



## **Fachinformation**

# **Zum Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Zufuhr bzw. dem Vitamin-D-Status und dem Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion sowie der Schwere des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung – ein Überblick über die aktuelle Studienlage (Stand 11. Januar 2021)**

Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE), Godesberger Allee 18, 53175 Bonn, mit Förderung des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages.

© 2021 Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.

### **Wichtiger Hinweis**

Die Erkenntnisse der Wissenschaft, speziell auch der Ernährungswissenschaft und der Medizin, unterliegen einem laufenden Wandel durch Forschung und klinischen Erfahrungen. Autor\*innen, Redaktion und Herausgeber\*innen haben die Inhalte des vorliegenden Werkes mit größter Sorgfalt erarbeitet und geprüft und die Ratschläge sorgfältig erwogen, dennoch kann eine Garantie nicht übernommen werden. Eine Haftung für Personen-, Sach- und Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

## Inhalt

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Zusammenfassende Bewertung</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>1 Hintergrundinformation</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>2 Überblick über die aktuelle Studienlage</b> .....  | <b>3</b>  |
| 2.1 Ökologische Studien zum Breitengrad oder mittleren Vitamin-D-Status und der SARS-CoV-2-Infektions- bzw. COVID-19-Mortalitätsrate.....                   | 3         |
| 2.2 Beobachtungsstudien zum Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und dem SARS-CoV-2-Infektionsrisiko.....   | 3         |
| 2.3 Beobachtungsstudien zum Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und der Krankheitsschwere von COVID-19 .....   | 6         |
| 2.4 Beobachtungsstudien und randomisierte kontrollierte Interventionsstudien zur Wirksamkeit einer Vitamin-D-Supplementation auf den COVID-19-Verlauf ..... | 9         |
| <b>3 Fazit</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>Literaturverzeichnis</b> .....   | <b>14</b> |

## Zusammenfassende Bewertung

In der aktuellen COVID-19-Pandemie wird die Wirkung von Vitamin D zur Prävention einer Infektion (Senkung der Anfälligkeit) sowie zur Beeinflussung des Verlaufs dieser Erkrankung intensiv diskutiert. Die derzeit vorliegenden Studien geben zwar Hinweise auf eine potenzielle Assoziation zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Status und einem erhöhten Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion bzw. einem schwereren COVID-19-Verlauf, die Ergebnisse sind jedoch unzureichend, um eine Ursache-Wirkungs-Beziehung nachzuweisen. Gründe hierfür liegen unter anderem in Studiendesign und -durchführung: häufig querschnittliches sowie retrospektives Studiendesign, fehlende Adjustierung für wichtige Risikofaktoren (v. a. Diabetes mellitus oder Adipositas), ungleichmäßige Verteilung von Vorerkrankungen zwischen den Vergleichsgruppen sowie keine Messung des Vitamin-D-Status. Daher sind weitere Studien, insbesondere randomisierte kontrollierte Interventionsstudien notwendig. Anhand der aktuellen Datenlage kann keine konkrete Empfehlung für eine Vitamin-D-Supplementation zur Reduzierung des Risikos für eine SARS-CoV-2-Infektion oder der Schwere des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung ausgesprochen werden. Insbesondere bei Personen mit adäquatem Vitamin-D-Status ( $25[\text{OH}]\text{D} \geq 50 \text{ nmol/l}$  im Serum) ist bisher nicht nachgewiesen, dass eine Vitamin-D-Supplementation einen diesbezüglichen Zusatznutzen hat.

Bei fehlender endogener Synthese liegt der D-A-CH-Referenzwert für die Zufuhr von Vitamin D bei  $20 \mu\text{g}/\text{Tag}$ ; damit wird ein adäquater Vitamin-D-Status ( $25[\text{OH}]\text{D} \geq 50 \text{ nmol/l}$  im Serum) gewährleistet. Gerade in den Wintermonaten reicht in unseren Breitengraden die UVB-Strahlung für die Vitamin-D-Synthese in der Haut nicht aus, wodurch sich in dieser Zeit die Häufigkeit einer unzureichenden Vitamin-D-Versorgung deutlich erhöht. Eine Supplementation von Vitamin D in Höhe des Referenzwerts kann daher zur Sicherstellung eines adäquaten Vitamin-D-Status erforderlich sein. Unter der Voraussetzung, dass ein kausaler Zusammenhang besteht, hätte ein adäquater Vitamin-D-Status einen präventiven Effekt auf das Risiko einer SARS CoV-2-Infektion bzw. eines schweren COVID-19-Verlaufs. Eine andauernde Überdosierung mit Vitamin-D-Präparaten ( $> 100 \mu\text{g}/\text{Tag}$  bei Erwachsenen) ist wegen unerwünschter Nebenwirkungen dringend zu vermeiden.

## 1 Hintergrundinformation

Vitamin D nimmt unter den Vitaminen eine Sonderstellung ein, da sowohl die Synthese in der Haut unter Einfluss der UVB-Lichtexposition (Sonnenbestrahlung; ca. 80–90 %) als auch die Zufuhr über die Nahrung (ca. 10–20 %) zur Versorgung beitragen kann [1, 2]. Der international anerkannte Marker zur Beurteilung des Vitamin-D-Status ist die 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration (25[OH]D) [3, 4]. Während eine mangelhafte Vitamin-D-Versorgung überwiegend als 25(OH)D-Serumkonzentration  $< 25$  bis  $30$  nmol/l definiert wird, gibt es unterschiedliche Zielwerte für den optimalen Bereich:  $\geq 50$  nmol/l bzw.  $\geq 75$  nmol/l. Eine 25(OH)D-Serumkonzentration von mindestens  $50$  nmol/l wird international als wünschenswert hinsichtlich der Knochengesundheit angesehen [5-7]. Vitamin D hat eine zentrale Funktion bei der Regulation des Calcium- und Phosphathaushalts und ist somit wichtig für die Knochengesundheit [6, 8]. Zudem besitzt Vitamin D immunregulatorische Eigenschaften für Funktionen des angeborenen und erworbenen Immunsystems [9-11].

Im Rahmen des 14. DGE-Ernährungsberichts konnte in einer umfassenden Übersichtsarbeit (Umbrella Review) gezeigt werden, dass ein potenzieller inverser Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und dem Risiko für akute Atemwegsinfektionen besteht. Bei einer unzureichenden Vitamin-D-Versorgung (hier definiert als 25[OH]D  $< 30$  nmol/l) wird durch eine tägliche ( $7,5$ – $100$  µg) oder wöchentliche ( $35$ – $500$  µg) Supplementation mit Vitamin D ein positiver Einfluss auf die Prävention von akuten Atemwegsinfektionen vermutet. Dahingegen wird bei ausreichendem Vitamin-D-Status (hier definiert als 25[OH]D  $\geq 50$  nmol/l) durch eine Vitamin-D-Supplementation kein zusätzlicher Nutzen erreicht. Zudem konnte bei Patient\*innen mit akuten Atemwegsinfektionen keine förderliche therapeutische Wirkung einer Vitamin-D-Supplementation beobachtet werden [12].

Über den Nutzen von Vitamin D in der Prävention sowie Behandlung von COVID-19-Erkrankungen wird derzeit intensiv diskutiert. In den digitalen Medien wird teilweise suggeriert, dass die Einnahme von Vitamin-D-Präparaten, zum Teil auch in hohen Dosen, vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 sowie dem Ausbruch einer COVID-19-Erkrankung und einem schweren Verlauf schützen kann. Diese Annahmen beruhen auf verschiedenen Studien, die seit Beginn der Pandemie veröffentlicht wurden. Im Folgenden werden die Ergebnisse vorliegender Studien zu Vitamin D und COVID-19 geordnet nach ihrem Evidenzgrad beschrieben (von niedrigem zu hohem Evidenzgrad; Einteilung Evidenzgrade siehe [13]). Dabei sollte beachtet werden, dass veröffentlichte Publikationen ohne qualitätssicherndes Peer-Review-Verfahren (bspw. veröffentlicht auf medrxiv.org oder ssn.com) in diesem Überblick nicht berücksichtigt wurden.

