

# Vitamin D



## Vitamin D-Mangel ...und pulmonale Erkrankungen

Bereits banale Atemwegsinfekte können Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit der Erkrankten deutlich beeinträchtigen. Das ist nicht nur lästig für die Betroffenen, sondern hat auch enorme volkswirtschaftliche Konsequenzen. Denn Atemwegsinfekte rangieren als Grund für Krankmeldung ganz weit vorne, wie der Gesundheitsreport 2018 der Techniker Krankenkasse bestätigt (Techniker 2018).

Die Folgen anderer Erkrankungen der Lunge sind jedoch für die Betroffenen wesentlich gravierender als die vorgenannten Atemwegsinfekte. Hierbei handelt es sich vor allem um die Volkskrankheiten Asthma und COPD. Im Jahr 2017 waren bei den Männern 32,4 und bei den Frauen 41,5 Fälle von Arbeitsunfähigkeit je 100 Versicherungsjahren durch Atemwegserkrankungen verursacht gefolgt von orthopädischen Problemen und psychischen Störungen. Bedingt durch diese großen Fallzahlen summieren sich die Ausfälle zu einem enormen Kontingent an krankheitsbedingten Fehltagen mit entsprechenden Kosten. Alles in allem Gründe genug, einmal nachzuschauen, was der „Alleskönner Vitamin D, unser Sonnenhormon“ bei Erkrankungen der Lunge zu bieten hat.

### Vitamin D und akute Infekte der Lunge

Dass die UV-Strahlen der Sonne gegen Atemwegserkrankungen helfen und die Lungenfunktion verbessern, ist seit mehr als 100 Jahren bekannt. Dass dahinter unter anderem das „Sonnenschein-Vitamin D“ steckt, ist eine Entdeckung aus jüngster Zeit. So konnte vor einigen Jahren der Zusammenhang zwischen dem zunehmenden Vitamin D-Mangel im „Vitamin D-Winter“, von Oktober bis März, und Infektionen aller Art, vor allem aber der Grippe, schlüssig nachgewiesen werden.

Forscher aus Großbritannien sind in Untersuchungen der Frage nachgegangen, ob und in welchem Ausmaß sich die Versorgung mit Vitamin D auf Infektionen der Atemwege und der Lunge auswirkt. Das Ergebnis war eindeutig: Je höher der Vitamin D-Wert im Blut der Probanden, desto geringer die Wahrscheinlichkeit einer Atemwegsinfektion. Jeder Anstieg von nur 4 ng/ml senkte das Krankheitsrisiko jeweils um sieben Prozent.

Dabei erlauben die beachtlichen Fortschritte in der Labordiagnostik zusätzliche Einblicke in die pathophysiologischen Zusammenhänge, wie eine im Jahr 2018 publizierte Arbeit zeigt: bei 86 Patienten kam es unter der Behandlung mit Vitamin D zu einem signifikanten Anstieg der Serumspiegel von IL-10 and IFN $\gamma$ , während IL-5, IL-9, and IL-13 als Ausdruck der Immunmodulation durch Vitamin D signifikant abnahmen. In der behandelten Gruppe sank die Anzahl von Atemwegsinfekten

deutlich ab und war verbunden mit dem Anstieg von IL-10 and IFN $\gamma$  im Serum sowie einem Anstieg des körpereigenen „Antibiotikums Cathelicidin“ im Speichel (Ramos-Martinez et al. 2018).

