

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Science

Studiengang Ökotrophologie

Vitamin D und dessen Einfluss auf Infektionskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung von COVID-19

BACHELORTHESES

Vorgelegt von: Dana Cichonczyk

Matrikelnummer: XXXXXXXXXX

Hamburg

Februar 2021

1. Gutachterin: Prof. Dr. Anja Carlsohn
2. Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Lorenz

Zusammenfassung

Hintergrund: Der SARS-CoV-2 Virus entwickelte sich in 2019 nach erstmaligem Ausbruch in Wuhan (China) zu einer weltweiten Pandemie, die gravierende Folgen für Gesundheit und Wirtschaft hatte. Personen, die von der COVID-19 Erkrankung betroffen sind, können milde bis hin zu ernstesten Symptomen aufweisen oder sogar den Tod erleiden. Aufgrund der Neuartigkeit des Virus ist eine Prävention oder eine Therapie der Krankheit nur eingeschränkt möglich. Eine Immunisierung mit Hilfe eines Impfstoffes soll voraussichtlich bis zum Sommer 2021 andauern.

Ziel: Diese Arbeit beschäftigt sich mit einem alternativen Wirkstoff zur Verringerung der Auswirkungen, die durch den Virus verursacht werden. Untersucht wird, welchen Einfluss Vitamin D auf Infektionskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung von COVID-19 hat.

Methodik: Eine systematische Literaturrecherche wurde bis zum 5. Dezember 2020 mit Hilfe der Online Datenbank PubMed durchgeführt, um geeignete Studien zur Beantwortung der Forschungsfrage zu identifizieren.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt 15 Studien, die alle im Jahr 2020 veröffentlicht wurden, in diese Übersichtsarbeit eingeschlossen. In allen Studien, die den Vitamin-D-Status beschrieben, konnten niedrigere Serumwerte in der SARS-CoV-2 positiven Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden. Die Mehrzahl der Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel wies eine größere Prävalenz für einen hohen Schweregrad auf. Drei Interventionsstudien demonstrierten positive Effekte auf den Schweregrad und der durch COVID-19 induzierten Mortalität durch eine Vitamin-D-Supplementierung.

Fazit: Die aufgeführten Studien stellen einen vielversprechenden Ansatz als unterstützende Maßnahme zur Prävention und Therapie von COVID-19 dar. Adäquate Vitamin-D-Serumwerte scheinen das Immunsystem zu einer positiven Abwehrreaktion gegenüber SARS-CoV-2 zu befähigen. Jedoch kann aufgrund der geringen Evidenz keine exakte Empfehlung bezüglich einer Vitamin-D-Supplementierung ausgesprochen werden. Hierfür werden weitere aussagekräftige Interventionsstudien mit hohem Evidenzgrad benötigt.

Abstract

Background: The SARS-CoV-2 Virus has developed from its primary outbreak in 2019 in Wuhan (China) to a worldwide pandemic, which has had serious consequences regarding health and economy. People affected by COVID-19 can suffer mild to severe symptoms, including death. Because of its unfamiliarity, prevention and therapy are limited. Immunization by a vaccination will proceed until summer 2021.

Objective: This paper deals with an alternative method of treatment, which should restrict the degree of damage the virus causes. It investigates, whether Vitamin D has an impact on infections like COVID-19.

Method: A systematic research of literature has been conducted up until the 5th of December 2020 with the help of the online database PubMed, in order to identify eligible studies to answer the research question.

Results: In total 15 studies which were published in 2020, were included in this systematic review. In all studies, which analyzed the Vitamin D status, found that Vitamin D concentration was significantly lower in SARS-CoV-2 positive patients than in the control group. The majority of patients with a Vitamin D deficiency had a higher prevalence of serious COVID-19 cases. Three clinical trials showed positive effects regarding severity and COVID-19 induced mortality through Vitamin D supplementation.