## 2 Überblick über die aktuelle Studienlage

### 2.1 Ökologische Studien zum Breitengrad oder mittleren Vitamin-D-Status und der SARS-CoV-2-Infektions- bzw. COVID-19-Mortalitätsrate

Die Eigensynthese von Vitamin D in der Haut durch UVB-Lichtexposition ist u. a. abhängig vom Breitengrad. Aus diesem Grund untersuchten ökologische Studien eine mögliche Korrelation zwischen dem Breitengrad und der SARS-CoV-2-Infektions- bzw. COVID-19-Mortalitätsrate (Daten von April/Mai 2020) in verschiedenen Ländern. Dabei zeigen sich schwerere Verläufe sowie eine erhöhte Mortalität überwiegend in Ländern mit höherem Breitengrad (> 30–40°N) [14-16]. Ausnahmen sind hierbei südliche Länder wie bspw. Italien und Spanien mit eher höheren Infektions-/Mortalitätsraten und nördliche Länder wie Finnland, Norwegen und Schweden mit relativ niedrigeren Raten [17]. Unter Verwendung unterschiedlicher Datenbanken und Publikationen zeigen mehrere ökologische Studien zudem einen inversen Zusammenhang zwischen dem mittleren Vitamin-D-Status in der Bevölkerung und der Rate an SARS-CoV-2-Infektionen in verschiedenen Ländern, wohingegen zur Mortalitätsrate von COVID-19 widersprüchliche Ergebnisse vorliegen [17-22]. Dabei ist zu beachten, dass die Daten zum Vitamin-D-Status nicht den aktuellen Status der Bevölkerung widerspiegeln, sondern retrospektiv aus Publikationen stammen, die teilweise bis in Jahr 1992 zurückgehen. Generell sollten ökologische Studien mit Vorsicht interpretiert werden, da die Daten nicht auf Grundlage einzelner Individuen erhoben werden, sondern auf aggregierter Ebene, meist auf Länderebene. Daher können Risikofaktoren, die eine SARS-CoV-2-Infektion/COVID-19-Erkrankung beeinflussen können (bspw. Alter, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie), nicht berücksichtigt werden. Zudem ist zu beachten, dass die unterschiedlichen SARS-CoV-2-Teststrategien und Maßnahmen, die jedes Land zur Verhinderung der Ausbreitung von COVID-19 ergreift, die Fallzahl und Mortalitätsrate stark beeinflussen. Dadurch sind Aussagen zum Zusammenhang zwischen zwei Faktoren mit diesem Studiendesign nicht aussagekräftig und werden daher in der Beurteilung der Datenlage nicht berücksichtigt.

### 2.2 Beobachtungsstudien zum Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und dem SARS-CoV-2-Infektionsrisiko

#### Querschnittsstudien:

Die Ergebnisse von drei Querschnittsanalysen deuten darauf hin, dass der Vitamin-D-Status einen Einfluss auf das Infektionsrisiko für SARS-CoV-2 haben kann. Eine Querschnittsanalyse aus Großbritannien untersuchte 105 ältere Patient\*innen ( $\geq 65$  Jahre) mit COVID-19-Symptomen. Die SARS-CoV-2-positiv getesteten Proband\*innen ( $n = 70$ ) wiesen eine niedrigere mediane 25(OH)D-Serumkonzentration (27 nmol/l; Interquartilsabstand [IQA] = 20–47 nmol/l) auf als die negativ getesteten (52 nmol/l; IQA = 31,5–71,5 nmol/l,  $n = 35$ ;  $p = 0,008$ ; demographische Daten wie z. B. Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Body Mass Index [BMI] und Vorerkrankungen der Gruppen waren vergleichbar) [23]. Ebenso waren in einer weiteren Querschnittsanalyse aus der Schweiz von 107 Patient\*innen mit COVID-19-Symptomen die 25(OH)D-Serumkonzentration bei SARS-CoV-2-positiven Patient\*innen (Median 27,8 nmol/l; IQA = 20,5–52,5 nmol/l,  $n = 27$ ) signifikant niedriger als bei SARS-CoV-

2-negativen (Median = 61,5 nmol/l; IQA = 22,3–76,3 nmol/l, n = 80; p = 0,004). Bei der Stratifizierung nach Alter blieb dieser signifikante Zusammenhang nur bei Patient\*innen über 70 Jahren bestehen, nicht jedoch bei Patient\*innen unter 70 Jahren. Weitere Faktoren wie der BMI oder Vorerkrankungen wurden nicht berücksichtigt [24]. Eine israelische Analyse mit 7807 Erwachsenen berichtet, dass die mittlere 25(OH)D-Plasmakonzentration bei SARS-CoV-2-positiv getesteten Personen (10,1 %) signifikant niedriger war (47,5 nmol/l; 95 % Konfidenzintervall [KI] = 46,0–49,0) als bei negativ getesteten (89,9 %: 51,4 nmol/l; 95 % KI = 50,8–52,0; p = 0,026). Mittels multivariater Analyse (adjustiert für demographische Variablen und Vorerkrankungen) konnte eine signifikante Assoziation zwischen einer 25(OH)D-Konzentration < 75 nmol/l und einem erhöhten Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion (Odds ratio [OR] = 1,50; 95 % KI = 1,13–1,98; p < 0,001) sowie einen COVID-19-bedingten Krankenhausaufenthalt (OR = 1,95; 95 % KI = 0,98–4,84; p = 0,061) ermittelt werden [25]. Bei dieser Studie ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Zeitpunkt der Vitamin-D-Messung nicht näher beschrieben wird und somit die Beurteilung der Aussagekraft erschwert ist. Eine Querschnittsanalyse aus Italien mit 347 COVID-19-Verdachtsfällen berichtet hingegen über vergleichbare 25(OH)D-Konzentrationen bei positiv (54,5 ± 40,3 nmol/l, n = 128) und negativ getesteten Personen (57,0 ± 35,0 nmol/l, n = 219). Ebenso war der Anteil an Personen mit einer 25(OH)D-Konzentration < 75 nmol/l vergleichbar: 78,9 % bei positiv getesteten und 73,5 % bei negativ getesteten Patient\*innen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass weitere wichtige Faktoren wie der BMI oder Vorerkrankungen nicht erfasst wurden [26].

#### Fall-Kontroll-Studien:

Die Ergebnisse aus Fall-Kontroll-Studien zeigen, dass COVID-19-Patient\*innen häufiger eine schlechtere Vitamin-D-Versorgung aufwiesen als die nicht an COVID-19-erkrankte Kontrollgruppe: In einer spanischen Studie wurde bei hospitalisierten COVID-19-Patient\*innen (n = 216) eine signifikant niedrigere mittlere 25(OH)D-Serumkonzentration (29,8 nmol/l; 95 % KI = 24,0–35,8 nmol/l) beobachtet als bei den bevölkerungsbezogenen Kontrollen (n = 197; 25[OH]D = 53,0 nmol/l; 95 % KI = 49,3–56,8 nmol/l; p < 0,0001; adjustiert für u. a. Alter, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus und BMI; Kontrollen wurden aus einer älteren Studienkohorte rekrutiert mit Nachuntersuchungen Anfang 2019). Bei 82,2 % der COVID-19-Patient\*innen wurde eine 25(OH)D-Serumkonzentration < 50 nmol/l festgestellt, verglichen zu 47,2 % bei den bevölkerungsbezogenen Kontrollen [27]. Ebenso zeigt eine Studie aus China, dass die mediane 25(OH)D-Serumkonzentration bei COVID-19-Patient\*innen (n = 62) (55,6 nmol/l; 95 % KI = 41,9–66,1 nmol/l) signifikant niedriger war als bei gesunden Kontrollen (71,8 nmol/l; 95 % KI = 57,6–83,7 nmol/l, n = 80; p < 0,05). Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen mit 18,8 % wiesen 41,9 % der COVID-19-Patient\*innen eine Vitamin-D-Konzentration < 50 nmol/l auf (OR = 3,13; 95 % KI = 1,47–6,66; p < 0,05). Hierbei wurden Faktoren wie der BMI oder Vorerkrankungen nicht berücksichtigt [28].