### Vitamin D bei COPD

Die Arbeitsgruppe von Zhu veröffentlichte 2015 eine Übersichtsarbeit, in der 18 Studien zusammengefasst wurden. Sie berichtet, dass in den epidemiologischen Studien bei der COPD die Häufigkeit eines Vitamin D-Mangels mit dem Ausmaß der Erkrankung signifikant (nachweisbar) zunahm. Die vier prospektiven Studien zeigten positive Effekte einer Vitamin D Supplementation auf das Krankheitsgeschehen (Zhu et al. 2015). Eine 2018 publizierte, umfangreiche Studie aus Dänemark mit 35.153 Bürgern im Alter von 20-100 Jahren findet ebenfalls eine deutliche Beziehung zum klinischen Bild, in diesem Fall zwischen dem Vitamin D-Gehalt und einer erhöhten Mortalität (Sterblichkeit) bei COPD Patienten. Ist die Diagnose COPD spirometrisch (durch Lungenfunktionsmessung) gesichert, beträgt die mittlere Lebenserwartung 70,2 Jahre bei einem Vitamin D Spiegel von < 12,5nmol/L und 80,3 Jahre bei den Patienten, die einen Vitamin D Spiegel  $\geq$  50nmol/L aufwiesen. Dies bedeutet eine reduzierte Lebenserwartung von glatt zehn Jahren im Rahmen des Vitamin D-Mangels (Færk et al. 2018).

Eine italienische Arbeitsgruppe fand bei knapp 100 Patienten mit COPD folgende Situation: 96 % der Patienten hatten einen Mangel und 36 % einen schweren Mangel an Vitamin D. Ein schwerer Mangel an Vitamin D war verbunden mit einem 30-fachen Risiko für eine Exazerbation und einem knapp vierfachen Risiko für eine Aufnahme im Krankenhaus (Abb. 1). Ein schwerer Mangel an Vitamin D für die zusätzlich zu einem 18-fachen Risiko für eine häufigere Exazerbation (Malinowski et al. 2014).

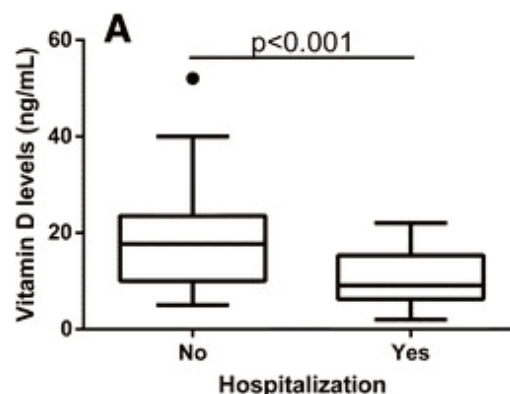


Abb. 1 Abhängigkeit des Vitamin D-Spiegels von der Notwendigkeit für einen Krankenhausaufenthalt (A).

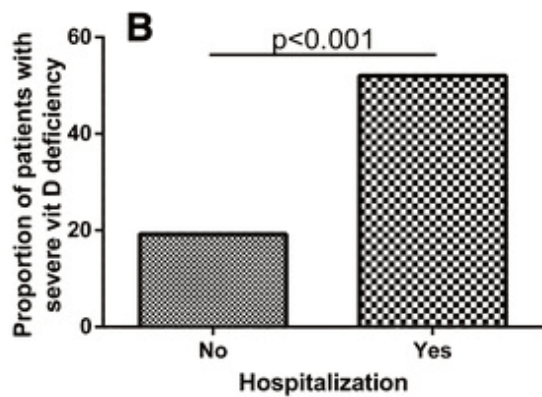


Abb. 1b Gesteigerte Wahrscheinlichkeit für einen Krankenhausaufenthalt bei einem schweren Vitamin D Mangel (B) (Malinovski et al. 2014).

Eine ägyptische Arbeitsgruppe untersuchte ebenfalls den Einfluss des Vitamin D-Spiegels bei chronisch erkrankten Patienten, die wegen akuter Verschlechterung ihres Zustandes ins Krankenhaus eingewiesen wurden. Dabei handelte es sich außer COPD-Patienten um solche mit chronischen Leber- sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schlaganfall. Der Vitamin D-Spiegel dieser Patienten war signifikant invers korreliert mit der Dauer des Aufenthaltes im Krankenhaus ( $p < 0.001$ ). Darüber hinaus fand sich wie in der Studie von Færk ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben in Abhängigkeit vom Vitamin D Spiegel (Botros et al. 2018).

