Vitamin D gegen COVID-19? Faktencheck, neue Studie des DKFZ, Aufruf von Elitewissenschaftlern

Wie viel ist Korrelation, wie viel ist Kausalität?

Von Dr. med. L.M. Jacob, aktualisiert am 17.11.2020

Alle Wahrheit durchläuft drei Stufen. Zuerst wird sie lächerlich gemacht oder verzerrt. Dann wird sie bekämpft. Und schließlich wird sie als selbstverständlich angenommen.

Arthur Schopenhauer (1788-1860)

Das gilt auch für die Medizin. Nicht selten wird ein Goldstandard zum Kunstfehler und umgekehrt. Dieser Prozess dauert normal Jahrzehnte und bleibt daher meist unbemerkt. Die Masken-Thematik ist hier eine Ausnahme, weil sie den Prozess in nur drei Monaten durchlief: Erst wurden die Masken ignoriert, dann als „asiatischer Spleen“ verlacht, bis am Ende auch hierzulande klar wurde, was man in Asien spätestens seit SARS, der ersten Corona-Epidemie weiß. Ein ähnlich heißes Thema ist jetzt Vitamin D, das gerade den typischen Prozess des Fortschritts durchläuft.

Zum Thema COVID-19 erschienen bis September 2020 etwa 60 000 wissenschaftliche Arbeiten. Die eindrucksvolle Studien-Evidenz zu Vitamin D wird dabei kaum thematisiert oder man sorgt mit Vergiftungswarnungen und der Behauptung, Vitamin-D-Mangel sei nur ein Begleitphänomen des Alters, für Verunsicherung. Wer verunsichert ist, handelt nicht. Und das ist im Falle von Vitamin D die schlechteste Option, da 88 % der Deutschen keine guten Blutspiegel von über 75 nmol/l haben.

	DGE	EFSA	Endokrine Gesellschaft	Amerikanische Gesellschaft für Altersmedizin	Ärzte und Wissenschaftler
Empfohlene Serumwerte (max. 125-150 nmol/l*)	> 50 nmol/l	> 50 nmol/l	> 75 nmol/l	> 75 nmol/l	100–150 nmol/l**
Empfohlene Aufnahme von Vitamin D_3	bis 2011: 200 I.E./Tag ab 2012: 800 I.E./Tag	600 I.E./Tag	1500–2000 I.E./Tag	4000 I.E./Tag aus Nahrung & Supplement	4000 I.E./Tag***
Altersgruppe	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr	Erwachsene mit Vitamin-D-Mangel-Risiko	Personen ab 70 Jahren	
max. sichere Einnahme/Tag		4000 I.E./Tag ab 11 Jahren			

*National Institutes of Health (https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/); **International Scientists Panel um Prof. Walter Willett; ***Internationale Allianz zur Vitamin-D-Dosierung bei COVID-19 um Dr. Gareth Davies

<u>Die Faktenlage zu Vitamin D und COVID-19:</u>

+ In der Medizin ist nichts monokausal. Es handelt sich immer um ein Zusammenspiel von mehreren Faktoren. Daher werden in epidemiologische Studien Daten bereinigt, indem man Störfaktoren (Korrelation) herausrechnet. Die korrekte Frage ist also: Wie viel ist Korrelation, wie viel Kausalität?

+ Die epidemiologischen Studien zeigen einen klaren Zusammenhang von Vitamin-D-Mangel, SARS-CoV-2-Infektionsrisiko und der Schwere des Krankheitsverlaufs. Eine Meta-Analyse aus 26 Studien zeigt, dass ein Vitamin-D-Mangel mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen schweren bis hin zu tödlichem COVID-19-Verlauf einhergeht.

+ Eine Interventionsstudie aus Spanien stützt die Erkenntnisse der epidemiologischen Studien: Die hochdosierte Gabe von Vitamin D konnte den Krankheitsverlauf der 76 an COVID-19 erkrankten Patienten sehr positiv beeinflussen. Von 50 Patienten, die Vitamin D bekamen, musste nur 1 Patient auf der Intensivstation behandelt werden, von den 26 Patienten, die kein Vitamin D bekamen, dagegen die Hälfte: 13-mal mehr!

+ Zahlreiche klinische Doppelblind-Studien mit insgesamt 11 000 Teilnehmern belegen, dass das Risiko für Atemwegsinfekte bei Vitamin-D-Mangel durch Vitamin-D-Gabe um 70 % gesenkt wird.

+ Einer neuen Studie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) mit 9548 Personen zufolge, konnten 41 % der Todesfälle durch Atemwegserkrankungen innerhalb eines Zeitraums von 15 Jahren auf eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung zurückgeführt werden. In Bezug auf COVID-19 weisen die Autoren ausdrücklich auf das enorme Potential von Vitamin D hin.

+ Sogar in Zeiten der Pandemie sterben etwa doppelt so viele Menschen an Nicht-COVID-19-Atemwegsinfektionen, deren Risiko durch Vitamin-D-Gabe stark reduziert werden könnte.

+ Klinische Studien belegen bei einer Vitamin-D-Gabe eine deutliche Besserung des Akuten Atemwegssyndroms, das im Rahmen von COVID-19 häufig auftritt und oft tödlich verläuft. Interventionsstudien belegen außerdem eine starke Verkürzung des Krankenhausaufenthalts.

+ Zahlreiche Studien belegen den immunmodulierenden Wirkmechanismus von Vitamin D: Es hilft u. a. die CD-8-T-Zellen der spezifischen Immunantwort zu aktivieren, während es die Überreaktion des Immunsystems (Zytokinsturm) hemmt. Es normalisiert ACE2, welches die Eintrittspforte der Viren in die Zellen bildet.

+ Das viel zitierte Robert-Koch-Institut (RKI) behauptet, man könne im Normalfall genug Vitamin D bilden, wenn man sich in den Monaten März bis Oktober zwei- bis dreimal pro Woche mit unbedeckten Händen, Armen und Gesicht ohne Sonnenschutz so lange der Sonne aussetze, bis die Hälfte der Zeit verstrichen ist, in der sonst ein Sonnenbrand entstehen würde. Dieser Vitamin-D-Vorrat würde dann sogar über die sonnenarmen Wintermonate hinweg ausreichen.

+ Gleichzeitig zeigt das RKI mit eigenen Zahlen, dass der „Normalfall“ die Ausnahme ist. Demnach erreichen 61,5 % der erwachsenen Deutschen nicht die laut RKI erstrebenswerten Blutwerte von >= 50 nmol/l Vitamin D. Sogar im Sommer ist ein Mangel verbreitet.

+ Sogar 88 % der deutschen Erwachsenen haben keine guten Vitamin-D-Spiegel, die in Studien protektiv wirken und von der Amerikanischen Gesellschaft für Altersmedizin empfohlen werden: > 75 nmol/l.