Conclusion: The listed studies represent a promising approach as a supportive method for prevention and therapy of COVID-19. One should strive for adequate Vitamin D concentrations. However, no exact recommendation regarding Vitamin D supplementation can be suggested. More significant clinical trials with a high degree of evidence are required.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | Einführung..... | 6 |
| 2 | Theoretische Grundlagen..... | 7 |
| 2.1 | Das Immunsystem..... | 7 |
| 2.1.1 | Resistenz und Immunreaktion..... | 7 |
| 2.1.1.1 | Natürliche Resistenz..... | 7 |
| 2.1.1.2 | Erworbene Resistenz | 8 |
| 2.1.2 | Antikörperantwort und Latenz | 8 |
| 2.1.3 | Einfluss der Ernährung auf das Immunsystem | 9 |
| 2.2 | Vitamin D | 10 |
| 2.2.1 | Physiologie von Vitamin D | 10 |
| 2.2.2 | Vitamin-D-Versorgung und Mangel..... | 11 |
| 2.2.3 | Funktion und Aufgaben | 13 |
| 2.2.4 | Der Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem | 15 |
| 2.3 | Virologie..... | 17 |
| 2.3.1 | Virusreplikation..... | 17 |
| 2.3.1.1 | Replikation des DNS-Virus | 19 |
| 2.3.1.2 | Replikation des RNS-Virus | 19 |
| 2.3.2 | Immunevasion der Viren | 20 |
| 2.3.3 | Virostatika | 20 |
| 2.4 | Das Coronavirus..... | 21 |
| 2.4.1 | Coronaviren..... | 21 |
| 2.4.2 | SARS-CoV | 22 |
| 2.4.3 | SARS-CoV-2 | 23 |
| 2.4.3.1 | COVID-19: Klinisches Bild und Erkrankung | 23 |
| 2.4.3.2 | Therapieansatz von COVID-19 | 24 |
| 3 | Fragestellung und Zielsetzung | 26 |
| 4 | Methodik..... | 27 |
| 4.1 | Literaturrecherche | 27 |
| 4.2 | Ein- und Ausschlusskriterien | 28 |
| 5 | Ergebnisse | 30 |
| 6 | Diskussion..... | 53 |
| 6.1 | Stärken und Grenzen der Methodik..... | 53 |
| 6.2 | Bewertung der Ergebnisse | 55 |
| 7 | Fazit | 64 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Menschlicher Vitamin-D-Metabolismus | 11 |
| Abbildung 2: Funktionen von Vitamin D im Körper | 14 |
| Abbildung 3: Auswirkung von Vitamin D bei verschiedenen Erkrankungen | 15 |
| Abbildung 4: Vitamin D und dessen immunregulierende Funktion | 17 |
| Abbildung 5: Virusreplikation in einer Zelle..... | 18 |
| Abbildung 6: PRISMA-Flussdiagramm für die Auswahl geeigneter Studien | 29 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Ausgewählte Schlagworte für die systematische Literaturrecherche..... | 27 |
| Tabelle 2: Studienübersicht | 30 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| 25(OH)D | <i>25-Hydroxyvitamin-D</i> |
| ARDS | <i>Akutes Atemnotsyndrom</i> |
| COVID-19 | <i>Corona Virus Disease 19</i> |
| CRP | <i>C-reaktives Protein</i> |
| DNS | <i>Desoxyribonukleinsäure</i> |
| IE | <i>Internationale Einheit</i> |
| IL-6 | <i>Interleukin-6</i> |
| RNS | <i>Ribonukleinsäure</i> |
| RT-PCR | <i>Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction</i> |
| SARS | <i>Schweres Akutes Atemwegssyndrom</i> |
| SARS-CoV-2 | <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Typ 2</i> |
| V. D | <i>Vitamin D</i> |

1 Einführung

Ende 2019 traten in China, in der Millionenmetropole Wuhan, die ersten COVID-19 Fälle auf. Innerhalb weniger Wochen breitete sich das neuartige Coronavirus, auch als SARS-CoV-2 bekannt, von einem Großhandelsmarkt für Fische und Meeresfrüchte in die Nachbarländer und daraufhin fast über die komplette Welt aus. Einige Monate später hatten sich die oben genannten Fälle zu einer weltweiten Pandemie, die als „Corona Pandemie“ in aller Munde liegt, entwickelt (Radtke, 2020). Stand September 2020 beträgt die Zahl der infizierten Menschen insgesamt 28.186.479 mit täglich 302.570 neuen Fällen. Bislang sind weltweit 909.828 Todesfälle aufgetreten. Aktuell gibt es 7.083.550 aktive Corona Fälle weltweit und 258.851 in Deutschland (Radtke, 2020).