Auch wenn bei der COPD wohl „lediglich“ die Vermeidung der Exazerbationen durch die Reduktion von Atemwegsinfekten von Bedeutung zu sein scheint, sind die klinischen Effekte einer gezielten Gabe von Vitamin D beachtlich. So zeigten COPD Patienten in einer randomisierten Studie unter 2000 IE Vitamin D nach einem halben Jahr eine deutliche Reduktion der Häufigkeit von Exazerbationen: zu Beginn der Studie wiesen alle Patienten, am Ende nur noch 3 % eine Exazerbation auf (Khan et al. 2017). Eine iranische Arbeitsgruppe berichtet ebenfalls über eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bei den therapierten Patienten, obwohl die gewählte Therapie (300.000 IE mit einer einmaligen intramuskulären Injektion) sicherlich nicht als ideal anzusehen ist (Pourrashid et al. 2018). Auch die vier prospektiven Studien in der schon zitierten Übersichtsarbeit von Zhu zeigen positive Effekte einer Vitamin D Supplementation (Zhu et al. 2015). Dabei wird allerdings in keiner der Arbeiten der zusätzliche Effekt berücksichtigt, den die Vitamin D Gabe auf die in der Regel zahlreich vorhandenen Komorbiditäten (Begleiterkrankungen) dieser Erkrankungen hat. Hier eröffnet sich noch ein umfangreiches Forschungsfeld.

## Vitamin D und Asthma

In einer US-amerikanischen Studie an 18.883 Personen (Alter > zwölf Jahre) – repräsentativer Querschnitt der

US-Bevölkerung („3rd National Health and Nutrition Examination Survey“) – wurde der Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Spiegel im Serum und der Anfälligkeit für Infekte der oberen Atemwege in Bezug auf die Jahreszeit untersucht.

Dabei korrelierte der Vitamin D-Status invers mit der Infektrate der oberen

Atemwege: Gegenüber den Probanden mit einem normalen 25-(OH)D-Status ( $\geq 30$  ng/ml) hatten die Probanden mit einem insuffizienten Status (10 bis 30 ng/ml) eine 1,24-fach erhöhte Infektrate und die Probanden mit einem ausgeprägten Vitamin D-Mangel ( $< 10$  ng/ml) eine 1,36-fach erhöhte Infektrate. Bei Patienten mit Asthma bronchiale oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) war die Infektrate sogar 2,26-fach bzw. 5,67-fach erhöht (Ginde et al. 2009).

In einer randomisierten Doppelblind-Studie mit 247 mongolischen Schulkindern wurde der Effekt der täglichen Einnahme von Vitamin D in angereicherter Milch ausgewertet. Zu Beginn der Studie betrug der mediane Serum 25(OH)D-Spiegel 7 ng/ml, am Ende der Studie war der mittlere 25(OH)D-Spiegel von Kindern in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Vitamin D-Gruppe signifikant unterschiedlich (7 vs. 19 ng/ml;  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zur Kontrollgruppe, berichteten Kinder aus der Vitamin D-Gruppe während der Studiendauer deutlich weniger von akuten Atemwegsinfektionen (OR: 0,52).

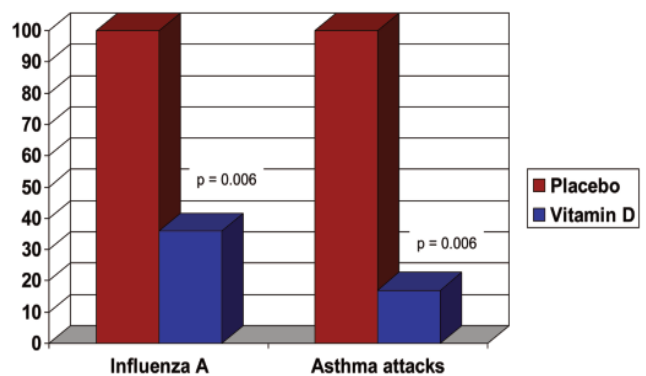
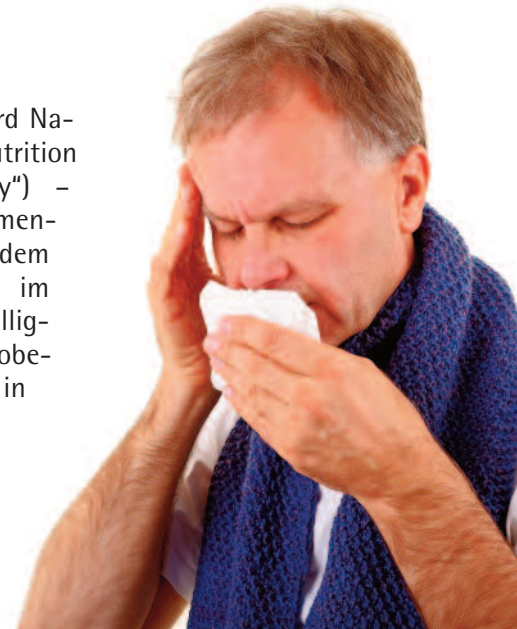


