacco G, Annweiler C (2020) Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients. The GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients* 12:3377. <https://doi.org/10.3390/nu12113377>
 33. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, Sabatier JM, Lafaie L, Célarié T (2020) Vitamin D and survival in COVID-19 patients: a quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 204:105771
 34. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, Puri GD, Malhotra P (2020) Short term, high-dose vitamin D-supplementation for COVID-19 disease: a randomized, placebo-controlled study (SHADE study). *Postgrad Med J*. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065>
 35. Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK (2021) Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 15:102189
 36. Migliorini F, Vaishya R, Eschweiler J, Oliva F, Hildebrand F, Maffulli N (2022) Vitamins C and D and COVID-19 susceptibility, severity and progression: an evidence based systematic review. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med]* 58:941. <https://doi.org/10.3390/medicina58070941>
 37. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Gonsard J, Boucher S, Chapellet G, Darsonval A, Fougere B, Guerin O, Houvet M et al (2022) High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): a multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. *PLoS Med* 19:e1003999
 38. Elamir YM, Amir H, Lim S, Rana YP, Lopez CG, Feliciano NV, Omar A, Grist WP, Via MA (2022) A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients. *Bone* 154:116175
 39. Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD (2021) Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers inpatients with COVID 19 disease. *Sci Rep* 11:10641
 40. Entrenas Castillo M, Costa LME, Barrios JMV, Diaz JFA, Miranda JL, Bouillon R, Gomez JMQ (2020) Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 203:105751
 41. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, Silva CBR, Franco AS, Macedo MB, Dalmolin HHH et al (2021) Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19. *JAMA* 325:1053–1060

42. Maghbooli Z, Sahraian MA, Jamalimoghadamsiahkali S, Asadi A, Zarei A, Zendehtdel A, Varzandi T, Mohammadnabi S, Alijani N, Karimi M et al (2021) Treatment with 25-hydroxyvitamin D3 (calcifediol) is associated with a reduction in the blood neutrophil-to-lymphocyte ratio marker of disease severity in hospitalized patients with COVID-19: a pilot multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. *Endocr Pract* 27:1242–1251
43. Villasis-Keever MA, Lopez-Alarcon MG, Miranda-Novales G, Zurita-Cruz JN, Vázquez AS, González-Ibarra J, Martínez-Reyes M, Grajales-Muniz C, Santacruz-Tinoco CE, Martínez-Miguel B, Maldonado-Hernández J, Cifuentes-González Y, Klünder-Klünder M, Garduno-Espinosa J, López-Martínez B, Parra-Ortega I (2022) Efficacy and safety of vitamin D supplementation to prevent COVID-19 in frontline healthcare workers. A randomized clinical trial. *Arch Med Res* 53:423–430
44. Jolliffe DA, Holt H, Greenig M, Talaei M, Perdek N, Pfeffer P, Vivaldi G, Maltby S, Symons J, Barlow NL, Normandale A, Garcha R, Richter AG, Faustini SE, Orton C, Ford D, Lyons RA, Davies GA, Kee F, Griffiths CJ, Norrie J, Sheikh A, Shaheen SO, Relton C, Martineau AR (2022) Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT). *BMJ* 378:e71230

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Does vitamin D protect against COVID-19? A narrative review

The pleiotropic effects of Vitamin D (or rather its active metabolite calcitriol) on the immune system and the lung suggest a preventive and therapeutic role for the COVID-19 disease. Epidemiologic studies demonstrate an association between vitamin D deficiency and the incidence of COVID-19 and the severity of the illness. However, reverse causality and other underlying causes (age, obesity) might be responsible for the association.

Controlled prospective studies using vitamin D for the prevention of COVID-19 and for the treatment of infected patients demonstrated favourable effects for vitamin D with clinical relevance. However, this could not be confirmed by all studies. Open questions remain: which population groups should be supplemented and what is the optimal dosing regimen for vitamin D?

Keywords

Vitamin D · COVID-19 · Infection prevention · Vitamin D-deficiency · Corona