Wer von SARS-CoV-2 infiziert ist, kann keine bis gravierende Symptome und Folgeerkrankungen aufzeigen. Das Virus kann leichte (z. B. Erkältung) bis ernste Erkrankungen (z. B. schwere Lungenentzündung) verursachen (Radtke, 2020). Aber nicht nur hat das neuartige Coronavirus Auswirkungen auf die Gesundheit des Menschen, sondern auch auf das komplette Wirtschaftssystem. Im März 2020 wurden in Deutschland wirtschaftliche Tätigkeiten eingeschränkt, um die Ausbreitung des Virus zu verhindern bzw. zu verlangsamen. Aufgrund dieses wirtschaftlichen „Shutdowns“ stieg die Arbeitslosenzahl im Juli 2020 auf 2,91 Millionen. Das sind 45.479 mehr als im Vormonat und 636.000 mehr als im Vorjahr. Die Zahl der Arbeitnehmer in Kurzarbeit betrug im Monat August 4,6 Millionen (Rudnicka, 2020).

Die Auswirkung auf die Menschheit durch die Corona Pandemie wird durch oben genannte Punkte ersichtlich. Um die Auswirkungen aufzuhalten, muss schnellstmöglich gehandelt werden. Hierfür bedarf es eines Mittels, welches den menschlichen Organismus vor COVID-19 schützt. Weil SARS-CoV-2 allerdings ein neuartiges Virus ist, ist die Herstellung eines wirksamen Impfstoffes komplex und langwierig. Stand Oktober 2020 gibt es noch keinen zugelassenen Impfstoff. Ein wirksamer Impfstoff soll voraussichtlich 2021 auf den Markt kommen (World Health Organization, 2020). Deshalb werden alternative Wirkstoffe und Nahrungsergänzungsmittel von verschiedenen Anbietern zur Prävention und Behandlung suggeriert. Nun stellt sich vielen Menschen die Frage, inwieweit alternative Wirkstoffe COVID-19 vorbeugen oder therapieren können (Verbraucherzentrale, 2020).

2 Theoretische Grundlagen

Um diese Frage zu beantworten, muss SARS-CoV-2 genauer beleuchtet werden. Auch die Wirkung von Nährstoffen und Nahrungsergänzungsmitteln, insbesondere von Vitamin D, auf das Immunsystem und auf Infektionskrankheiten werden in diesem Abschnitt genauer thematisiert. Hierfür bilden das Grundwissen und das Verständnis über die Wirkungsweise von Viren im menschlichen Organismus und die Reaktion des Immunsystems auf Erreger die Grundlage.

2.1 Das Immunsystem

Das Immunsystem bietet dem Organismus Schutz vor Krankheitserregern und Widerstand gegen Infektionen. Dies gelingt durch mechanische und biochemische Abwehrmechanismen (Kaufmann, 2016, S. 37).

2.1.1 Resistenz und Immunreaktion

Eine Immunreaktion kann bereits vor oder durch Antigenkontakt entstehen. Man unterscheidet hierbei die natürliche und die erworbene Resistenz beziehungsweise die angeborene (unspezifische) und die erworbene (spezifische) Immunität. Trotz Unterschiede arbeiten angeborene und erworbene Immunität eng miteinander zusammen. Die spezifische Abwehr setzt ein, wenn die unspezifische Abwehr versagt hat (Kaufmann, 2016, S. 37).

2.1.1.1 Natürliche Resistenz

Zur natürlichen Resistenz gehört unter anderem die unspezifische Immunität. Diese ist angeboren und dient dem Organismus als Basisabwehr. Der antimikrobielle Schutz wird hier ohne eine vorausgehende Infektion gewährleistet. Stattdessen erkennen die Zellen Muster von Erregerbausteinen. Wenn Erreger die äußeren Barrieren überwunden haben, treffen sie auf antikörpervermittelte (zelluläre und humorale) Träger der angeborenen Immunität. Zelluläre Träger sind unter anderem weiße Blut-

körperchen, die sogenannten Fresszellen, die Keime aufnehmen und abtöten. Dieser Prozess wird auch als Phagozytose bezeichnet. Auch Killerzellen (NK-Zellen) gehören zu den zellulären Trägern und töten virusinfizierte Zellen und Tumorzellen durch bloßen Kontakt ab. Zu den humoralen Trägern gehört an erster Stelle das Komplementsystem, welches Bakterien lysiert und Viren neutralisiert. Auch sogenannte Interferone können die intrazelluläre Virusvermehrung hemmen (Kaufmann, 2016, S. 37-39).