+ Nach dem Vorbild Schottland will die britische Regierung nun über 2 Millionen besonders gefährdeten Menschen einen 4-Monatsvorrat Vitamin D kostenfrei zur Verfügung stellen (Busby, 2020). Die französische Académie nationale de Médecine (2020) empfiehlt bereits seit Mai, den Vitamin-D-Status aller Senioren über 60 zu testen und ggf. Vitamin D zu supplementieren. In ihrer Pressemitteilung schreibt die Akademie, dass eine signifikante Korrelation zwischen niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und der Sterblichkeit durch COVDID-19 gezeigt wurde. Daher empfiehlt sie auch Menschen unter 60, die sich mit SARS-CoV-19 infiziert haben, Vitamin D.

+ Die tägliche Einnahme von 4000 I.E. Vitamin D ist nach Gutachten der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) sicher. Dies entspricht auch der Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Altersmedizin. Vor Vitamin-D-Vergiftungen wird regelmäßig gewarnt, aber ohne darüber zu informieren, welche Einnahmemengen sicher sind. Mehr sachliche Information statt allgemeiner Verunsicherung würde allen helfen, denn Vitamin D senkt nachweislich die Gesamtsterblichkeit und hat ein hervorragendes Nutzen-Risiko-Verhältnis, das sich nur sehr selten in der Berichterstattung der Medien widerspiegelt.

+ Eine Toxizität durch Vitamin D tritt vorwiegend dann ein, wenn Vitamin D zusammen mit hochdosiertem Calcium und Phosphat eingenommen wird, wie dies sehr lange üblich war. Als maximale Serumwerte gelten nach konservativer Einschätzung 125-150 nmol/l (NIH, 2020) als sicher. Bei höheren Werten kann es zu unerwünschten Wirkungen kommen. Diese sind aber stark abhängig von einer übermäßigen Zufuhr von Calcium und Phosphat. Daher wählt die EFSA kein oberes Limit für Vitamin-D-Serumspiegel, sondern eine Hypercalciämie als Indikator für eine Vitamin-D-Überdosierung.

+ Vitamin-K-Mangel kann ebenfalls zu einem schweren COVID-19-Verlauf beitragen, da Vitamin K u. a. durch die erhöhte Thrombosierung stark verbraucht wird. Dabei wird das Vitamin K vorzugsweise zur Bildung von Gerinnungsfaktoren aufgebraucht, während die Bildung von Protein S und anderen protektiven Stoffen erst bei einer guten Versorgung erfolgt. Sehr hohe Vitamin-D-Gaben erhöhen Serum-Calcium-Werte, Vitamin K2 wirkt dem durch die Aktivierung von Calcium-bindenden Proteinen entgegen. Vitamin K2 (MK-7) hat eine etwa 50-mal längere Halbwertszeit als K1.

+ Die Kombination eines niedrigen Vitamin-D- und Vitamin-K-Status geht in einer neuen Studie aus den Niederlanden mit einer um 46 % erhöhten Gesamtsterblichkeit einher.

+ In Alten- und Pflegeheimen ist die Vitamin-D-Versorgung besonders schlecht und die COVID-19-Mortalität extrem hoch. Hier besteht der dringendste Handlungsbedarf.

+ Zahlreiche Wissenschaftler und Ärzte aus aller Welt fordern schon länger zu dringenden Schritten „gegen die weltweite Vitamin-D-Mangel-Epidemie“ auf. Dazu zählt u. a. auch Prof. Walter Willett von Harvard, mit über 1700 Originalstudien der weltweit führendste Ernährungsmediziner und Epidemiologe. Neu ist eine weitere Aktionsgruppe von Ärzten und Wissenschaftler, die auf die hohe Bedeutung von Vitamin D im Kampf gegen COVID-19 aufmerksam machen wollen und eine Dosierung von 4000 I.E. Vitamin D3 empfehlen.

Vitamin-D-Spiegel und COVID-19-Verlauf: Korrelation oder Kausalität?

Wie sähe der Pandemie-Verlauf in Deutschland aus, wenn die gesamte Bevölkerung optimale Vitamin-D-Spiegel hätte? Diese Frage vermag kein Wissenschaftler dieser Welt genau zu beantworten.

Eine Meta-Analyse mit 26 vorwiegend epidemiologischen Studien zeigt jedoch, dass zwischen einem Vitamin-D-Mangel und einem schweren COVID-19-Verlauf eine starke Korrelation besteht (Pereira *et al.*, 2020). Die Epidemiologie ist ein wichtiges Feld der Medizin und hat besonders in der Gesundheitsprävention schon oft wichtige Erkenntnisse hervorgebracht.

Die Frage „Korrelation oder Kausalität?“ entspricht unserem monokausalen, linearen westlichen Denken und geht an der Realität des Lebens vorbei. In der Medizin ist nichts monokausal. Es handelt sich immer um ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren.

COVID-19 ist ein typisches Beispiel: Für viele verläuft die Erkrankung harmlos und sogar oft symptomlos, für manche aber tödlich. Da das Virus hochinfektiös ist, sind das bis heute leider über 1 000 000 Menschen, die vorzeitig verstorben sind. Ähnlich sinnlos ist daher die Diskussion darüber, ob die Menschen mit oder an COVID-19 versterben. Sie versterben immer an einem Zusammenspiel aus Virusinfektion, geschwächtem Immunsystem, Vorerkrankungen und falscher oder fehlender medizinischer Versorgung.

Die korrekte Frage ist also: Wie viel ist Korrelation, wie viel Kausalität? Das Zusammenspiel mehrerer Risikofaktoren ist allgemein bekannt, weshalb epidemiologische Daten bereinigt werden, indem man Störfaktoren herausrechnet. Störfaktoren sind in diesem Fall alle Risikofaktoren bis auf Vitamin-D-Mangel. Im Alter und bei bestimmten Erkrankungen nimmt aus bekannten Gründen der Vitamin-D-Spiegel ab, doch gleichzeitig hilft eine Vitamin-D-Gabe in Doppelblind-Studien eindrucksvoll gegen diese Erkrankungen.

Zahlreiche Wissenschaftler und Ärzte aus aller Welt fordern schon länger zu dringenden Schritten „gegen die weltweite Vitamin-D-Mangel-Epidemie“ auf (*International Scientists Panel*, 2015). Dazu zählt u. a. auch Prof. Walter Willett von Harvard, mit über 1700 Originalstudien der weltweit führendste Ernährungsmediziner und Epidemiologe. Diese Gruppe verweist insbesondere auf die wichtige Rolle von Vitamin-D-Mangel bei verschiedenen Erkrankungen wie Tuberkulose, Psoriasis, MS, entzündlichen Darmerkrankungen, Typ-1-Diabetes, Bluthochdruck, Herzversagen, Muskelschwäche Brust- und anderen Krebsarten. Zur Prävention dieser Erkrankungen empfehlen diesen Experten einen Serumwert von 100-150 nmol/l Vitamin D.