#### Kohortenstudien:

Eine prospektive Analyse von Daten von über 190.000 Patient\*innen aus den USA, die auf SARS-CoV-2 getestet wurden und für die 25(OH)D-Konzentrationen aus den letzten 12 Monaten vorlagen, zeigt, dass bei Patient\*innen mit einer 25(OH)D-Konzentration < 50 nmol/l

die Rate an positiven SARS-CoV-2-Testergebnissen höher war (12,5 %; 95 % KI = 12,2–12,8 %;  $p < 0,001$ ) als bei Patient\*innen mit einer Konzentration zwischen 75 und 85 nmol/l (8,1 %; 95 % KI = 7,8–8,4 %). Mittels multivariater Analyse (adjustiert für Breitengrad, Ethnie, Geschlecht, Alter) bestätigte sich ein signifikant inverser Zusammenhang zwischen höheren zirkulierenden 25(OH)D-Konzentrationen und niedrigeren SARS-CoV-2-Positivraten (OR = 0,984 pro 2,5 nmol/l-Anstieg; 95 % KI = 0,983–0,986;  $p < 0,001$ ). Weitere Einflussfaktoren, wie z. B. der BMI oder bestehende Vorerkrankungen, wurden jedoch nicht berücksichtigt [29]. Auswertungen einer weiteren US-Kohorte weisen darauf hin, dass von 489 Patient\*innen mit Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion diejenigen mit einer Konzentration von 25(OH)D  $< 50$  nmol/l oder 1,25-Dihydroxycholecalciferol  $< 43$  pmol/l innerhalb des vergangenen Jahres ( $n = 124$ ) ein höheres Risiko für einen positiven SARS-CoV-2-Test hatten als diejenigen mit einem höheren Vitamin-D-Status (relatives Risiko = 1,77; 95 % KI = 1,12–2,81,  $n = 287$ ;  $p = 0,02$ ; Adjustierung für demographische Indikatoren und Komorbiditäten) [30]. Andererseits zeigt eine UK-Biobank-Analyse (348.598 Teilnehmer\*innen) mit 1474 SARS-CoV-2-getesteten Individuen, dass nach Ausschluss bekannter Störfaktoren (u. a. Geschlecht, Alter, BMI und Vorerkrankungen wie bspw. Diabetes, Bluthochdruck) kein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und einer SARS-CoV-2-Infektion bestand (OR = 1,00; 95 % KI = 0,998–1,01;  $p = 0,208$ ) [31]. Ebenso ergab die multivariate Analyse (Adjustierung für Alter, Geschlecht, Ethnie, jedoch nicht für BMI und Vorerkrankungen) der Daten von 4510 UK-Biobank-Teilnehmer\*innen, die auf SARS-CoV-2 getestet wurden (positiv  $n = 1326$ ; negativ  $n = 3184$ ), keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und der SARS-CoV-2-Positivität (OR = 1,00; 95 % KI = 1,00–1,00;  $p = 0,7185$ ) [32]. Allerdings sollte bei diesen Ergebnissen berücksichtigt werden, dass die Biobank-Daten zum Vitamin-D-Status aus den Jahren 2006 bis 2010 stammen und somit 10 bis 14 Jahre vor der COVID-19-Diagnose [31, 32].

### Metaanalysen:

Zwei Metaanalysen von Beobachtungsstudien untersuchten bereits den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und dem Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion [33, 34]: In der Metaanalyse von Pereira et al. sind 26 Studien (veröffentlicht bis Oktober 2020) mit insgesamt 8176 Teilnehmer\*innen eingeschlossen. Eine Vitamin-D-Konzentration  $< 50$  nmol/l war nicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer SARS-CoV-2-Infektion assoziiert (OR = 1,35; 95 % KI = 0,80–1,88;  $I_2 = 83,0$  %, 3 Studien) [34]. Konträre Ergebnisse zeigt die Metaanalyse von Liu et al., die insgesamt zehn Studien (veröffentlicht bis September 2020) mit insgesamt 361.934 Teilnehmer\*innen einschließt. Eine Vitamin-D-Konzentration  $< 50$  nmol/l oder zwischen 52,5–72,5 nmol/l war mit einem erhöhten Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion verbunden (OR = 1,43; 95 % KI = 1,00–2,05;  $I_2 = 64,9$  %, 4 Studien). Der durchschnittliche Vitamin-D-Status war bei SARS-CoV-2-positiv getesteten Personen niedriger als bei SARS-CoV-2-negativ getesteten Personen (standardisierte mittlere Differenz =  $-0,37$ ; 95 % KI =  $-0,52$  bis  $-0,21$ ;  $I_2 = 89,6$  %, 8 Studien). Die Autor\*innen beider Metaanalysen weisen darauf hin, dass für die Studien ein hohes Risiko für Verzerrungen (bias) sowie Heterogenität zwischen den Studien besteht.

## 2.3 Beobachtungsstudien zum Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und der Krankheitsschwere von COVID-19