2.1.1.2 Erworbene Resistenz

Die erworbene Resistenz ist im Gegensatz zur angeborenen Resistenz spezifisch. Das bedeutet, dass die Resistenz nur gegen diejenigen Erreger besteht, die die Erkrankung verursacht haben. Nach Erkrankung an einem bestimmten Erreger, erlangt der Organismus durch Immunisierung die sogenannte erworbene Immunität. Die Immunisierung wird durch die zwei Phasen der Antigen-Antikörper-Reaktion erlangt.

In der ersten Phase, der Induktionsphase, reagiert das Immunsystem auf das Antigen eines Erregers mit der Bildung von Effektoren. Effektoren sind unter anderem Antikörper und/oder T-Lymphozyten, die den Organismus schützen und Erreger bekämpfen. Antigene sind Oberflächenstrukturen, die sich auf eingedrungenen Fremdkörpern oder Zellen befinden. Abschnitte dieser Oberflächenstrukturen werden als Epitop bezeichnet. Die gebildeten Effektoren sind dem Epitop strukturkomplementär. Das bedeutet, dass sich Antikörper und T-Lymphozyten gegenüber Antigenen verhalten wie ein passendes Schloss für einen Schlüssel.

In der zweiten Phase, der Abwehr- oder Effektorphase, reagieren Effektoren mit den Antigenen, die ihre Bildung ursprünglich veranlasst haben. Der Effektor erkennt zunächst das passende Epitop und bildet daraufhin einen Antigen-Antikörper-Komplex. Diese Reaktion eliminiert das Antigen (Kaufmann, 2016, S. 37-39).

2.1.2 Antikörperantwort und Latenz

Man unterscheidet bezüglich der Antikörperantwort zudem zwischen Primärantwort und Sekundärantwort. Die Primärantwort durch Antikörperproduktion beginnt erst

nach einiger Zeit nach Eindringen eines Erregers. Nach etwa acht Tagen Latenz steigt die Antikörperkonzentration im Blut, auch Antiserum genannt, exponentiell an und erreicht dann ein Plateau (Kaufman, 2016, S. 49, 53). Als Latenz bezeichnet man den Zustand einer infizierten Zelle, in der das virale Genom aufgrund der geringen Expression viraler Proteine persistiert (Schulz, 2016, S. 435). Die Latenzperiode ist im Gegensatz dazu sehr kurz, wenn das Antigen ein zweites Mal nach Abfall des Antiserums verabreicht wird. Außerdem ist die Antikörperantwort als Sekundärantwort stärker und von längerer Dauer. Hierfür sind Gedächtnis-B-Zellen verantwortlich. Dies spielt vor allem für Impfungen gegen Krankheitserreger eine bedeutende Rolle (Kaufman, 2016, S. 49, 53).

2.1.3 Einfluss der Ernährung auf das Immunsystem

Ein gutes, gestärktes Immunsystem ist in der Regel weniger anfällig für Krankheitserreger als ein schwaches. Für effektive Immunantworten ist eine vollwertige Langzeiternährung wichtig. Man ist leichter anfällig für Infektionskrankheiten, wenn die Ernährung mangelhaft ist (Gaßmann, 2002, S. 153). Regelmäßige Bewegung und eine gesunde Ernährung stärken die Abwehrkräfte.

Mangelernährung, Überernährung und Nährstoffimbalancen beeinflussen die Immunkompetenz indirekt und direkt. Der indirekte Effekt ist die Veränderung des metabolischen und endokrinen Zustands und dadurch die Immunlage. Direkte Effekte sind Verschlechterungen der Antigenpräsentierung, Proliferation und Differenzierung von lymphatischen und nicht lymphatischen Stammzellen, Proliferation verschiedener Immunzellen und phagozytische und zytolytische Kapazität der Zellen.