Neu ist eine weitere Aktionsgruppe von Ärzten und Wissenschaftlern aus England, die auf die hohe Bedeutung von Vitamin D im Kampf gegen COVID-19 aufmerksam machen wollen und eine Dosierung von 4000 I.E. Vitamin D3 empfehlen. Diese Gruppe hat eine internationale Allianz gebildet, um Regierungen zu ermutigen die Vitamin-D-Empfehlungen auf 4000 I.E. pro Tag zu erhöhen. (Das ist übrigens auch die allgemeine Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Altersmedizin ab dem 70. Lebensjahr (*American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults*, 2014).) Dr. Gareth Davies vom Imperial College in London erklärt, dass die Verwirrung und Skepsis zu Vitamin D oftmals aus der ewigen Diskussion um Korrelation und Kausalität rührt. Er weist auf Folgendes hin: „Korrelation ist nicht immer Kausalität, aber das Wort „immer“ ist hier entscheidend, da manchmal oder auch häufig Korrelation tatsächlich Kausalität bedeutet.“ (Hancocks, 2020) Das übliche falsche Argument gegen Vitamin D ist übrigens längst durch zahlreiche Doppelblind-Studien widerlegt.

Der Nutzen von Vitamin D bei akuten Atemwegserkrankungen – dazu zählt auch COVID-19 – wurde bereits 2017 in einer großen Meta-Analyse belegt: Dabei senkte die Gabe von Vitamin D bei Personen mit niedrigem Vitamin-D-Ausgangsstatus das Risiko für akute Atemwegserkrankungen um bis zu 70 % (Martineau *et al.*, 2017).

Diese bedeutende Meta-Analyse, auf deren Basis die WHO eine Vitamin-D-Supplementierung gegen Atemwegsinfekte empfiehlt, wurde im renommierten *British Medical Journal* veröffentlicht. Sie basiert auf 25 Doppelblind-Studien (höchster wissenschaftlicher Standard) zur Vitamin-D-Supplementierung mit insgesamt über 11 000 Studienteilnehmern. Inzwischen gibt es auch konkret Studien zu COVID-19 aus aller Welt.

Eine randomisierte Interventionsstudie aus Spanien, deren – ähnlich dramatisches – Ergebnis die Erkenntnisse der epidemiologischen Studien stützt, zeigt: Die hochdosierte Gabe von Vitamin D (in Form von Calcidiol) während des Krankenhausaufenthalts konnte den Krankheitsverlauf der 76 an COVID-19 erkrankten Patienten sehr positiv beeinflussen. Von 50 Patienten, die Vitamin D bekamen, musste nur 1 Patient auf der Intensivstation behandelt werden, von den 26 Patienten, die kein Vitamin D bekamen, dagegen die Hälfte: 13-mal mehr! In der Vitamin-D-Gruppe gab es keine Todesfälle, in der Kontrollgruppe verstarben zwei Patienten (Entrenas Castillo *et al.*, 2020). Bei dem verwendeten Calcidiol handelt es sich um eine Vorstufe, die ähnlich wie Vitamin D3 im Körper noch in das aktive Hormon Calcitriol umgewandelt wird.

Neue Studie des Deutschen Krebsforschungszentrums zu Vitamin D

Das **Deutsche Krebsforschungszentrum** (DKFZ) ist die weltweit wohl angesehenste deutsche wissenschaftliche Institution. In einer Studie zu Vitamin D kommen die Autoren des DKFZ zu dem Schluss: "Vitamin-D-Insuffizienz und -Mangel sind weit verbreitet und für einen großen Anteil der Sterblichkeit durch Atemwegserkrankungen bei älteren Erwachsenen verantwortlich, was die Hypothese stützt, dass eine Vitamin-D3-Supplementierung hilfreich sein könnte, um die Belastung durch die COVID-19-Pandemie zu begrenzen."

Bei der Untersuchung mit 9548 Personen zwischen 50–75 Jahren wiesen die Teilnehmer mit Vitamin-D-Insuffizienz (30–50 nmol/l) und Vitamin-D-Mangel (<30 nmol/l) eine stark erhöhte Sterblichkeit durch Atemwegserkrankungen auf. Bei Vitamin-D-Insuffizienz betrug die Sterblichkeit das 2,1-Fache, bei einem Mangel das 3,0-Fache. **Insgesamt konnten 41 % der Todesfälle durch Atemwegserkrankungen auf eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung zurückgeführt werden** (Brenner *et al.*, 2020)**.** Bei der Empfehlung zur Supplementierung orientiert sich das DKFZ an der Endokrinen Gesellschaft, die zu 1500-2000 I.E. Vitamin D am Tag rät (Holick *et al.*, 2011). Diese Empfehlung bezeichnet die Endokrine Gesellschaft selbst als konservativ.

Klinische Beobachtungsstudien zeigen einen klaren Zusammenhang von Vitamin-D-Mangel, Infektionsrisiko und dem Krankheitsverlauf

Die an dieser Stelle zuvor genannten Studien von Alipio (2020) und Raharusuna *et al.* (2020) wurden offenbar zurückgezogen. Im Rahmen der Pandemie ist dies nicht selten passiert, auch in hochrenommierten Journals wie LANCET. Da aus diesem Grund Zweifel an der wissenschaftlichen Korrektheit besteht, wurden die Ergebnisse der Studien aus diesem Artikel entfernt (17.11.2020). Inzwischen wird die grundlegende Aussage der Arbeitsgruppe jedoch in neuen, begutachteten Studien belegt, beispielsweise in einer Meta-Analyse.

Meta-Analyse: Vitamin-D-Mangel verschlimmert COVID-19

Die aktuelle Metaanalyse von Pereira *et al.* (2020) über 26 Studien bestätigt den positiven Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel und der Schwere der Erkrankung von COVID-19. Bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf trat ein Vitamin-D-Mangel häufiger auf als bei leichtem Verlauf. Ein Vitamin-D-Mangel erhöhte zudem das Risiko für einen Krankenhausaufenthalt und das Sterblichkeitsrisiko im Zusammenhang mit COVID-19 deutlich (Odds Ratio: 1,81 bzw. 1,82).

SARS-CoV-2-Infektionsrisiko bei Vitamin-D-Mangel erhöht

In einer von u.a. Michael F. Holick veröffentlichten Studie (Kaufman *et al.*, 2020) wurden über 190 000 Patienten eingeschlossen. Die SARS-CoV-2-Ergebnisse der Patienten wurden mit den Vitamin-D-Werten der Patienten aus den letzten 12 Monaten in Zusammenhang gesetzt. Die SARS-CoV-2-Positivitätsrate war bei den Patienten mit "defizienten" 25(OH)D-Werten (< 20 ng/mL) deutlich höher (12,5 %) als bei den Patienten mit normalen Werten (30-34 ng/mL) (8,1 %) und den Patienten mit hohen Werten ≥ 55 ng/mL (5,9 %). **Damit erhöhte ein Vitamin-D-Mangel das Infektionsrisiko um 50 % im**

Vergleich zu guten Werten und um 112 % im Vergleich zu hohen Vitamin-D-Blutwerten! Dieser Zusammenhang hatte über alle Breitengrade, Ethnien, Geschlechter und Alter hinweg Bestand.

Holick ist Arzt und Biochemiker und der weltweit bedeutendste Vitamin-D-Wissenschaftler. Er identifizierte als erster sowohl Calcidiol, die zirkulierende Hauptform von Vitamin D, als auch Calcitriol, die aktive Form von Vitamin D.