Abb. 2: Infektionen der Atemwege und Vitamin D: Relative Risikoreduktion durch Supplementierung von 1.200 IE Vitamin D3 von Dezember 2008 bis März 2009 im Vergleich zu Placebo bei Influenza A und Asthmaanfällen bei Schulkindern (Urashima et al. 2010).



Eine Vitamin D-Supplementierung reduziert somit signifikant das Risiko von Atemwegserkrankungen im Winter bei mongolischen Kinder mit Vitamin D-Mangel (Camargo et al. 2012). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie mit japanischen Schulkindern in Bezug auf die Wirkung von Vitamin D auf die Häufigkeit von Infekten mit Influenza Viren (Abb. 2). Zusätzlich wurde hier eine deutliche Reduktion der Häufigkeit von Asthmaanfällen bei den dokumentierten Kindern nachgewiesen (Urashima et al. 2010).

### Allgemeine Überlegungen zur Supplementation mit Vitamin D bei Atemwegsinfekten

In einer systematischen Überprüfung und Meta-Analyse von 11 randomisierten kontrollierten Studien mit 5660 Patienten aus dem Jahr 2013 zeigte Vitamin D eine schützende Wirkung gegen Atemwegserkrankungen (OR 0,6). Die schützende Wirkung war in Studien bei täglicher Dosierung im Vergleich zu intermittierenden Bolusdosen deutlich stärker (OR = 0,51 vs OR = 0,86 (Bergman et al. 2013). Diese wichtige Beobachtung findet sich auch in anderen Publikationen und soll daher näher beleuchtet werden.

Die positiven Auswirkungen einer Vitamin D Supplementation auf akute Atemwegsinfekte zeigt auch eine 2017 erschienene Übersichtsarbeit. Sie umfasst 25 evidenzbasierte Studien mit über 10.000 Teilnehmern. Die statistische Auswertung aller Patienten mit einer Vitamin D-Supplementation ergab eine Risikoreduktion von 12 % für eine akute Erkrankung der Luftwege. Eine Subgruppenanalyse ergab dabei für die Patienten unter einer täglichen oder wöchentlichen Vitamin D-Gabe sogar noch eine deutlichere Risikoreduktion von 19 % (Martineau et al. 2017). Damit bestätigt diese Auswertung die Beobachtungen von B. Hollis bezüglich der höheren Effektivität täglicher Vitamin D Gaben (Hollis und Wagner 2013; Vitamin D and contribution to the normal function of the immune system 2015). Ferner profitierten diejenigen Patienten von der Vitamin D-Gabe am meisten, die einen sehr niedrigen Vitamin D-Ausgangswert hatten. Bei einem Ausgangswert von <10ng/ml Vitamin D im Blut betrug die Risikoreduktion 25 % - im Vergleich zu 12 % im Gesamtkollektiv (Martineau et al. 2017). Auch dies ist eine Erkenntnis, die in zahlreichen anderen Studien ebenfalls gemacht wurde.

Angesichts des bereits vorhandenen Forschungsmaterials sowohl zum Asthma als auch zur COPD und der Tatsache, dass es einen offiziell von der europäischen Aufsichtsbehörde EFSA anerkannten „Health Claim“ für die Wirkung von Vitamin D auf das Immunsystem gibt (Vitamin D and contribution to the normal function of the immune system 2015), ist es völlig unverständlich, dass sogenannte Experten in den Medien immer noch behaupten, dass Vitamin D lediglich für den Knochenstoffwechsel zuständig sei.