Spezifische Nahrungskomponenten wie Aminosäuren, mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Vitamine wirken sich so auf die spezifische und unspezifische Immunantwort aus (Spittler, Mannhart, & Roth, 2004, S. 313). Zu einer normalen Funktion des Immunsystems tragen beispielsweise eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D, Vitamin C, Folat, B₁₂, B₆, Vitamin A, Selen, Zink, Eisen und Kupfer bei (Verbraucherzentrale, 2020). Eine ausreichende Nährstoffversorgung wird durch die Aufnahme einer Kombination verschiedener Lebensmittel sichergestellt. Hierzu genügt es bereits in der Regel, täglich fünf Hände voll Obst und Gemüse, außerdem

(Vollkorn-) Getreide, Nüsse, Milchprodukte, viel Flüssigkeit und reichlich Tageslicht zuzuführen.

Auch Nahrungsergänzungsmittel, die bestimmte Mengen oben genannter Vitamine beinhalten, können einem funktionstüchtigem Immunsystem beisteuern. Diese sollten allerdings nur bei einem Mangel von vor allem bestimmten Risikogruppen wie Schwangeren, Veganern oder Hochbetagten zugeführt werden (Verbraucherzentrale, 2019). Man sollte Nahrungsergänzungsmittel und die aufgeführten Mikronährstoffe in nicht zu hohen Mengen oder Dosen zu sich nehmen, da ein Zuviel die Regelkreisläufe im Körper durcheinanderbringen kann. Deshalb sollte eine zusätzliche Aufnahme immer vorab mit einem Arzt besprochen werden.

Außerdem ist zu beachten, dass Nahrungsergänzungsmittel Lebensmittel sind und Erkrankungen nicht vorbeugen, lindern oder therapieren. Sie werden von der Behörde vor dem ersten Verkauf nicht geprüft oder zugelassen. Gesundheitsbezogene Werbeaussagen wie „Schützt vor Viren“ sind verboten (Verbraucherzentrale, 2020).

2.2 Vitamin D

2.2.1 Physiologie von Vitamin D

Vitamin D, auch Calciferol genannt, gehört zur Gruppe der fettlöslichen Vitamine und ist ein Steroid-Hormon. Es besteht aus einem typischen Ringsystem von Cholesterol. Die wichtigsten Formen der Vitamin-D-Familie sind Vitamin D₂ (Ergocalciferol) und Vitamin D₃ (Cholecalciferol). Durch Ernährung kann dem Körper ca. 10% bis 20% zugeführt werden. 80% bis 90% Vitamin D werden in aller Regel mittels direkter UV-B-Strahlung vom Körper synthetisiert (Robert Koch-Institut, 2019). UV-B-Strahlung verursacht die Bildung von Cholecalciferol in der Haut. Durch Hydroxilierung wird es in der Leber in das inaktive Prohormon 25-Hydroxyvitamin-D₃ (25(OH)D₃), auch Calcidiol genannt, konvertiert. Durch weitere Hydroxilierung wird es weiter in der Niere und in einer Vielzahl von Geweben zum aktiven Metaboliten Calcitriol (1,25(OH)₂D₃) umgewandelt. Der aktive Metabolit greift in verschiedene physiologische Prozesse ein, die unten dargestellt werden (Biesalski, 2019, S. 47). Mithilfe von 25(OH)D kann der Vitamin-D-Status im Blutserum bestimmt werden (Robert Koch-Institut, 2019).