Regelmäßige Vitamin-D-Einnahme oder Bolus-Gabe?

Ziel einer quasi-experimentellen Studie vom Universitätsklinikum Angers (GERIA-COVID-Studie) war es, festzustellen, ob eine Bolus-Gabe Vitamin D nach der Diagnose von COVID-19 oder eine regelmäßige Ergänzung von Vitamin D den Krankheitsverlauf von älteren Patienten verbessern kann (Annweiler *et al.*, 2020).

Die Studie bestand aus drei Gruppen:

- Gruppe 1: Die Patienten erhielten im Vorjahr regelmäßig Vitamin D.
- Gruppe 2: Die Patienten wurden nach der Diagnose von COVID-19 mit Vitamin D supplementiert.
- Gruppe 3: Die Patienten erhielten kein Vitamin D (Kontrolle).

Die Ergebnisse, die am 14. Tag ausgewertet wurden, sind deutlich:

- Gruppe 1: 93,1 % Überlebende,
- Gruppe 2: 81,2 % Überlebende,
- Gruppe 3 ohne Vitamin D: nur 68,7 % Überlebende, d.h. 31,3% sind verstorben...

Aktuell laufen zehn randomisierte, klinische Interventionsstudien in Bezug auf Vitamin D und SARS-CoV-2. Bei diesem Ausblick stellt sich bei dem bisherigen Erkenntnisstand nicht die Frage ob, sondern wann offizielle Empfehlungen zur Überprüfung des Vitamin-D-Spiegels in der Bevölkerung und zur Vitamin-D-Gabe bei COVID-19 unabdingbar sind. In Frankreich gibt es sie bereits – insbesondere unter Verweis auf die Wirkung von Vitamin D gegen den lebensbedrohlichen Zytokinsturm bei COVID-19 (Académie Nationale de Médicine, 2020). Auf diese zentrale Vitamin-D-Wirkung verwiesen wir bereits am 3.3.2020 in einer Pressemitteilung. In Deutschland bezahlen die Krankenkassen meist immer noch nicht die Blutuntersuchung auf Vitamin D, was eine zentrale Basisleistung darstellt.

Vitamin-D gegen das Akute Atemnotsyndrom

Das Akute Atemnotsyndrom (ARDS) ist eine massive Reaktion der Lunge auf schädigende Faktoren. Das ARDS ist akut lebensbedrohlich und weist eine hohe Sterblichkeit auf. **Eine Studie, die im stark betroffenen chinesischen Wuhan an COVID-19-Patienten durchgeführt wurde, zeigt, dass 93 % der verstorbenen Patienten ein ARDS entwickelt hatten (Zhou *et al.*, 2020a).** Das ARDS ist damit eines der Hauptkomplikationen von COVID-19. Unter anderem dieses Syndrom zwingt die schweren COVID-19-Fälle auf die Intensivstation. Präklinische Studien und Beobachtungsdaten ergaben, dass sich das ARDS durch einen Vitamin-D-Mangel verschlimmert und durch Vitamin-D-Gabe verlangsamt werden kann (Quesada-Gomez *et al.*, 2020).

Einer Studie zufolge ist ein Vitamin-D-Mangel (< 50 nmol/l) bei ARDS-Patienten verbreitet. Wurde der Vitamin-D-Spiegel von ARDS-Risikopatienten vor einem riskanten Eingriff auf ein normales Level gebracht, so traten weniger alveolare Kapillarschäden (ARDS-Marker) auf (Dancer *et al.*, 2015).

In einer weiteren Studie wurden Patienten auf der Intensivstation untersucht, die an ein Beatmungsgerät angeschlossen waren. Die Therapie des ARDS umfasst im Wesentlichen die Behandlung der Symptome mittels einer solchen Beatmung. Durch die Gabe von Vitamin D (5 x 100 000 I.E.) konnten die Patienten das Krankenhaus deutlich früher wieder verlassen (18 Tage für Patienten mit 5 x 100 000 I.E.) als Patienten ohne Vitamin-D-Gabe (36 Tage) (Han *et al.*, 2016). Diese Intervention von einigen Euro spart also einige 10.000 Euro an Behandlungskosten auf der Intensivstation.

Dies ist übrigens nur eine kleine Auswahl der Studien. Doch eines ist ganz sicher: **Sowohl klinische Doppelblind-Studien als auch die Wirkmechanismen von Vitamin D belegen die Kausalität.**

Viele Wirkmechanismen in Bezug auf COVID-19 sind inzwischen geklärt. Dabei moduliert Vitamin D das Immunsystem an zentralen Stellen, ein Mangel führt zu einer fehlgesteuerten, lebensgefährlichen Immunreaktion. Vitamin D hilft die CD-8-T-Zellen der spezifischen Immunantwort zu aktivieren (Liu *et al.*, 2020, Sarkar *et al.*, 2016, Veldman *et al.*, 2000), während es die Überreaktion des Immunsystems (Zytokinsturm) hemmt (Calton *et al.*, 2015; D'Avolio *et al.*, 2020, Daneshkhah *et al.*, 2020, Rhodes *et al.*, 2020).

Der ACE2-Rezeptor als Haupteintrittspforte für das Coronavirus

Vitamin D steht eng mit dem Renin-Angiotensin-System in Verbindung. Vitamin D hemmt das Renin-Angiotensin-System und reguliert auf diesem Weg den Blutdruck und Entzündungen (Musafi et al., 2020). Ein langfristiger Vitamin-D-Mangel kann zur übermäßigen Aktivierung des Rezeptors ACE2 führen, so dass mehr Viren in den Körper gelangen können (Li, 2011, Zhou *et al.*, 2020b).

Das Angiotensin-konvertierende Enzym ACE2 hat eine besondere Doppelfunktion als Enzym und als Rezeptor, an dem SARS-CoV-2 mit seinem Bindungsprotein andockt und über den es in die Zelle gelangt. Der ACE2-Rezeptor sitzt in den Zellmembranen von Herz, Lunge, Nieren, Magen-Darm-Trakt, in den Endothelzellen der Blutgefäße und im Nervensystem (daher der typische Geschmacksverlust). In diese Organe kann das Corona-Virus daher besonders gut eindringen und sich replizieren, was das Multiorganversagen bei schweren COVID-19-Fällen erklärt.

Die Aktivität von ACE2 ist (mit-)entscheidend für den unterschiedlich schweren Krankheitsverlauf von COVID-19 bei Kindern, Erwachsenen und Personen mit Vorerkrankungen. Ist ACE2 in der Lunge besonders aktiv – wie es bei vielen Vorerkrankungen der Fall ist – begünstigt dies einen lebensbedrohlichen Krankheitsverlauf. Kinder sind hingegen durch eine schwache ACE2-Aktivität geschützt und erkranken nur selten schwer.

In der Nase haben wir alle diese ACE2-Rezeptoren. Solange das Virus dort bzw. im Rachen bleibt, ist der Verlauf meistens harmlos. Befällt das Virus jedoch die Lunge und andere Organe, sind bestimmte Personengruppen besonders gefährdet.