### Querschnittsstudien:

Eine aktuelle Querschnittsstudie aus Indien mit 154 Patient\*innen zeigt, dass die mittlere 25(OH)D-Konzentration bei 91 asymptomatischen COVID-19-Patient\*innen signifikant höher war ( $69,7 \pm 15,5$  nmol/l) als bei 63 schwer erkrankten COVID-Patient\*innen, die auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten ( $35,9 \pm 14,5$  nmol/l;  $p = 0,0001$ ) [35]. Ebenso berichtet eine Querschnittsanalyse aus Russland mit 80 COVID-19-Patient\*innen, dass bei Patient\*innen mit schwerem Verlauf ( $n = 25$ ) die 25(OH)D-Serumkonzentration signifikant niedriger war ( $29,8 \pm 16,0$  nmol/l) als bei Patient\*innen mit mittlerem bis schwerem Krankheitsverlauf ( $46,3 \pm 35,0$  nmol/l,  $n = 55$ ;  $p = 0,027$ ). Vergleichbares zeigte sich bei Patient\*innen mit tödlichem Ausgang ( $n = 13$ ) mit einer 25(OH)D-Konzentration von  $27,0 \pm 15,3$  nmol/l verglichen mit  $44,5 \pm 33,5$  nmol/l bei Patient\*innen, die aus dem Krankenhaus entlassen wurden ( $n = 67$ ;  $p = 0,02$ ). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Hälfte der schwer erkrankten Patient\*innen adipös war, und dass unter den verstorbenen Patient\*innen die Zahl der Adipösen signifikant höher war (61,5 %) als bei den entlassenen (14,9 %;  $p < 0,001$ ). Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen traten hingegen unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung mit der gleichen Häufigkeit auf [36]. Eine retrospektive Analyse aus Belgien mit 186 schwer erkrankten COVID-19-Patient\*innen ergab, dass 59 % bei der Krankenhausaufnahme eine 25(OH)D-Serumkonzentration  $< 50$  nmol/l aufwiesen. Außerdem war dieser Vitamin-D-Status mit der COVID-19-Sterblichkeit assoziiert (OR = 3,87; 95 % KI = 1,30–11,55;  $p = 0,0154$ ; adjustiert für u. a. Alter, Bluthochdruck und Diabetes, jedoch nicht BMI) [37]. Weiterhin zeigt eine Querschnittsanalyse aus China mit 335 COVID-19-Patient\*innen, dass die 25(OH)D-Serumkonzentration bei schwer Erkrankten ( $n = 74$ , Median 25[OH]D = 23,1 nmol/l, IQA = 18,1–28,3) signifikant niedriger war als bei leicht Erkrankten ( $n = 261$ , Median 25[OH]D = 27,5 nmol/l, IQA = 21,8–34,5;  $p < 0,0001$ ). Eine 25(OH)D-Konzentration  $< 30$  nmol/l war mit dem Schweregrad einer COVID-19-Erkrankung assoziiert (OR = 2,72; 95 % KI = 1,23–6,01;  $p = 0,014$ ; adjustiert für u. a. Alter, Geschlecht, BMI, Komorbiditäten) [38]. In der bereits oben genannten Querschnittsanalyse aus Großbritannien von Baktash et al. (siehe 2.2) wurde bei älteren positiv-getesteten COVID-19-Patient\*innen ( $\geq 65$  Jahre,  $n = 70$ ) mit einer 25(OH)D-Serumkonzentration  $\leq 30$  nmol/l ( $n = 39$ ) eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer Beatmungsunterstützung auf der Intensivstation beobachtet als bei Patient\*innen mit einer 25(OH)D-Serumkonzentration  $> 30$  nmol/l ( $n = 31$ ; 30,77 % zu 9,68 %; OR = 4,15, KI = 1,05–16,34;  $p = 0,042$ ). Jedoch gab es keinen Unterschied in der Sterblichkeitsrate zwischen den Gruppen (15,38 % zu 12,90 %; OR = 1,40, KI = 0,36–5,47;  $p = 0,5$ ) [23]. Zudem zeigte eine österreichische, multizentrische Analyse mit 109 COVID-19-Patient\*innen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der 25(OH)-Serumkonzentration zwischen Gruppen mit unterschiedlich schwerem Krankheitsverlauf (mild:  $64 \pm 31$  nmol/l, moderat:  $54 \pm 19$  nmol/l, schwer:  $50 \pm 24$  nmol/l;  $p = 0,116$ ; keine Adjustierung der Daten) [39]. Allerdings merken die Autor\*innen dieser Studie an, dass die Daten im Hinblick auf Vitamin D mit Vorsicht zu interpretieren sind, da u. a. die 25(OH)-D-Konzentration der Teilnehmer\*innen zu unterschiedlichen Zeitpunkten vorlag (zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns [retrospektiv] oder acht Wochen nach dem positiven SARS-



Cov-2 PCR-Test [prospektiv]). Eine weitere Querschnittsanalyse aus Großbritannien berichtet, dass die 25(OH)-Serumkonzentration nicht mit der COVID-19-Mortalität assoziiert war, sowohl in der untersuchten Primärkohorte (n = 230, OR = 1,00; 95 % KI = 0,99–1,01; p = 0,512) als auch in den zwei Validierungskohorten (n = 525, OR = 0,99; 95 % KI = 0,98–1,00; p = 0,122; jeweils adjustiert für Alter, Geschlecht, Adipositas, ethnische Zugehörigkeit und Diabetes mellitus) [40].

#### Fall-Kontroll-Studien:

Die oben bereits aufgeführte Fall-Kontroll-Studie aus Spanien von Hernández et al. (siehe 2.2) untersuchte neben dem Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion auch die Krankheitsschwere von COVID-19 im Zusammenhang mit dem Vitamin-D-Status: Mittels adjustierter logistischer Regression (u. a. für Alter, Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus und BMI) wurde kein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status (25[OH]D < 50 nmol/l: n = 162; 25[OH]D ≥ 50 nmol/l: n = 35) und dem Schweregrad (gesamt) einer COVID-19-Erkrankung nachgewiesen (OR = 1,13; 95 % KI 0,27–4,77; p = 0,865) [27].

#### Kohortenstudien:

Vier Kohortenstudien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und dem Schweregrad einer COVID-19-Erkrankung beobachten: In einer italienischen retrospektiven Kohortenstudie mit 42 COVID-19-Patient\*innen mit akutem Lungenversagen hatten 81 % einen Vitamin-D-Serumspiegel unter 75 nmol/l (diese Konzentration wurde in der Studie als Hypovitaminose D definiert). Eine Überlebensanalyse zeigt, dass nach 10 Tagen Krankenhausaufenthalt Patient\*innen mit einer 25(OH)D-Serumkonzentration < 25 nmol/l ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko hatten als Patient\*innen mit einer 25(OH)D-Serumkonzentration ≥ 25 nmol/l (50 % zu 5 %; p = 0,019) [41]. Eine weitere italienische retrospektive Kohortenstudie mit 73 COVID-19-Patient\*innen berichtet, dass die mittlere 25(OH)D-Serumkonzentration bei verstorbenen Patient\*innen signifikant niedriger (34,6 ± 31,3 nmol/l, n = 12) war im Vergleich zu entlassenen Patient\*innen (96,0 ± 46,3 nmol/l; p < 0,001, n = 61). Dabei wurde mittels Cox-Regression (adjustiert für Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen, jedoch nicht für den BMI) eine 25(OH)D-Serumkonzentration < 63 nmol/l mit einer signifikanten Erhöhung des Mortalitätsrisikos assoziiert (Hazard ratio [HR] = 4,15; 95 % KI = 1,07–16,19; p = 0,04) [42]. Ebenso berichtet eine Kohortenstudie aus Spanien mit 80 COVID-19-Patient\*innen, dass eine 25(OH)D-Serumkonzentration < 50 nmol/l (Messung bei Krankenhausaufnahme oder innerhalb der letzten 3 Monate) in der multivariaten Regressionsanalyse (adjustiert für Alter, Geschlecht, Adipositas sowie Herz- und Nierenerkrankungen) mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine schwere COVID-19-Erkrankung assoziiert war (OR = 3,2; 95 % KI = 0,9–11,4; p = 0,07) [43]. Zudem zeigt sich in einer retrospektiven Heidelberger Kohortenstudie mit 85 COVID-19-Patient\*innen mittels Cox-Regression (Adjustierung für Alter, Geschlecht und Komorbiditäten, nicht jedoch für BMI), dass eine 25(OH)D-Konzentration < 30 nmol/l mit einem höheren Risiko für die Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung (IMV) (HR = 6,12; 95 % KI = 2,79–13,42; p = < 0,001) und Mortalität (HR = 14,73; 95 % KI = 4,16–52,19; p = < 0,001) assoziiert war [44]. Hingegen zeigt eine UK-Biobank-Analyse mit 656 COVID-19-Patient\*innen mittels Cox-Regression (adjustiert

für u.a. Geschlecht, Alter, BMI und Vorerkrankungen wie bspw. Diabetes, Bluthochdruck), dass der Vitamin-D-Status weder mit einer COVID-19-Erkrankung (Inzidenzratenverhältnis pro 10 nmol/l 25(OH)D = 1,00; 95 % KI = 0,96–1,05; p = 0,888) noch mit der Mortalität (HR pro 10 nmol/l 25(OH)D = 0,98; 95 % KI = 0,91–1,06; p = 0,696) assoziiert war [45]. Eine US-Studie beobachtet bei 93 hospitalisierten COVID-Patient\*innen mit vorliegender 25(OH)D-Konzentration vor der Hospitalisierung (bestimmt 1–365 Tage vor der Aufnahme) keinen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status (als kontinuierliche Variable) und dem Verlauf einer COVID-19-Erkrankung (Endpunkt „verstorben“: OR = 1,00; 95 % KI = 0,96–1,04; p = 0,90; adjustiert für Alter, Geschlecht und Lungenerkrankung) [46].