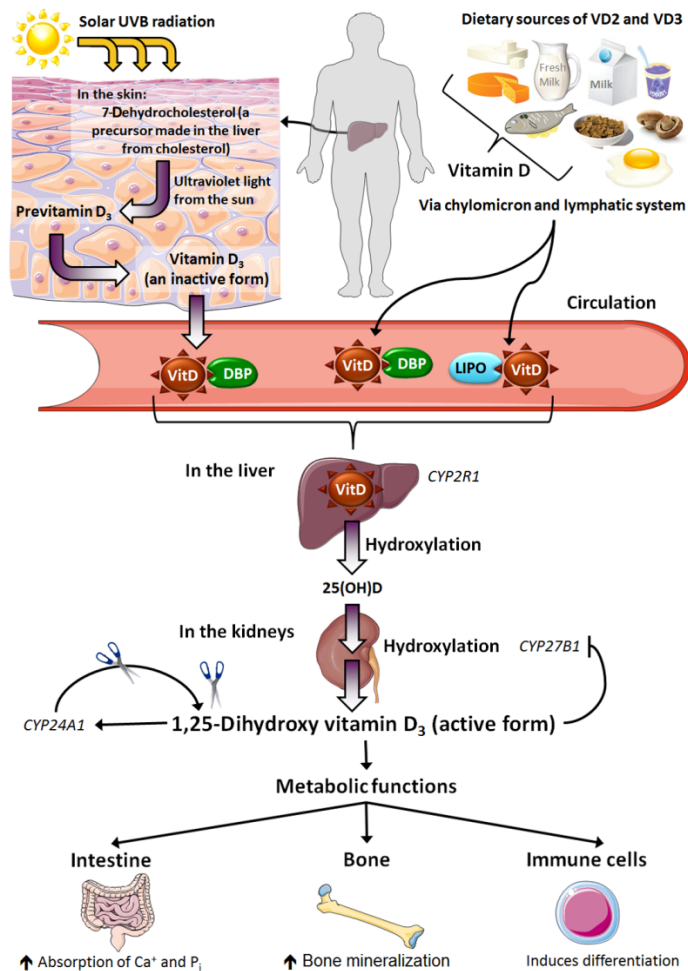


Abbildung 1: Menschlicher Vitamin-D-Metabolismus
(Kaene et al., 2017)

2.2.2 Vitamin-D-Versorgung und Mangel

Eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung wurde anhand der Ergebnisse der DAGES1 Studie von nur 38,4% der Erwachsenen erreicht (Rabenberg & Mensink, 2016, S. 36). Einem angemessenen Vitamin-D-Status entspricht einer 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration von mindestens 50 nmol/l (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2012). Biesalski et al. definiert eine adäquate Versorgung als einen Serumwert ab 20 nmol/l bzw. 50 ng/ml. Es ist anzumerken, dass 0,4 ng/ml 1 nmol/l beziehungs-

weise 1 Internationale Einheit (IE) gleich 0,025 µg/ml entsprechen (Biesalski, 2019, S. 55, 354).

Für eine adäquate Versorgung sollen der Sonne zwischen März und Oktober zwei- bis dreimal pro Woche Gesicht, Hände und Arme unbedeckt und ohne Sonnenschutz exponiert werden (Rabenberg & Mensink, 2016, S. 36). Die Eigensynthese ist bei einer UV-B-Strahlung der Wellenlänge 290 nm bis 315 nm (Robert Koch-Institut, 2019) bzw. einem UV-Index ab 3 möglich (Gröber & Holick, 2015, S. 22). Ganzjährig kommen Strahlen mit dieser Wellenlänge nur unterhalb des 35. Breitengrads vor (Robert Koch-Institut, 2019).

Bei einem unzureichendem Vitamin-D-Spiegel kann eine zusätzliche Aufnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und Vitamin D angereicherten Lebensmitteln eine ausreichende Vitamin D Versorgung sicherstellen. Eine angemessene Supplementierung beträgt laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung 20 µg (800 IE) täglich für Kinder ab einem Jahr, Jugendliche, Erwachsene, Schwangere und Stillende. Säuglingen bis zu zwölf Monaten sollten nur 10 µg täglich zugeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2012).

Nennenswerte Mengen von Vitamin D sind in einigen wenigen Lebensmitteln (z. B. bestimmte Innereien, Speisepilze, fetter Seefisch) enthalten, die in Deutschland eher selten oder nur in geringem Umfang verzehrt werden. Hier liegt die Aufnahme der Kinder bei 1-2 µg pro Tag und der Erwachsenen bei 2-4 µg pro Tag (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2012). Die endogene Synthese über die Haut ist insbesondere in den hiesigen Breiten (unterhalb des 35. Breitengrads), in denen auch Deutschland liegt, nicht ausreichend. Vor allem in den Monaten zwischen Oktober und März besteht hier ein akutes Risiko für einen niedrigen Vitamin-D-Spiegel.