Die Bradykinin-Hypothese

Bradykinin ist ein Botenstoff mit Histamin-ähnlichen Wirkungen, der die Gefäße durchlässig macht. Laut Frank van de Veerdonk trägt Bradykinin vermutlich stark zur besonderen, beatmungsresistenten COVID-19-Lungenentzündung bei (van de Veerdonk et al., 2020). Etwa die Hälfte der beatmeten Patienten verstirbt trotz Beatmung. Veerdonk bestätigt damit eine neue vielversprechende Theorie.

SARS-CoV-2 „kapert" ACE2, um in die Zellen einzudringen und diese zu schädigen, wodurch ACE2 herunterreguliert, seine Schutzwirkung reduziert und schädliche Angiotensin-II-Effekte verstärkt werden (Chun *et al.*, 2020). Eine weitere Nebenwirkung: Da ACE und ACE2 für den Abbau von Bradykinin verantwortlich sind, kommt es zu einem Bradykinin-Sturm und einer Entzündungskaskade. Der ACE2-Rezeptor, das Renin-Angiotensin-System (RAS) und sein Einfluss auf die Entwicklung eines Bradykinin-Sturms spielen daher eine zentrale Rolle für den Krankheitsverlauf (Garvin et al., 2020).

Das Virus wirkt in der Zelle also wie ein natürlicher ACE2-Hemmer, was z. B. den trockenen Husten und die Geschmacksstörungen erklärt – typische Nebenwirkungen von ACE-Hemmern. Jacobsons Team empfiehlt neben Medikamenten auch Vitamin D, da dieses unter anderem im RAS-System eine wichtige Rolle spiele und den Bradykinin-Sturm abmildern könnte.

Das RKI verkennt immer noch die Bedeutung eines optimalen Vitamin-D-Spiegels

Journalisten zitieren gerne das Robert-Koch-Institut (RKI). Die aktuelle Stellungnahme des RKI zum Thema Vitamin D ist jedoch – ähnlich wie bei der Masken-Thematik – verunsichernd (RKI, 2019). Die Gefahr einer Überdosierung ist verglichen mit den positiven Gesundheitswirkungen eines optimalen Vitamin-D-Spiegels äußerst gering – doch genau das wird in der offiziellen Stellungnahme leider nicht deutlich.

Wie versorge ich mich mit Vitamin D?

Das Institut beschreibt, wie ein ganzjährig zu niedriger Vitamin-D-Wert vermieden werden kann: **Dafür reiche es laut RKI aus, sich in den Monaten März bis Oktober zwei- bis dreimal pro Woche mit unbedeckten Händen, Armen und Gesicht ohne Sonnenschutz so lange der Sonne auszusetzen,**

bis die Hälfte der Zeit verstrichen ist, in der sonst ein Sonnenbrand entstehen würde (Wer kennt diesen Zeitraum?). Da das Vitamin im Fett- und Muskelgewebe gespeichert werden kann, könne der Körper durch diese Maßnahme eine Vitamin-D-Reserve für den Winter anlegen. Das mag vielleicht bei hellen Hauttypen im Sommer funktionieren.

1) Je dunkler der Hauttyp, desto mehr Sonne braucht man zur Vitamin-D-Bildung. Der Sonnen-Bedarf nach Hauttyp unterscheidet sich um ein Vielfaches (Chen *et al.*, 2010).

2) Der Vorschlag des RKI funktioniert in der Realität nicht. Das liegt nicht nur am Mangel an hellseherischen Fähigkeiten der Deutschen, welche die RKI-Empfehlung abverlangt, sondern vor allem auch an unserer modernen Lebensweise. Fakt ist, ein Großteil der Bundesbürger hat viel zu niedrige Vitamin-D-Werte und das sogar im Sommer (Sowah *et al.*, 2017). Dazu später mehr.

Auch **Nahrungsergänzungsmittel** werden vom RKI als Möglichkeit erwähnt, den Vitamin-D-Status zu verbessern. Dabei wird jedoch im nächsten Atemzug vor einer akuten oder schleichenden Intoxikation gewarnt – die letztendlich sogar bis zum Tod führen kann. Es ist allgemein bekannt, dass zu hohe Vitamin-D-Dosierungen mit Nebenwirkungen verbunden sein können.

Zur Vitamin-D-Historie: 1919 entdeckte man, dass UV-Strahlung und Sonnenlicht Rachitis heilen. Wenig später wurde die Rachitis-Therapie mit Lebertran eingeführt, der reich an Vitamin D und A ist. Diese Therapie hatte oft schwere Nebenwirkungen zur Folge, weil man gar nicht wusste, welche Vitamin-Mengen man tatsächlich aufnahm. Auf dieser falschen, nebenwirkungsreichen Anwendung und dem damals einzig bekannten Vitamin-D-Nutzen fußte wohl die alte DGE-Empfehlung von 200 I.E. Vitamin D am Tag, mit der die DGE besonders vorsichtig sein wollte. Diese Empfehlung galt über viele Jahrzehnte und war komplett falsch.

2012 vervierfachte die DGE schließlich die Zufuhrempfehlung auf 800 I.E. Vitamin D täglich (DGE, 2012)! Aber auch diese 800 I.E. sind nach den aktuellen Erkenntnissen noch deutlich zu niedrig. 800 I.E. reichen zwar aus, um einen Mangel zu verhindern – sie reichen aber fast nie für gute Blutspiegel, die Menschen normalerweise haben, wenn sie sich überwiegend im Freien aufhalten. Obgleich wir für ein solches Leben genetisch nicht ausgestattet sind, leben wir heute überwiegend drinnen. Fenster verhindern die körpereigene Vitamin-D-Bildung vollständig.

Das Prohormon Vitamin D heilt übrigens nicht nur Rachitis, es bewirkt noch viel mehr: Insgesamt fand man bisher 2776 Bindungsstellen des Vitamin-D-Rezeptors im Bereich von 229 Genen (Ramagopalan *et al.*, 2010). Für eine Wirkung auf das Immunsystem sind höhere Dosierungen notwendig. Auf diese nicht mehr ganz neuen Erkenntnisse haben viele offizielle Stellen nie angemessen reagiert.

Welche Menge ist sicher?

Zu dieser entscheidenden Frage schweigt das RKI, obwohl es eine hochoffizielle Antwort gibt, die dem Bürger die Angst vor einer Vitamin-D-Vergiftung nehmen könnte. Die von Natur aus vorsichtige Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) erklärt, dass die **tägliche Einnahme von 4000 I.E. Vitamin D** sicher ist (EFSA, 2012). Das ist das Fünffache der DGE-Empfehlung und entspricht genau der Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Altersmedizin für alle Personen ab 70 Jahren. Diese renommierte Ärztegesellschaft bezeichnet den **Vitamin-D-Blutwert von ≥ 75 nmol/l (≥ 30 ng/ml) übrigens als „physiologisch konservative Schätzung“** und argumentiert u. a., dass Menschen, die im Freien arbeiten, im Sommer regelmäßig doppelt so hohe Blutwerte haben (*American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults*, 2014). Über 150 nmol/l sollte der Vitamin-D-Spiegel jedoch nicht liegen, da hier unerwünschte Nebenwirkungen auftreten können (NIH, 2020). Daher sollte man bei einer regelmäßigen Einnahme mehr als 4000 I.E. Vitamin D auf jeden Fall die Blutspiegel von Vitamin D und Calcium kontrollieren.

