

AMB 2022, 56, 19

Vitamin D-Therapie bei COVID-19: bei begrenzten Daten weiterhin keine Hinweise auf günstigeren Verlauf

Schon früh in der SARS-CoV-2-Pandemie geriet eine mögliche Rolle von Vitamin D₃ (Cholecalciferol) in der Pathogenese und im Verlauf von COVID-19 in den Fokus vieler Untersuchungen und Spekulationen. Serum-25-OH-Vitamin D-Spiegel sind bei kritisch kranken COVID-19-Patienten im Mittel niedriger als bei weniger schwer Erkrankten (1). Eine Kausalität ist aus dieser Assoziation per se jedoch nicht abzuleiten, zumal eine Reihe gemeinsamer prädisponierender Faktoren sowohl für Vitamin D-Mangel als auch für COVID-19 existiert (z.B. Adipositas, höheres Alter). Bisherige, überwiegend kleine Beobachtungsstudien und sehr wenige randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Aktuell befasste sich eine Metaanalyse chinesischer Forscher (2) mit der Bedeutung von Vitamin D im Zusammenhang mit COVID-19 und ging dabei folgenden beiden Fragen nach:

Ist ein niedriger 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel mit einem höheren Infektions- oder Sterberisiko assoziiert? Die Metaanalyse schloss 11 Kohortenstudien mit insgesamt 536.105 Patienten ein. Zehn dieser Studien untersuchten hospitalisierte Patienten. Ein 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel < 20 ng/ml (< 50 nmol/l) war demnach nicht mit einem signifikant höheren Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion (Odds Ratio = OR: 1,61; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,92-2,80; Heterogenitätsindex I² = 92%) oder einer höheren Krankenhausletalität (OR: 2,18; CI: 0,91-5,26; I² = 72%) assoziiert. Frühere Metaanalysen hatten Hinweise auf eine positive Assoziation von niedrigen 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegeln und schlechterem klinischen Verlauf bei COVID-19 erbracht, umfassten aber Fall-Kontroll-Studien und waren nicht statistisch adjustiert nach potenziellen Störfaktoren.

Verbessert eine Vitamin D-Substitution die Prognose? Dazu fanden die Autoren 2 RCT mit insgesamt 316 hospitalisierten Patienten. In diesen wurde durch eine Vitamin D-Gabe weder das Risiko der Aufnahme auf eine Intensivstation (OR: 0,14; CI: 0,00-4,90; I² = 90%) noch die Letalität (OR: 0,57; CI: 0,04-7,78; I² = 64%) signifikant gesenkt. Eine dieser beiden Studien ist ein RCT aus Brasilien, das bei 240 moderat erkrankten Patienten den Effekt einer Einmal-Dosis von 200.000 I.E. (= 5 mg) Vitamin D₃ versus Plazebo untersuchte (3); die andere ist eine kleine

spanische Pilot-Studie mit 76 Patienten, die randomisiert die Gabe von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ (Calcifediol; einmal 0,532 mg, dann 0,266 mg an den Tagen 3 und 7 nach Krankenhausaufnahme, dann wöchentlich) versus alleiniger „Standardtherapie“ (ohne Plazebo) verglich (4).

Die vorliegende Metaanalyse findet somit weder Hinweise für einen negativen Effekt niedriger 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel auf Wahrscheinlichkeit oder Verlauf von COVID-19, noch für einen positiven Effekt einer Vitamin D-Gabe auf den Verlauf von COVID-19 bei hospitalisierten Patienten. Es sind allerdings zahlreiche Einschränkungen zu bedenken: Die zugrundeliegenden, ganz überwiegend retrospektiven Beobachtungsstudien und kleinen RCT sind heterogen, was Studiendesign, Patientencharakteristika (einschließlich zugrundeliegendem Vitamin D-Status, soweit überhaupt angegeben), Vitamin D-Verabreichungsformen und Endpunkterfassung betrifft. Aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren auf den Vitamin D-Stoffwechsel, die teilweise auch Risikofaktoren für COVID-19 sind, ist trotz multivariater Analysen mit zahlreichen potenziellen Störfaktoren zu rechnen. Insgesamt ist die Evidenz für die Rolle von Vitamin D somit weiterhin als unzureichend anzusehen und die Ergebnisse laufender größerer RCT abzuwarten.

Dies deckt sich mit dem Fazit bisheriger ähnlicher Analysen und Expertenempfehlungen, wie einem Cochrane-Review aus dem Mai 2021 (5) und den gültigen britischen NICE-Empfehlungen (6). Auch das Robert Koch-Institut gibt auf dieser Datenbasis in seiner aktualisierten Stellungnahme zur COVID-19-Therapie folgende Empfehlungen zur Vitamin D-Gabe (7):

- Keine Empfehlung zur routinemäßigen Verwendung von Vitamin D zur Prophylaxe oder adjuvanten Therapie von SARS-CoV-2-Infektionen.
- Bei kritisch kranken Patienten mit nachgewiesenem Vitamin D-Defizit (25-Hydroxy-Vitamin D: ≤ 30 nmol/l = 12 ng/ml; vgl. auch 8) Substitution entsprechend der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie sowie den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (9).
- Substitution aller Hypovitaminosen bei Patienten mit nachgewiesenem oder vermutetem Mangel, bei denen ein erhöhtes Risiko für COVID-19 besteht oder bereits vorliegt.

Ein unkontrollierter Einsatz von Vitamin D – wie zuletzt während der SARS-CoV-2-Pandemie im alternativ- und paramedizinischen Milieu fundamentalistischer Impfskeptiker vermehrt beobachtet – kann zu einer Intoxikation mit bedrohlichen Komplikationen (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Kalkablagerungen in Weichteilen) führen und sollte nicht stattfinden. Nach expliziter Propagierung durch eine österreichische Oppositionspartei vor wenigen Wochen waren (neben Ivermectin-) auch Vitamin D-Überdosierungen mit akutem Nierenversagen Ursachen für Aufnahmen auf Intensivstationen (z.B. 10, vgl. auch 11).

Fazit: Vitamin D hat nach derzeitiger Evidenzlage weder in der Prävention noch in der Therapie von COVID-19 einen Stellenwert, sofern kein substituionspflichtiger Vitamin D-Mangel besteht. Mehr Klarheit werden die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien bringen. Von einer Selbstmedikation ist dringend abzuraten.

Literatur

1. Jain, A., et al.: Sci. Rep. 2020, **10**, 20191.
2. Chen, J., et al.: Nutr. J. 2021, **20**, 89.
3. Murai, I.H., et al.: JAMA 2021, **325**, 1053.
4. Entrenas Castillo, M., et al.: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2020, **203**, 105751.
5. Stroehlein, J.K., et al.: Cochrane Database of Systematic Reviews. 24 May 2021. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015043/full>
6. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187>
7. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile
8. AMB 2016, **50**, 93. AMB 2010, **44**, 64.
9. https://www.dge.de/uploads/media/DGE_Fachinfo_VitaminD_COVID-19_Stand_Januar_2021.pdf
10. <https://www.diepresse.com/6062738/frau-nach-ivermectin-einnahme-auf-intensivstation-steirer-hat-nierenversagen-nach-vitamin-d-uberdosis>
11. Temple, C., et al.: N. Engl. J. Med. 2021, **385**, 2197.