Ein Mangel ist dann vorhanden, wenn dem Körper über einen längeren Zeitraum Vitamin D im Körper fehlt und klinisch relevante Symptome (z. B. Rachitis oder Osteomalazie) auftreten (Robert Koch-Institut, 2019). Gröber und Holick beschreiben einen ausgeprägten Mangel als Serumwert unter 20 ng/ml und einen moderaten, aber therapiebedürftigen Mangel als Serumwerte zwischen 21 und 29 ng/ml (Gröber & Holick, 2015, S. 26). Die DAGES1 Studie zeigte, dass 30,2% Erwachsene einen Vitamin-D-Mangel aufwiesen, wovon 29,7% Frauen und 30,8% Männer waren. Außerdem stieg der Anteil der Frauen mit einem Mangel mit zunehmendem Alter an. Auch

häufiger von einem Mangel betroffen waren Erwachsene mit niedrigen sozioökonomischen Status (Rabenberg & Mensink, 2016, S. 36).

Personen sind für einen Vitamin-D-Mangel gefährdet, wenn sie sich wenig im Freien aufhalten und deshalb wenig UV-B-Lichtexposition erhalten. Dies gilt besonders für immobile, chronisch kranke, pflegebedürftige und ältere Menschen. Auch Personen, die mit bedeckter oder dunkelfarbiger Haut ins Freie gehen sind gefährdet. Dunkelfarbige Haut besitzt eine höhere Pigmentierung und lässt somit weniger UV-Strahlen durch. Mit zunehmendem Alter lässt zudem die Eigensynthese von Vitamin D und die Aufnahme von nährstoffreichen, insbesondere Vitamin D haltigen Lebensmitteln nach, weshalb ältere Menschen besonders gefährdet sind. Auch Säuglinge besitzen ein erhöhtes Risiko für einen Mangel. Diese sollten nämlich keiner direkten Sonnenstrahlung ausgesetzt werden. Menschen mit chronischen Magen-Darm-, Leber-, Nierenerkrankungen oder regelmäßiger Medikamenteneinnahme, können ebenfalls an einer unzureichenden Vitamin-D-Versorgung leiden (Robert Koch-Institut, 2019).

2.2.3 Funktion und Aufgaben

Eine der Hauptaufgaben von Vitamin D ist unter anderem die Resorption von Calcium und Phosphat aus dem Darm, deren Einbau in die Knochen und somit die Beteiligung am Knochenstoffwechsel (Robert Koch-Institut, 2019). So wird das Risiko gesenkt Rachitis, Osteomalazie oder Knochenbrüche zu erleiden (Gröber & Holick, 2015, S. 91). Eine andere Aufgabe ist die Anteilnahme an Stoffwechselprozessen, wie die Bildung von Proteinen und Steuerung von Genen. So trägt der aktive Metabolit $1,23(\text{OH})_2\text{D}_3$ zur Bildung von Wachstumsfaktoren, verschiedenen Zytokinen, Nervenwachstumsfaktoren und Hormonen des Zentralen Nervensystems bei. (Biesalski, 2019, S. 48). Aufgrund der Beteiligung an Stoffwechselprozessen wird vermutet, dass eine Kausalität zwischen einer Vitamin-D-Versorgung und chronischen Krankheiten besteht. So wurden beispielsweise Zusammenhänge in Bezug auf Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskulären und Krebskrankheiten in Beobachtungsstudien dargestellt. Allerdings mangelt es laut Robert Koch-Institut bislang an aussagekräftigen Beweisen (Robert Koch-Institut, 2019).

Laut Gröber und Holick reguliert Vitamin D den Blutdruck, reduziert das Risiko für einen Herzinfarkt, Schlaganfall und Gefäßerkrankungen. Des Weiteren wirkt sich Vitamin D positiv auf die Insulinproduktion aus, glättet Blutzucker und -fette und verringert das Risiko für Diabetes. Eine weitere Risikosenkung erfolgt am Oberschenkelhals, indem dessen Bruch im Alter durch Steigerung der Muskelkraft mit Hilfe einer ausreichenden Calciferol Versorgung reduziert wird. Vitamin D soll außerdem das Krebsrisiko (z. B. Brustkrebs) verringern, indem das Krebszellwachstum unterdrückt und die Selbstzerstörung in Krebszellen gefördert wird. Im Gehirn sorgt das Vitamin für gute Laune. Außerdem soll es Schizophrenie vorbeugen und das Risiko für Multiple Sklerose, Demenz, Parkinson und Alzheimer reduzieren (Gröber & Holick, 2015, S. 91). Zusätzlich kann eine Vitamin-D-Zugabe das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen reduzieren oder gar die Wirksamkeit zahlreicher Arzneimittel unterstützen (Gröber & Holick, 2015, S. 44).