Zur Umrechnung von Serumwerten und Mengeneinheiten:

Die Serumwerte von Vitamin D (25-OH-Vitamin D) werden sowohl in nmol/l als auch in ng/ml angegeben. Der Umrechnungsfaktor hierfür ist 2,5.

Beispiel 1: 50 nmol/l : 2,5 = 20 ng/ml

Beispiel 2: 20 ng/ml * 2,5 = 50 nmol/l

Die Menge an Vitamin D wird meist in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, oft aber auch in µg. Der Umrechnungsfaktor hierfür ist 40.

Beispiel 1: 800 I.E. : 40 = 20 µg

Beispiel 2: 20 µg * 40 = 800 I.E.

Büroarbeit verursacht Vitamin-D-Mangel – sogar im Sommer

Neben dem „Normalfall“, also dass 80–90 % der Vitamin-D-Versorgung durch den beschriebenen regelmäßigen Aufenthalt im Freien gedeckt werden kann, führt das RKI zahlreiche Faktoren auf, die einer körpereigenen Vitamin-D-Synthese entgegenstehen. Dazu zählen äußere (z. B. Bewölkung, Luftverschmutzung) und individuelle Faktoren (z. B. Hautfarbe, Büroarbeit, verändertes Freizeitverhalten). Dass es eben nicht „normal“ ist, seinen Vitamin-D-Spiegel ganzjährig zu 80–90 % über eine sonnenbestrahlte Haut zu decken, wird vor allem bei den Themen Büroarbeit und verändertes Freizeitverhalten deutlich. Die arbeitende Bevölkerung sitzt nun mal tagsüber im Büro und Kinder nutzen eher neueste digitale Medien als auf den Spielplatz zu gehen.

Dass Vitamin-D-Mangel nicht nur im Winter ein Thema ist, zeigen die folgenden Zahlen: Über das Jahr gesehen haben 77,5 % der Personen, die in geschlossenen Räumen arbeiten – und das sind viele – einen Vitamin-D-Mangel (< 50 nmol/l). Am niedrigsten sind die Vitamin-D-Werte dieser Indoor-Arbeiter im Frühling (41,8 nmol/l), wenn die lange, sonnenarme Zeit gerade vorüber ist. Im Sommer erreichen sie mit 65,8 nmol/l ihren höchsten Wert. Damit liegen sie aber sogar in der sonnenreichsten Jahreszeit – inklusive sonnenreichem Sommerurlaub – immer noch unterhalb der optimalen Vitamin-D-Werte (> 75 nmol/l) (Sowah *et al.*, 2017).

Dass man durch das geschlossene Fenster kein Vitamin D bilden kann, ist bekannt. Die kurzwelligen UVB-Strahlen (290-320 nm), die in unserer Haut die Vorstufe von Vitamin D bilden, werden von den Fensterscheiben abgehalten. Dass das Vitamin dabei sogar abgebaut wird, ist hingegen weniger bekannt: Die Fensterscheiben lassen die etwas längerwelligen UVA-Strahlen (321-400 nm) der Sonne passieren – und diese bauen das körpereigene Vitamin D ab. Dadurch, dass die meisten von uns sich tagtäglich im Auto und im Büro aufhalten, haben wir also fast keine Chance, auf natürlichem Weg – also über unsere Haut – einen stabilen Vitamin-D-Spiegel aufzubauen und aufrechtzuerhalten (Godar *et al.*, 2009).

Wie viele Menschen haben einen Vitamin-D-Mangel?

Naturvölker aus Ostafrika, deren Haut das ganze Jahr über der Sonne ausgesetzt ist, liefern uns Informationen zum natürlichen Vitamin-D-Spiegel – und bestätigen die optimalen Werte von über 75 nmol/l. Die untersuchten Völker halten sich tagsüber vor allem im Freien auf, bei nur moderater Bekleidung des Körpers. Obwohl die direkte Sonne gemieden wurde, lagen die Vitamin-D-Werte im Schnitt bei 115 nmol/l (Luxwolda *et al.*, 2012 und 2013).

Das RKI untermauert mit seinen eigenen Zahlen, dass eine Vitamin-D-Versorgung durch regelmäßige Aufenthalte im Freien nicht üblich ist. Demnach erreichen mit 61,5 % mehr als die Hälfte der erwachsenen Deutschen <u>nicht</u> die laut RKI erstrebenswerten Blutwerte von >= 50 nmol/l 25(OH)Vitamin D (Rabenberg *et al.*, 2015). Studien zur Erkrankung COVID-19 zeigen, dass sogar Werte von > 75 nmol/l 25(OH)Vitamin D notwendig sind, um den Krankheitsverlauf stark positiv zu beeinflussen (Alipio, 2020, Raharusuna *et al.*, 2020).

Diesen Wert erreichen in Deutschland 88,2 % der Erwachsenen <u>nicht</u> (Rabenberg *et al.*, 2015). Während also über 73 Millionen Deutsche von einer Vitamin-D-Gabe profitieren würden, weisen offizielle Stellen und die Massenmedien überwiegend auf Intoxikationen und die Gefahren von Vitamin D hin. Doch dies sind Einzelfälle und beruhen auf falscher Anwendung.

Statt den Bürgern mit Berichten über drastische Einzelfälle zur Vitamin-D-Überdosierung Angst zu machen und vor einer sinnvollen Nahrungsergänzung mit Vitamin D zu warnen, wäre es wünschenswert, wenn die Medien transparente Aufklärung betreiben würden. Aufklärung nimmt die Angst und die Bürger fühlen sich ernst genommen – sie erhalten verlässliche Informationen und müssen sich nicht in alternativen Foren informieren, weil es sonst keine hilfreichen Informationen gibt. Wenn jeder einzelne durch sinnvolle Informationen in die Lage versetzt wird, Verantwortung für seine Gesundheit zu übernehmen, ist allen geholfen – dem Individuum und der Gesellschaft. Das wird insbesondere in Pandemie-Zeiten deutlich.

<u>Ausreichende Vitamin-K-Spiegel sind bei hohen Vitamin-D-Gaben wichtig</u>

Vitamin D kann Serum-Calcium erhöhen, Vitamin K2 aktiviert Calcium-Bindungsproteine

Das Risiko einer Vitamin-D-Hypervitaminose wird nicht nur vom RKI häufig als Argument gegen die Supplementierung von Vitamin D genannt. Diese kann zu Nebenwirkungen wie Hypercalcämie, Gefäßverkalkung, Osteoporose und Nierensteinen führen. Tatsächlich erfolgen die meisten Nebenwirkungen nicht direkt durch das Vitamin D, sondern durch die erhöhte Aufnahme von Calcium

und Phosphat. Jahrzehntelang wurde Vitamin D überwiegend zusammen mit zu hochdosiertem Calcium von 1000 mg pro Portion verabreicht. Heute weiß man, dass diese hohe Calciummenge mehr Schaden als Nutzen hatte. Wer also Vitamin D über 4000 I.E. am Tag einnimmt, sollte auf eine maßvolle Calcium- und Phosphatzufuhr achten. Nicht nur über Supplemente, sondern vor allem auch Milchprodukte nimmt man hohe Mengen an Calcium und Phosphat auf, die zu einer Gefäßverkalkung führen können.