### Metaanalysen:

Es wurden bereits zwei Metaanalysen von Beobachtungsstudien zum Vitamin-D-Status und der Krankheitsschwere von COVID-19 [34, 47] veröffentlicht: Die Metaanalyse von Munshi et al. umfasst sieben Studien (veröffentlicht bis Juni 2020) mit insgesamt 1368 COVID-19-Patient\*innen, wobei eine signifikante Heterogenität festgestellt wurde ( $I_2 = 99,9\%$ ;  $p < 0,001$ ). Patient\*innen mit schlechter Prognose hatten eine signifikant niedrigere Vitamin-D-Konzentration im Vergleich zu denen mit guter Prognose: angepasste standardisierte mittlere Differenz =  $-5,12$ ; 95 % KI =  $-9,14$  bis  $-1,10$ ;  $p = 0,012$  [47]. In der bereits genannten Metaanalyse von Pereira et al. (siehe 2.2), die 26 Studien (veröffentlicht bis Oktober 2020) mit insgesamt 8176 Teilnehmer\*innen einschließt, wiesen schwere COVID-19-Fälle häufiger einen Vitamin-D-Mangel (Konzentration nicht definiert) auf als milde Fälle (OR = 1,65; 95 % KI = 1,30–2,09;  $I_2 = 35,7\%$ , 10 Studien). Zudem erhöhte eine Vitamin-D-Konzentration von  $< 75$  nmol/l die Wahrscheinlichkeit eines Krankenhausaufenthalts (OR = 1,81; 95 % KI = 1,42–2,21;  $I_2 = 0,0\%$ , 3 Studien) und der Sterblichkeit an COVID-19 (OR = 1,82; 95 % KI = 1,06–2,58;  $I_2 = 59,0\%$ , 5 Studien) [34]. Die Autor\*innen beider Metaanalysen merken an, dass für die Studien ein hohes Risiko für Verzerrungen (bias) sowie Heterogenität zwischen den Studien vorliegen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass diese Metaanalysen hauptsächlich [47] oder viele Daten [34, 47] aus Studien ohne qualitätssicherndes Peer-Review-Verfahren einschließen.

Allgemein sind die Ergebnisse aus derzeit vorliegenden Beobachtungsstudien zum Vitamin-D-Status und dem SARS-CoV-2-Infektionsrisiko sowie der Krankheitsschwere von COVID-19 heterogen (siehe 2.2 und 2.3). Auch wenn die Ergebnisse größtenteils darauf hindeuten, dass es einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Status und dem SARS-CoV-2-Infektionsrisiko sowie dem Schweregrad einer COVID-19-Erkrankung geben könnte, so sollten verschiedene Punkte berücksichtigt werden, welche die Aussagen hinsichtlich einer Kausalität deutlich einschränken: Viele der Studien wurden retrospektiv durchgeführt und der Vitamin-D-Status wurde zumeist erst erfasst, wenn die Personen bereits mit COVID-19 erkrankt waren, bspw. zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme. Daher könnte es sich bei den beobachteten Zusammenhängen um eine sogenannte reverse Kausalität handeln, d. h. es ist nicht klar, ob COVID-19-erkrankte Personen bereits vor oder zum Zeitpunkt der Infektion einen Vitamin-D-Mangel hatten und dieser somit ein Risikofaktor für eine COVID-19-Erkrankung darstellt oder, ob ein bei Krankenhausaufnahme ermittelter, niedriger Vitamin-D-Status möglicherweise die Folge der COVID-19-Erkrankung ist. Bei den vorliegenden Studien,

bei denen der Vitamin-D-Status der Proband\*innen vor dem Test zum Nachweis von SARS-CoV-2 verfügbar war [29-32, 45], ist zu beachten, dass die Werte teilweise vor einem Jahr bis 14 Jahren bestimmt worden sind. Daher können mögliche Veränderungen des Vitamin-D-Status, die seit dieser Messung aufgetreten sein könnten, nicht erfasst werden. Die Autor\*innen argumentieren jedoch damit, dass es Hinweise darauf gibt, dass die 25(OH)D-Konzentration über die Zeit relativ konstant nachverfolgt werden kann, insbesondere nach Adjustierung für die Jahreszeit der Status-Messung, und somit nicht mit einer starken Verschiebung des Vitamin-D-Status über solch einen Zeitraum zu rechnen sei. Trotzdem wäre es wünschenswert, Messungen unmittelbar vor der Erkrankung mit COVID-19 zu haben [31, 32, 45]. Hinsichtlich des Vitamin-D-Status sollte zudem berücksichtigt werden, dass in den derzeit vorliegenden Studien eine defizitäre 25(OH)D-Konzentration und im Umkehrschluss auch die adäquate Konzentration unterschiedlich definiert wurde. Für eine defizitäre Konzentration wurden Werte von  $\leq 25$  nmol/l [31, 40, 45],  $\leq 30$  [23, 39, 44],  $\leq 50$  [25, 27-30, 36, 37, 41, 43, 46] und  $\leq 63$  nmol/l [42] bis hin zu  $< 75$  nmol/l [26, 38] definiert, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. Ein weiterer Punkt, der Aussagen zur Kausalität einschränkt, ist, dass in einigen Studien weitere Risikofaktoren für eine COVID-19-Erkrankung wie Vorerkrankungen oder das Alter entweder gar nicht oder nur teilweise berücksichtigt wurden. Vorerkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas und Bluthochdruck können den Schweregrad und Verlauf einer COVID-19-Erkrankung zum Teil erheblich negativ beeinflussen und gehen zudem häufig mit einer schlechten Vitamin-D-Versorgung einher [48, 49]. Vergleichbares gilt auch für ältere Menschen, bei denen aufgrund der reduzierten Synthesefähigkeit der Haut und meist eingeschränkter Sonnenlichtexposition häufig ein Vitamin-D-Mangel vorliegt [50].

## 2.4 Beobachtungsstudien und randomisierte kontrollierte Interventionsstudien zur Wirksamkeit einer Vitamin-D-Supplementation auf den COVID-19-Verlauf

### Beobachtungsstudien:

In der Querschnittanalyse aus Spanien von Hernández et al. (siehe 2.2 und 2.3) konnte hinsichtlich der Krankheitsschwere kein signifikanter Unterschied zwischen COVID-19-Patient\*innen, die Vitamin-D-Präparate einnahmen (mindestens 3 Monate vor Krankenhausaufnahme: 625 mg Cholecalciferol/Monat [n = 10], 140 µg Cholecalciferol/Woche [n = 1] oder 266 µg Calcifediol/Monat [n = 8]) und COVID-19-Patient\*innen ohne Vitamin-D-Supplementation (n = 197) nachgewiesen werden (z. B. Anteil an schwer Erkrankten, gesamt: 15,8 % zu 29,9 %; p = 0,193, Mortalität: 10,5 % zu 10,4 %; p = 0,999) [27].

In der Querschnittanalyse aus Großbritannien von Ling et al. (siehe 2.3) war eine „Cholecalciferol-Booster-Therapie“ (ca.  $\geq 7000$  µg in einem Zeitraum von bis zu 7 Wochen) mit einem verringerten Sterberisiko bei COVID-19-Patient\*innen assoziiert (unabhängig von der 25(OH)D-Serumkonzentration zu Studienbeginn), sowohl in der Primärkohorte (n = 73, OR = 0,13; 95 % KI = 0,05–0,35; p < 0,001) als auch in den Validierungskohorten (n = 78, OR = 0,38; 95 % KI = 0,17–0,84; p = 0,018; jeweils adjustiert für Alter, Geschlecht, Adipositas, ethnische Zugehörigkeit und Diabetes mellitus) [40].