Als einfachste Maßnahme gegen die vorgenannten Erkrankungen bietet sich daher eine generelle Verabreichung

von pharmazeutisch hergestelltem Vitamin D als Nahrungsergänzung an.

Damit entfällt auch der Streit mit den Dermatologen in Bezug auf die Entstehung von Hauttumoren

durch eine zusätzliche oder intensivere Besonnung. Allerdings sollte dabei nicht vergessen werden, dass das Sonnenlicht vielfältige weitere positive Wirkungen auf unseren Körper hat. Es bleibt zu hoffen, dass sich diese Erkenntnis auch in der Dermatologie durchsetzen wird, zumal sich die Hinweise mehren, dass auch die Entstehung der Hauttumoren nicht nur vom UV-Licht, sondern auch vom Lebensstil abhängig ist.

### Bestimmung Vitamin D-Spiegel

Vor Beginn einer Supplementation ist es hilfreich, den Vitamin D-Spiegel im Blut zu bestimmen, da die zu erwartenden niedrigen Messwerte aus Skeptikern Betroffene machen, was die Compliance (Therapietreue) bei der Supplementation deutlich verbessert. Dabei genügt die Messung des „einfachen“ 25-OH Vitamin D, denn die Bestimmung des „aktiven“ Hormons 1,25-OH Vitamin D ist nicht nur doppelt so teuer, sondern erlaubt keine Aussage über die Vorratsspeicher im Körper und führt häufig zu Fehlinterpretationen.

### Dosierung

Als Faustregel gilt, dass die Zufuhr von 1000 IE Vitamin D täglich den Spiegel im Blut um etwa 10ng/ml anhebt. Wer als U-Boot Fahrer arbeitet oder wie ein Grottenolm lebt, also selbst kein Vitamin D in seiner Haut bildet, benötigt daher ungefähr 4000 IE Vitamin D pro Tag, um auf einen Referenzwert von 30-40ng/ml zu kommen. Dies gilt aber nur bei einem normalen Körpergewicht von etwa 70 kg, denn das fettlösliche Vitamin verteilt sich bei übergewichtigen Menschen bevorzugt im Fettgewebe. Insbesondere bei stark übergewichtigen Personen ist also eine gewichtsabhängige Korrektur der verabreichten Dosis empfehlenswert. Wer sich im Sommer häufig im Freien aufhält und dabei genügend nackte Haut zeigt (ohne Sonnenschutzmittel) braucht entsprechend weniger Supplement. Sonnenbrände sind allerdings auf alle Fälle zu vermeiden, so dass man sich bei absehbar längerer Exposition (mehr als 15-20 Minuten, je nach Hauttyp) mit Sonnencreme oder besser noch mit Kleidung schützen sollte.





### Überprüfung des Vitamin D-Spiegels

Einige Monate nach Therapiebeginn empfiehlt sich eine Überprüfung des Vitamin D-Spiegels im Blut, um zu schauen, ob die Behandlung zum gewünschten Ergebnis geführt hat. In Abhängigkeit vom Ergebnis lässt sich dann das therapeutische Vorgehen individuell korrigieren. Wer es sich leisten kann, sollte sein Vitamin D Spiegel im Frühjahr und im Herbst überprüfen, dann weiß er im Frühjahr, ob er mit seinem Konzept gut durch den Winter gekommen ist und im Herbst sagt in der Wert, ob seine Strategie für den Sommer gepasst hat. Eine Überdosierung ist extrem selten, da Vitamin D zum Glück eine große therapeutische Breite hat. So müsste man mehrere Wochen lang 40.000 IE täglich einnehmen, um in den toxischen Bereich zu kommen. Um bei unklaren Symptomen eine Vitamin D Überdosierung auszuschließen, genügt in der Regel die preiswerte Bestimmung des Kalziumwertes im Serum, denn die Hyperkalzämie (Störung des Kalzium- und Phosphathaushaltes) ist die gefürchtete Komplikation der Überdosierung.