Eine weitere zentrale und häufige Ursache der Hypercalcämie liegt in einem Mangel an Vitamin K, da bei hoher Vitamin-D-Aufnahme der Bedarf an Vitamin K steigt. Denn Vitamin D trägt zur Bildung von Proteinen bei, für deren Aktivierung (Carboxylierung) Vitamin K notwendig ist (Osteocalcin, MGP). Um diese Proteine zu aktivieren, sollte der Vitamin-K-Status im Blut ausreichend sein.

Daher wundert es nicht, dass die Kombination eines niedrigen Vitamin-D- und Vitamin-K-Status in einer Studie aus den Niederlanden mit einer um 46 % erhöhten Gesamtsterblichkeit einher geht (van Ballegooijen *et al.*, 2020). Es wird daher empfohlen, eine Nahrungsergänzung von Vitamin D mit Vitamin K zu kombinieren (Goddek, 2020). Vor allem bei hohen Vitamin-D-Gaben ist dies wichtig.

Bei Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten, also Gerinnungshemmer von Cumarin-Typ, sollte eine Nahrungsergänzung mit Vitamin K2 mit dem Arzt besprochen werden.

Die Vitamin-K-Triage könnte das hohe Thromboserisiko erklären

Eine häufige zum Tode führende Komplikation von COVID-19 sind kleinste Blutgerinnsel. COVID-19-Patienten weisen oft einen Mangel an dem für die Blutgerinnung wichtigen Vitamin K auf – je schwerer der COVID-19-Verlauf, desto stärker war der Vitamin-K-Mangel in einer neuen niederländischen Studie (Dofferhoff *et al.*, 2020). Ursächlich für den schweren Vitamin-K-Mangel bei COVID-19-Patienten ist auch ein erhöhter Vitamin-K-Verbrauch im Rahmen der Lungenentzündung, wodurch die Vitamin-K-Speicher entleert werden (Janssen *et al.*, 2020).

Die Triage-Theorie von Janssen erklärt, dass bei einem Vitamin-K-Mangel vorrangig gerinnungsfördernde Faktoren in der Leber produziert werden – auf Kosten anderer Vitamin-K-abhängiger Proteine. So kommt das endotheliale Protein S bei einem Vitamin-K-Mangel zu kurz. Das Vitamin-K-abhängige Protein S hemmt die Blutgerinnung und spielt bei der Prävention von lokalen Thrombosen eine Rolle. Bei Vitamin-K-Mangel ist die wichtige Funktion des Protein S bei COVID-19 beeinträchtigt, was die verstärkte Thrombusbildung mit erklärt. Janssen führt jetzt eine klinische Studie mit der Gabe von Vitamin K2 als all-trans-MK-7 durch, weil dieses die längste Wirkung im Körper hat – etwa 50-mal länger als Vitamin K1.

Dringender Handlungsbedarf in Alten- und Pflegeheimen

Vor allem ältere Menschen haben ein stark erhöhtes Risiko, an einer Lungenentzündung zu erkranken, insbesondere bei einem stationären Krankenhausaufenthalt oder wenn sie in einem Altenheim wohnen. Ältere Menschen sind auch von COVID-19 überdurchschnittlich häufig betroffen – sie zählen daher auch zur Risikogruppe. Italienische Zahlen zeigen, dass sich im Durchschnitt Personen mit 62 Jahren mit dem Virus infizieren, das durchschnittliche Alter für tödliche Verläufe liegt jedoch bei 80 Jahren; 57 % der an COVID-19-Verstorbenen waren sogar älter als 80 Jahre. Fast 96 % der Italiener mit tödlichem Verlauf litten bereits an einer Vorerkrankung – davon 68 % an Bluthochdruck (Ebhardt und Bertacche, 2020).

Besonders stark ist die Gefährdung älterer Menschen, wenn diese in einem Alten- oder Pflegeheim untergebracht sind – hier ist die Sterblichkeit sehr hoch. In den USA sind 42 % aller COVID-19-Todesfälle auf Alten- und Pflegeheime, Einrichtungen für Betreutes Wohnen oder vergleichbare Langzeit-Pflegeeinrichtungen zurückzuführen (Girvan und Roy, 2020). Neben den in dieser Altersgruppe häufigen Vorerkrankungen, spielt auch der Vitamin-D-Spiegel eine wichtige Rolle. Dieser ist bei Senioren in Heimen besonders niedrig (Schilling, 2012). Die Vitamin-D-Gabe ist eine extrem einfache, preiswerte und hoch wirkungsvolle Maßnahme, die Gesamtsterblichkeit, die Sterblichkeit an Atemwegsinfekten und an COVID-19 in Alten- und Pflegeheimen deutlich zu senken. Dafür müsste man sich nur nach den Leitlinien der Amerikanischen Ärztegesellschaft für Altersmedizin richten.

Vitamin D ist eine extrem preiswerte Maßnahme, die nachweislich auch die Gesamtsterblichkeit senkt – und das nach höchsten wissenschaftlichen Standards wie der Cochrane-Analyse: Die Cochrane-Metaanalyse aus über 56 randomisierten Studien mit insgesamt 95.286 Teilnehmern ergab, dass eine gute Vitamin-D-Versorgung die allgemeine Sterblichkeit bei älteren Menschen signifikant verringert, sowohl bei selbstständig Lebenden als auch bei Heimbewohnern (Bjelakovic *et al.*, 2014).

Literatur

Académie Nationale de Médicine (2020): Communiqué de l'Académie nationale de Médecine: Vitamine D et Covid-19. URL: http://www.academie-medecine.fr/communique-de-lacademie-nationale-de-medecine-vitamine-d-et-covid-19/

American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults (2014): Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. J Am Geriatr Soc; 62(1): 147-152.

Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée 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(11):3377.

Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, *et al.* (2014): Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst Rev.; (1): CD007470. doi:10.1002/14651858.CD007470.pub3

Brenner H, Holleczek B, Schöttker B (2020): Vitamin D Insufficiency and Deficiency and Mortality from Respiratory Diseases in a Cohort of Older Adults: Potential for Limiting the Death Toll during and beyond the COVID-19 Pandemic? Nutrients; 12: 2488.

Busby M (2020): Covid: UK government requests guidance on vitamin D use. www.theguardian.com, 14.11.220 URL: https://www.theguardian.com/world/2020/nov/14/covid-uk-government-requests-guidance-on-vitamin-d-use (17.11.2020)

Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ (2015): The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies. PLoS One; 10(11): e0141770.

Chen TC, Lu Z, Holick MF (2010): Photobiology of Vitamin D. In: Holick MF (Hrsg.): Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications. Part I: Introduction and Basic Biology. Chapter 2. 35-60.