Eine Studie aus Italien mit 324 COVID-19-Erkrankten zeigt, dass eine Vitamin-D-Supplementation (mindestens 625 µg in den vergangenen 3 Monaten, ~ 20 µg/Tag) nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI sowie Vorerkrankungen wie u. a. Hypertonie, Diabetes und Krebs weder mit einer COVID-19-bedingten Hospitalisierung noch mit der Mortalität assoziiert war (OR = 1,25; 95 % KI = 0,46–3,35; p = 0,66), wobei sich bei der Mortalität ein Trend zu einer erhöhten Rate (jedoch nicht signifikant) zeigte (OR = 2,42; 95 % KI = 0,78–7,49; p = 0,13). Generell war die 25(OH)D-Serumkonzentration der COVID-Erkrankten mit einer Vitamin-D-Supplementation (n = 38) um etwa das 3-fache höher (82,3 ± 37,0 nmol/l zu 28,3 ± 21,5 nmol/l) als bei denjenigen ohne Supplementation (n = 286) [51].

Zwei quasi-experimentelle Studien aus Frankreich berichten, dass eine Supplementation mit Vitamin D<sub>3</sub> bei gebrechlichen älteren Menschen mit weniger schweren COVID-19-Verläufen und einer besseren Überlebensrate assoziiert war [52, 53]: Annweiler, Cao und Sabatier 2020 zeigten, dass eine Supplementation mit Vitamin D<sub>3</sub> (Einmaldosis von 2000 µg) während oder kurz vor der COVID-19-Diagnose bei gebrechlichen älteren Pflegeheimbewohner\*innen (n = 66) mit einer verminderten Mortalität (HR = 0,11; 95 % KI = 0,03–0,48; p = 0,003; adjustiert für u. a. Alter, Geschlecht, körperliche Leistungsfähigkeit) und einer längeren Überlebenszeit (Log-Rank-Test p = 0,002) im Vergleich zur Kontrollgruppe einhergeht. Zudem war die Vitamin-D<sub>3</sub>-Supplementation invers mit dem OSCI-Score (engl. *Ordinal Scale for Clinical Improvement*) für COVID-19 assoziiert (β = -3,84; 95 % KI = -6,07 bis -1,62; p = 0,001) [53]. Annweiler, Corvaisier, Gautier et al. 2020 konnten für eine regelmäßige Vitamin-D<sub>3</sub>-Supplementation bis zu einem Jahr vor der COVID-19-Diagnose (1250 µg/Monat oder 2000–2500 µg alle 2–3 Monate) bei hospitalisierten gebrechlichen älteren Menschen (n = 77) im Vergleich zur Kontrollgruppe ein verringertes Mortalitätsrisiko (HR = 0,07; 95 % KI = 0,01–0,61; p = 0,017; adjustiert u. a. für Alter, Geschlecht, körperliche Leistungsfähigkeit, Vorerkrankungen wie Krebs, Bluthochdruck) ermitteln, jedoch nicht für eine Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementation (Einmaldosis von 2000 µg) nach der Diagnose von COVID-19 (HR = 0,37; 95 % KI = 0,06–2,21; p = 0,28). Die Gruppe mit regelmäßiger Supplementation hatte zudem eine längere Überlebenszeit (Log-Rank-Test p = 0,015) und eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf als die Kontrollgruppe (definiert als OSCI-Score ≥ 5, OR = 0,08; 95 % KI = 0,01–0,81; p = 0,03), wohingegen sich kein Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit Supplementation erst nach der COVID-19-Diagnose hinsichtlich der Überlebenszeit (Log-Rank-Test p = 0,32) und der Krankheitsschwere (OR = 0,46; 95 % KI = 0,07–2,85; p = 0,40) zeigte [52]. Bei diesen beiden Studien ist jedoch zu beachten, dass die Anzahl der Personen in der Interventions- und Vergleichsgruppe ungleich verteilt ist (57 zu 9) [53] und darüber hinaus wichtige Risikofaktoren für COVID-19 (wie Adipositas) nicht berücksichtigt wurden. Zudem wurde zu keinem Zeitpunkt der Vitamin-D-Status der Proband\*innen erfasst.

#### Randomisierte kontrollierte Interventionsstudien:

Eine randomisierte kontrollierte Interventionsstudie aus Indien zeigt, dass ein größerer Anteil an Personen mit 25(OH)D-Konzentration < 50 nmol/l mit einer SARS-CoV-2-Infektion (asymptomatisch oder milde Symptome, ohne Vorerkrankungen) bei hochdosierter Vitamin-D<sub>3</sub>-Supplementation (1500 µg/Tag) innerhalb von 14 Tagen SARS-CoV-2-RNA-negativ

getestet wurde als in der Kontrollgruppe: 62,5 % (10 von 16 Personen) im Vergleich zu 20,8 % (5 von 24 Personen;  $p < 0,018$ ) [54]. Jedoch wurden in dieser Studie Risikofaktoren wie Adipositas nicht berücksichtigt und zudem stellt sich die Frage, ob ein negativer SARS-CoV-2-Test ein geeigneter Endpunkt für die Bestimmung eines kausalen Zusammenhangs ist. Hierbei könnten weitere Faktoren wie beispielsweise die Virenlast bei Ansteckung oder der Zeitpunkt der Infektion eine Rolle spielen.

In einer randomisierten Pilotstudie aus Córdoba, Spanien, wurde beobachtet, dass eine Supplementation mit einer hohen Dosis Calcifediol (532 µg am ersten Tag, 266 µg am dritten und siebten Tag, danach wöchentlich bis zur Entlassung oder Aufnahme auf die Intensivstation; zusätzlich zur Standardtherapie) die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation bei COVID-19-Patient\*innen signifikant reduzierte. Während in der Kontrollgruppe (n = 26) ohne Vitamin-D-Supplementation 50 % auf die Intensivstation verlegt wurden, waren es in der Suppletionsgruppe (n = 50) nur 2 % der Patient\*innen. Eine multivariate Analyse unter Adjustierung für Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 ergab eine höhere Wahrscheinlichkeit der Aufnahme auf der Intensivstation bei Patient\*innen ohne Calcifediol-Supplementation verglichen zu Patient\*innen mit Calcifediol-Supplementation (OR = 0,03; 95 % KI = 0,003–0,25) [55]. In dieser Studie wurde jedoch zu keinem Zeitpunkt der Vitamin-D-Status der Patient\*innen der beiden Gruppen erfasst. Darüber hinaus weisen die beiden Gruppen eine ungleiche Verteilung an vorerkrankten Personen auf: das Verhältnis an Vorerkrankten mit Diabetes mellitus ist 6 % in der Kontrollgruppe zu 19 % in der Vitamin-D-Gruppe bzw. 24 % zu 58 % bei Hypertonie. Für diese Störfaktoren wurden die Ergebnisse zwar adjustiert, jedoch wurden weitere wichtige Störfaktoren wie z. B. Adipositas oder andere wichtige Komorbiditäten nicht berücksichtigt.