### Durchführung der Supplementation (Einnahme)

Abschließend noch ein Wort zur Durchführung der Supplementation. Grundsätzlich ist es ohne Bedeutung, ob die individuell benötigte (ausreichende!) Vitamin D-Menge als Tablette oder in einer öligen Lösung zugeführt wird. Wichtig ist jedoch die Einnahme zu einer fettreichen Mahlzeit, da ansonsten im Darm das fettlösliche Vitamin D nicht aufgenommen wird. Offensichtlich reicht auch der kleine Tropfen Öl in den öligen Lösungen nicht aus, um die Resorption im Darm anzuregen. Und ein weiterer Aspekt ist wichtig: eine regelmäßige, tägliche Zufuhr ist einer Gabe von Vitamin D im Intervall (wöchentlich oder gar monatlich) überlegen. Dies gilt auch, wenn der resultierende Spiegel im Blut identisch ist. Die Ursache hierfür ist wohl die Tatsache, dass am Tag der Zufuhr das Sonnenhormon frei im Blut verfügbar ist und in die Zellen diffundieren kann, um dort seine Wirkung zu tun. Am nächsten Tag wird es - wie alle anderen Hormone - an ein Transportglobulin gebunden und steht dann nicht mehr in so reichlichem Maße zur Verfügung. Dieser Zusammenhang wurde durch die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen belegt, von denen einige auch im vorstehenden Text erwähnt wurden.

Noch eine Anmerkung zu den immer wieder gerne zitierten fehlgeschlagenen Studien. Die Unwirksamkeit ist in der Regel auf Unzulänglichkeiten bereits im Studiendesign zurückzuführen, d. h. die Missachtung der vorstehend beschriebenen Empfehlungen. Dazu noch ein aktuelles Beispiel aus der renommierten internationalen Zeitschrift „JAMA“: 354 Kinder im Alter von 1-5 Jahren erhielten randomisiert entweder 2000 oder 400 Einheiten Vitamin D für mindestens vier Monate zwischen September und Mai. Es fand sich kein Unterschied in der Anzahl der Atemwegsinfekte zwischen beiden Gruppen

während der Winterzeit. Die Schlussfolgerung der Autoren lautet: „Die Ergebnisse unterstützen nicht eine Hochdosis Vitamin D-Supplementation für Kinder zur Vermeidung von Atemwegsinfekten“. Das Ergebnis dieser Untersuchung und die darauf beruhende Feststellung erscheinen eindeutig und lassen an anderslautenden Studienergebnissen zweifeln. Die Erklärung für die Diskrepanz findet sich versteckt im Studiendesign: am Ende der Studie lag der mittlere Vitamin D Spiegel der „Hochdosis-Gruppe“ bei 48.7 ng/mL und der Kontrollgruppe bei 36.8 ng/mL. Dies bedeutet, dass beide Gruppen über einen regelrechten Vitamin D Spiegel verfügten, wodurch sich der fehlende Effekt erklärt (Aglipay et al. 2017).

### **Zusammenfassung**

Epidemiologische Daten belegen, dass veränderbare Umweltfaktoren wie der Vitamin D-Mangel einen signifikanten negativen Einfluss auf das Krankheitsgeschehen bei Asthma und COPD sowie bei banalen Atemwegsinfekten haben.

Ergänzende Laboruntersuchungen zeigen die Mechanismen, die Vitamin D befähigen, Exazerbationen der Krankheiten zu reduzieren. Dabei ist von besonderer Bedeutung die Eigenschaft von Vitamin D, steroid-sensitive, regulatorische T-Zellen zu fördern und Entzündungen zu verhindern.

Neuere Metaanalysen von klinischen Studien haben eine signifikante Evidenz dafür ergeben, dass eine Korrektur des Vitamin D-Mangels bei akuten Infekten und chronischen Lungenerkrankungen einen positiven Effekt hat. Eine tägliche Supplementation mit Vitamin D zur Korrektur des Mangels ist daher eine sichere und effektive Maßnahme bei diesen Patienten.

**Professor Dr. Jörg Spitz**  
Facharzt für Nuklearmedizin,  
Ernährungsmedizin und  
Präventionsmedizin  
Schlangenbad bei  
Wiesbaden