Chung MK, Karnik S, Saef J, et al. (2020):SARS-CoV-2 and ACE2: The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy. EBioMedicine. 58:102907. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102907

Dancer RC, Parekh D, Lax S, D'Souza V, Zheng S, Bassford CR, Park D, Bartis DG, Mahida R, Turner AM, Sapey E, Wei W, Naidu B, Stewart PM, Fraser WD, Christopher KB, Cooper MS, Gao F, Sansom DM, Martineau AR, Perkins GD, Thickett DR (2015): Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). Thorax; 70(7): 617-624.

Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V (2020): The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. BMJ; doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578

D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, Keller F, Cantù M (2020): 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. Nutrients; 12(5). pii: E1359.Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, Quesada Gomez JM (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. Aug 29 : 105751. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751 [Epub ahead of print]

DGE (2012): Neue Referenzwerte für Vitamin D. Presseinformation vom 10. Januar 2012. URL: https://www.dge.de/uploads/media/DGE-Pressemeldung-aktuell-01-2012-Vitamin-D.pdf

Dofferhoff ASM, Piscaer I, Schurgers LJ *et al.* (2020): Reduced Vitamin K Status as a Potentially Modifiable Prognostic Risk Factor in COVID-19. Clinical Infectious Diseases, ciaa1258, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1258

Ebhardt T, Bertacche M (2020): Italy Says 96% of Virus Fatalities Suffered From Other Illnesses. URL: https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-05-26/italy-says-96-of-virus-fatalities-suffered-from-other-illnesses

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2012): Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. EFSA Journal; 10(7): 2813.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2016): Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. EFSA Journal; 14(10): 4547.

Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, *et al.* (2020): A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. eLife 2020;9:e59177. URL: https://elifesciences.org/articles/59177 (07.09.2020)

Girvan G, Roy A (2020): Nursing Homes & Assisted Living Facilities Account for 45% of COVID-19 Deaths. The Foundation for Research on Equal Opportunity (FREOPP). URL: https://freopp.org/the-covid-19-nursing-home-crisis-by-the-numbers-3a47433c3f70 (31.08.2020)

Godar DE, Landry RJ, Lucas AD (2009): Increased UVA exposures and decreased cutaneous Vitamin D(3) levels may be responsible for the increasing incidence of melanoma. Med Hypotheses; 72(4): 434-443.

Goddek (2020): Vitamin D3 and K2 and their potential contribution to reducing the COVID-19 mortality rate. International Journal of Infectious Diseases; 99: 286-290.

Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L, Hebbar G, Lee MJ, Liu S, Ziegler TR, Martin GS (2016): High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. J Clin Transl Endocrinol; 4: 59-65.

Hancocks N (2020): COVID-19: Scientists raise the vitamin D alarm. URL: https://www.nutraingredients.com/Article/2020/10/01/COVID-19-Scientists-raise-the-vitamin-D-alarm (06.10.2020)

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine Society (2011): Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab; 96(7): 1911-1930.

Ilie PC, Stefanescu S, Smith L (2020): The Role of Vitamin D in the Prevention of Coronavirus Disease 2019 Infection and Mortality. Aging Clin Exp Res; 1-4.

International Scientists Panel (2015): Scientists' Call to D*actionThe Vitamin D Deficiency Epidemic. A Consortium of Scientists, Institutions and Individuals Committed to Solving the Worldwide Vitamin D Deficiency Epidemic. URL: https://www.grassrootshealth.net/wp-content/uploads/2017/12/scientists_call-to-daction_121817.pdf?_ga=2.207631826.1732466458.1601989407-54612969.1601989407

Janssen R, Visser MPJ, Dofferhoff ASM, Vermeer C, Janssens W, Walk J (2020): Extrahepatic vitamin K insufficiency in Covid-19: does the micronutrient triage theory provide the missing link between lung damage and thromboembolism? British Journal of Nutrition, preprint, eingereicht am 12.07.2020.

Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. (2020): SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. PLoS One.15(9):e0239252. doi: 10.1371/journal.pone.0239252.

Li YC (2011): Vitamin D and the Renin-Angiotensin System. In: Vitamin D (Third Edition). Academic Press. Chapter 40, 707-723.

Liu J, Li S, Liu J, *et al.* Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. EBioMedicine. 2020;55:102763. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763

Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA (2012): Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. Br J Nutr; 108(9):1557-61.

Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, van der Veer E, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA (2013): Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. Eur J Nutr; 52(3):1115-25.

Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths C, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr (2017): Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ; 356: i6583.

Musavi H, Abazari O, Barartabar Z, Kalaki-Jouybari F, Hemmati-Dinarvand M, Esmaeili P, Mahjoub S (2020): The benefits of Vitamin D in the COVID-19 pandemic: biochemical and immunological mechanisms. Arch Physiol Biochem. 2020 Oct 8:1-9. DOI: 10.1080/13813455.2020.1826530. Epub ahead of print. PMID: 33030073.

NIH (National Institutes of Health) (2020): Vitamin D. Fact Sheet for Health Professionals. URL: https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/ (06.10.2020).

Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. (2020 Nov): Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 1-9. doi: 10.1080/10408398.2020.1841090. Epub ahead of print.

Quesada-Gomez JM, Entrenas-Castillo M, Bouillon R (2020): Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020_166. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology; 202: 105719. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105719.

Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GB. Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). BMC Public Health. 2015;15:641. Published 2015 Jul 11. doi:10.1186/s12889-015-2016-7

Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, Handunnetthi L, Handel AE, Disanto G, Orton SM, Watson CT, Morahan JM, Giovannoni G, Ponting CP, Ebers GC, Knight JC (2010): A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. Genome Res; 20(10): 1352-1360.

Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA (2020): Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. Aliment Pharmacol Ther. doi: 10.1111/apt.15777; [Epub ahead of print].

RKI (2019): Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D. URL: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html (06.10.2020)

Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, Li YC, Kalia V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. Crit Rev Clin Lab Sci. 2016;53(2):132-145. doi:10.3109/10408363.2015.1094443

Schilling S (2012): Epidemischer Vitamin-D-Mangel bei Patienten einer geriatrischen Rehabilitationsklinik. Deutsches Ärzteblatt; 109(3): 33-38

Sowah D, Fan X, Dennett L, Hagtvedt R, Straube S (2017): Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. BMC Public Health; 17(1): 519.

van Ballegooijen AJ, Beulens JWJ, Kieneker LM, *et al.* (2020): Combined low vitamin D and K status amplifies mortality risk: a prospective study [published online ahead of print, 2020 Aug 17]. Eur J Nutr.; 10.1007/s00394-020-02352-8. doi:10.1007/s00394-020-02352-8

van de Veerdonk F, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Bruggemann RJ; van der Hoeven H (2020): Kinins and Cytokines in COVID-19: A Comprehensive Pathophysiological Approach. Preprints 2020, 2020040023. DOI: 10.20944/preprints202004.0023.v1

Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. Arch Biochem Biophys. 2000; 374:334–338.10.1006/abbi.1999.1605

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020a): Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet; 395(10229): 1054-1062.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL (2020b): A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature; doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. [Epub ahead of print].