Allgemein schlussfolgern einige der Autor\*innen der oben aufgeführten Studien [51-53, 55], dass es zwar durchaus Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit einer Vitamin-D-Supplementation in Bezug auf eine COVID-19-Erkrankung gibt, jedoch weitere Studien, insbesondere großangelegte prospektive Kohortenstudien sowie qualitativ hochwertige randomisierte kontrollierte Interventionsstudien, erforderlich sind, um eine eindeutige Antwort geben zu können. Faktoren, welche die Aussagen der oben aufgeführten Studien hinsichtlich einer Kausalität deutlich einschränken sind u. a. folgende: Einige der Studien wurden retrospektiv durchgeführt, d. h. die Vitamin-D-Supplementation erfolgte bereits mehrere Monate bis zu einem Jahr vor der COVID-19-Erkrankung. Daher lässt sich nur erschwert eine Aussage darüber treffen, ob eine Vitamin-D-Supplementation während oder kurz vor der Infektion eine COVID-19-Erkrankung verbessern oder verhindern könnte [52, 53]. Zudem wurde in einigen Studien nicht für wichtige Risikofaktoren wie z. B. Diabetes mellitus [52, 53] oder Adipositas (BMI) [52-55], die den Schweregrad und Verlauf einer COVID-19-Erkrankung zum Teil erheblich negativ beeinflussen können, adjustiert und/oder die Verteilung der Vorerkrankungen in den Gruppen war ungleichmäßig [55]. Nicht zuletzt wurde in einigen Studien der Vitamin-D-Status der Proband\*innen zu keinem Zeitpunkt bestimmt [52, 53, 55], wodurch die Aussagen zur Effektivität einer Vitamin-D-Supplementation eingeschränkt sind.

### 3 Fazit

Die aktuell vorliegenden Studiendaten lassen einen potenziellen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Status und einem erhöhten Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion bzw. für einen schwereren COVID-19-Verlauf vermuten. Allerdings reicht die derzeitige Datenlage nicht aus, um einen kausalen Zusammenhang zu belegen. Daher sind weitere Studien, insbesondere randomisierte kontrollierte Interventionsstudien notwendig. Diesbezüglich sind bereits mehrere klinische Studien registriert worden. Zudem wären auch umfangreiche Daten zu asymptomatisch oder negativ-getesteten gesunden Personen, wie sie möglicherweise in Testzentren erhoben wurden, notwendig, um bessere Vergleiche ziehen zu können.

Derzeit liegen keine Argumente vor, die eine Supplementation von Vitamin D bei Personen mit adäquatem Vitamin-D-Status mit dem Ziel der Prävention einer SARS-CoV-2-Infektion oder der Verringerung des Schweregrades einer COVID-19-Erkrankung begründen können. Dies wird auch durch Aussagen anderer Fachinstitutionen wie dem Bundesinstitut für Risikobewertung, dem Robert Koch-Institut sowie dem National Institute for Health and Care Excellence (NICE) gestützt [56-58]. Zudem konnte im Rahmen des 14. DGE-Ernährungsberichts in einer umfassenden Übersichtsarbeit gezeigt werden, dass zwar bei einer unzureichenden Vitamin-D-Versorgung (hier definiert als  $25[\text{OH}]\text{D} < 30 \text{ nmol/l}$ ) eine Vitamin-D-Supplementation einen positiven Einfluss auf die Prävention von akuten Atemwegsinfektionen haben könnte, jedoch bei ausreichendem Vitamin-D-Status (hier definiert als  $25[\text{OH}]\text{D} \geq 50 \text{ nmol/l}$ ) durch eine Vitamin-D-Supplementation kein zusätzlicher Nutzen erreicht wird [12].

Es ist zu beachten, dass eine andauernde Überdosierung mit Vitamin-D-Präparaten zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Nierensteinen, Nierenverkalkungen sowie Störungen des Herz-Kreislauf-Systems führen. Daher hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine tolerierbare Gesamtzufuhr für Vitamin D von 100 µg/Tag für Erwachsene und von 50 µg/Tag für Kinder von 1 bis 11 Jahren festgelegt. Diese bezieht sich auf die Vitamin-D-Zufuhr aus allen Lebensmitteln, einschließlich Vitamin-D-Präparate und angereicherte Lebensmittel [59].

Generell empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE), dass eine adäquate Vitamin-D-Versorgung ( $25[\text{OH}]\text{D} \geq 50 \text{ nmol/l}$ ) am besten durch insbesondere die körpereigene Vitamin-D-Bildung durch Sonnenbestrahlung und über die Ernährung erreicht werden soll. Nur wenn diese Quellen nicht ausreichen, sollte mit einer täglichen Einnahme von Vitamin D-Supplementen in Höhe des Referenzwertes (20 µg/Tag für Kinder ab 1 Jahr und Erwachsene) ein adäquater Vitamin-D-Status sichergestellt werden [2]. Die Einnahme höherer Dosierungen sollte nur unter ärztlicher Kontrolle und unter Berücksichtigung des individuellen Vitamin-D-Status erfolgen.

Von etwa Mitte Oktober bis Mitte April reicht in unseren Breitengraden die UVB-Strahlung für die Vitamin-D-Synthese in der Haut nicht aus, wodurch sich in dieser Zeit die Häufigkeit einer unzureichenden Vitamin-D-Versorgung deutlich erhöht [7]. Allerdings kann das in den sommerlichen Monaten synthetisierte und im Fettgewebe gespeicherte Vitamin D<sub>3</sub> einen

Beitrag zur Aufrechterhaltung der 25(OH)D-Serumkonzentration in den Wintermonaten leisten [60]. Ein erhöhtes Risiko für einen unzureichenden Vitamin-D-Status besteht für Personen mit einer unzureichenden Vitamin-D-Synthese in der Haut. Zu diesen zählen ältere Personen, Personen, die nur mit gänzlich bedecktem Körper nach draußen gehen, Personen mit dunklerer Haut (hoher Melaniningehalt der Haut) sowie Personen, die sich kaum oder gar nicht im Freien aufhalten (können) wie bspw. an das Haus gebundene ältere Personen. Bei immobilen Senioren mit fehlender Sonnenlichtexposition sollte eine Supplementation mit 20 µg Vitamin D pro Tag erfolgen. Insbesondere bei Senior\*innen sollte generell eine Mangelernährung vermieden werden, da ansonsten auch bei Supplementation möglicherweise keine Verbesserung der Versorgung gewährleistet werden kann [50]. Zudem besteht für Personen mit Vorerkrankungen wie bspw. Adipositas ein erhöhtes Risiko für einen unzureichenden Vitamin-D-Status [49].

Eine suboptimale Vitamin D-Versorgung ( $25[\text{OH}]\text{D} < 50 \text{ nmol/l}$  im Serum) ist in Deutschland häufig zu beobachten. Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland [DEGS] zeigt, dass 56 % der erwachsenen Teilnehmenden eine 25(OH)D-Serumkonzentration  $< 50 \text{ nmol/l}$  aufwiesen [61]. Unter der Voraussetzung, dass ein kausaler Zusammenhang besteht, hätte ein adäquater Vitamin-D-Status einen präventiven Effekt auf das Risiko einer SARS CoV-2-Infektion bzw. eines schweren COVID-19-Verlaufs.

Abschließend bleibt anzumerken, dass eine ausgewogene Ernährung und regelmäßige Bewegung im Freien für die Stärkung des Immunsystems und die Erhaltung der allgemeinen Gesundheit von wesentlicher Bedeutung ist. Dabei spielt nicht nur ein einzelner Nährstoff eine Rolle, sondern eine grundsätzliche adäquate Energie- und Nährstoffversorgung (u. a. Proteine, Kohlenhydrate, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Vitamine und Mineralstoffe sowie sekundären Pflanzeninhaltsstoffe) ist hierbei wichtig.

Weitere allgemeine Informationen zu Vitamin D sind in den [FAQs](#) zu finden.

## Literaturverzeichnis

- [1] Macdonald HM, Mavroei A, Fraser WD et al.: Sunlight and dietary contributions to the seasonal vitamin D status of cohorts of healthy postmenopausal women living at northerly latitudes: a major cause for concern? *Osteoporos Int* 22 (2011) 2461–2472
- [2] Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Bonn, 2. Auflage, 6. aktualisierte Ausgabe (2020)
- [3] Holick MF: Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 19 (2009) 73–78
- [4] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al.: Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16 (2005) 713–716
- [5] Pilz S, Zittermann A, Trummer C et al.: Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect* 8 (2019) R27–R43
- [6] Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA et al.: Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. (2011)  
<https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/stellungnahme/DGE-Stellungnahme-VitD-111220.pdf>  
(eingesehen am 15.04.2020)
- [7] Zittermann A, Pilz S: Vitamin D in Klinik und Praxis. *Dtsch Med Wochenschr* 142 (2017) 601–616
- [8] Muscogiuri G, Altieri B, Annweiler C et al.: Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Arch Toxicol* 91 (2017) 97–107
- [9] Szymczak I, Pawliczak R: The active metabolite of vitamin D<sub>3</sub> as a potential immunomodulator. *Scand J Immunol* 83 (2016) 83–91
- [10] Hewison M: Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 243 (2012) 92–102
- [11] Cantorna MT, Mahon BD: D-hormone and the immune system. *J Rheumatol* 32, Suppl 76 (2005) 11–20
- [12] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): 14. DGE-Ernährungsbericht. Bonn (2020)
- [13] Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (Hrsg.): Evidenzbasierte DGE-Leitlinien zur Prävention chronischer Krankheiten. Darstellung der allgemeinen methodischen Vorgehensweise. (2014) <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/Allgemeine-methodische-Vorgehensweise-DGE-Leitlinien.pdf> (eingesehen am 17.04.2020)
- [14] Whittemore PB: COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D. *Am J Infect Control* 48 (2020) 1042–1044
- [15] Rhodes JM, Subramanian S, Laird E et al.: 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* 51 (2020) 1434–1437
- [16] Marik PE, Kory P, Varon J: Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov* 6 (2020) 100041
- [17] Laird E, Rhodes J, Kenny RA: Vitamin D and inflammation: potential implications for severity of Covid-19. *Ir Med J* 113 (2020) 81



- [18] Padhi S, Suvankar S, Panda VK et al.: Lower levels of vitamin D are associated with SARS-CoV-2 infection and mortality in the Indian population: an observational study. *Int Immunopharmacol* 88 (2020) 107001
- [19] Singh S, Kaur R, Singh RK: Revisiting the role of vitamin D levels in the prevention of COVID-19 infection and mortality in European countries post infections peak. *Aging Clin Exp Res* 32 (2020) 1609–1612
- [20] Mariani J, Giménez VMM, Bergam I et al.: Association between vitamin D deficiency and COVID-19 incidence, complications, and mortality in 46 countries: an ecological study. *Health Secur* (2020)
- [21] Ali N: Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health* 13 (2020) 1373–1380
- [22] Ilie PC, Stefanescu S, Smith L: The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 32 (2020) 1195–1198
- [23] Baktash V, Hosack T, Patel N et al.: Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J* (2020)
- [24] D'Avolio A, Avataneo V, Manca A et al.: 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 12 (2020) 1359
- [25] Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A et al.: Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J* 287 (2020) 3693–3702
- [26] Ferrari D, Locatelli M: No significant association between vitamin D and COVID-19. A retrospective study from a northern Italian hospital. *Int J Vitam Nutr Res* (2020) 1–4
- [27] Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M et al.: Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab* (2020) dgaa733
- [28] Ye K, Tang F, Liao X et al.: Does serum vitamin D level affect COVID-19 infection and its severity? A case-control study. *J Am Coll Nutr* (2020) 1–8
- [29] Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH et al.: SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One* 15 (2020) e0239252
- [30] Meltzer DO, Best TJ, Zhang H et al.: Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA network open* 3 (2020) e2019722
- [31] Hastie CE, Mackay DF, Ho F et al.: Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr* 14 (2020) 561–565
- [32] Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Bethell MS et al.: Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25(OH)-vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank. *J Public Health (Oxf)* 42 (2020) 451–460
- [33] Liu N, Sun J, Wang X et al.: Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 104 (2021) 58-64
- [34] Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM et al.: Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* (2020) 1–9

- [35] Jain A, Chaurasia R, Sengar NS et al.: Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep* 10 (2020) 20191
- [36] Karonova TL, Andreeva AT, Vashukova MA: Serum 25(OH)D level in patients with CoVID-19. *J Infectology* 12 (2020) 21–27
- [37] Smet D de, Smet K de, Herroelen P et al.: Serum 25(OH)D level on hospital admission associated with COVID-19 stage and mortality. *Am J Clin Pathol* (2020) aqaa252
- [38] Luo X, Liao Q, Shen Y et al.: Vitamin D deficiency is inversely associated with COVID-19 incidence and disease severity in Chinese people. *J Nutr* 151 (2021) 98–103
- [39] Pizzini A, Aichner M, Sahanic S et al.: Impact of vitamin D deficiency on COVID-19 – A prospective analysis from the CovILD registry. *Nutrients* 12 (2020) 2775
- [40] Ling SF, Broad E, Murphy R et al.: High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: a cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients* 12 (2020) 3799
- [41] Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN et al.: Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest* (2020)
- [42] Abrishami A, Dalili N, Mohammadi Torbati P et al.: Possible association of vitamin D status with lung involvement and outcome in patients with COVID-19: a retrospective study. *Eur J Nutr* (2020)
- [43] Macaya F, Espejo Paeres C, Valls A et al.: Interacción entre la edad y el déficit de vitamina D en la COVID-19 grave. *Nutr Hosp* 37 (2020) 1039–1042
- [44] Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S et al.: Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients* 12 (2020) 2757
- [45] Hastie CE, Pell JP, Sattar N: Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr* (2020) 1–4
- [46] Szeto B, Zucker JE, LaSota ED et al.: Vitamin D status and COVID-19 clinical outcomes in hospitalized patients. *Endocr Res* (2020) 1–8
- [47] Munshi R, Hussein MH, Toraih EA et al.: Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virol* 93 (2020) 733–740
- [48] Chandran M, Chan Maung A, Mithal A et al.: Vitamin D in COVID-19: dousing the fire or averting the storm? - A perspective from the Asia-Pacific. *Osteoporos Sarcopenia* (2020)
- [49] Biesalski HK: Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients – a fatal relationship? *NFS Journal* 20 (2020) 10–21
- [50] Volkert D, Bauer J, Frühwald T et al.: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGG. *Aktuel Ernährungsmed* 38 (2013) e1-e48
- [51] Cereda E, Bogliolo L, Lobascio F et al.: Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy. *Nutrition* 82 (2020) 111055

- [52] Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J et al.: Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: the GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients* 12 (2020) 3377
- [53] Annweiler C, Cao Z, Sabatier J-M: Point of view: should COVID-19 patients be supplemented with vitamin D? *Maturitas* 140 (2020) 24–26
- [54] Rastogi A, Bhansali A, Khare N et al.: Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J* (2020)
- [55] Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM et al.: “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 (2020) 105751
- [56] National Institute for Health and Care Excellence (Hrsg.): Evidence review: vitamin D for COVID-19. (2020) <https://www.nice.org.uk/advice/es28/evidence/evidence-review-pdf-8777674477> (eingesehen am 14.12.2020)
- [57] Jordan S, Starker A, Krug S et al.: Gesundheitsverhalten und COVID-19: Erste Erkenntnisse zur Pandemie. *J Health Monitoring* 5 (2020) 2–16
- [58] Bundesinstitut für Risikobewertung (Hrsg.): Kann das neuartige Coronavirus über Lebensmittel und Gegenstände übertragen werden? (2020) <https://www.bfr.bund.de/cm/343/kann-das-neuartige-coronavirus-ueber-lebensmittel-und-gegenstaende-uebertragen-werden.pdf> (eingesehen am 14.12.2020)
- [59] EFSA (European Food Safety Authority): Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal* 10 (2012) 2813
- [60] Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357 (2007) 266–281
- [61] Heseke H: Ernährungssituation in Deutschland. Versorgungssituation der deutschen Bevölkerung mit ausgewählten Nährstoffen anhand der Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS). In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): 13. DGE-Ernährungsbericht. Bonn (2016) 41–64