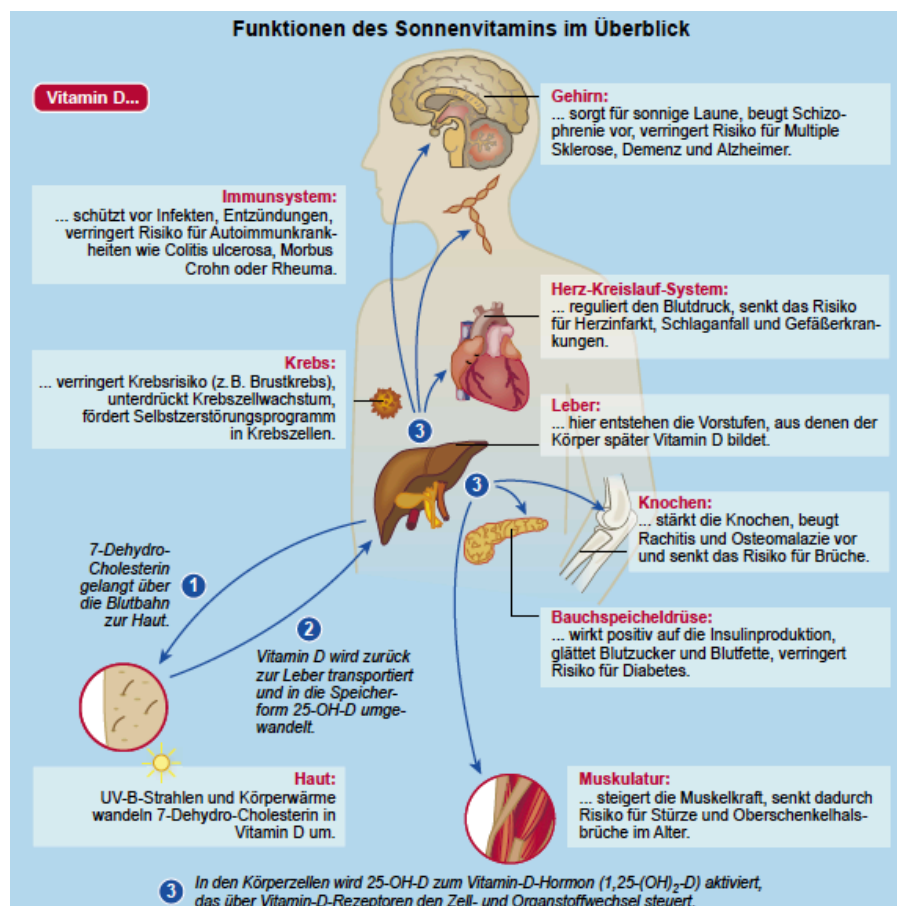


Abbildung 2: Funktionen von Vitamin D im Körper

(Gröber & Holick, 2015, S. 91)

2.2.4 Der Einfluss von Vitamin D auf das Immunsystem

Auch das Immunsystem wird von Vitamin D beeinflusst. Es schützt vor Infektionen, Entzündungen, verringert das Risiko für Autoimmunerkrankungen wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Rheuma (Gröber & Holick, 2015, S. 91). In der Umfassenden Übersichtsarbeit (Umbrella Review) der DGE wurden unter anderem Zusammenhänge zwischen Atemwegsimmunerkrankungen und Vitamin D untersucht. Hier konnte beobachtet werden, dass eine gute Vitamin-D-Versorgung vor Atemwegsinfektionen wie Erkältungen schützen kann. Ein hohes Risiko für Atemwegsinfektionen ging mit einem niedrigen Vitamin-D-Status einher. Bei Asthma- und COPD- (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel konnte sich Vitamin D positiv auf die Behandlung auswirken. Diese Zusammenhänge werden mit Hilfe von RCTs und Beobachtungsstudien untermauert (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2020).

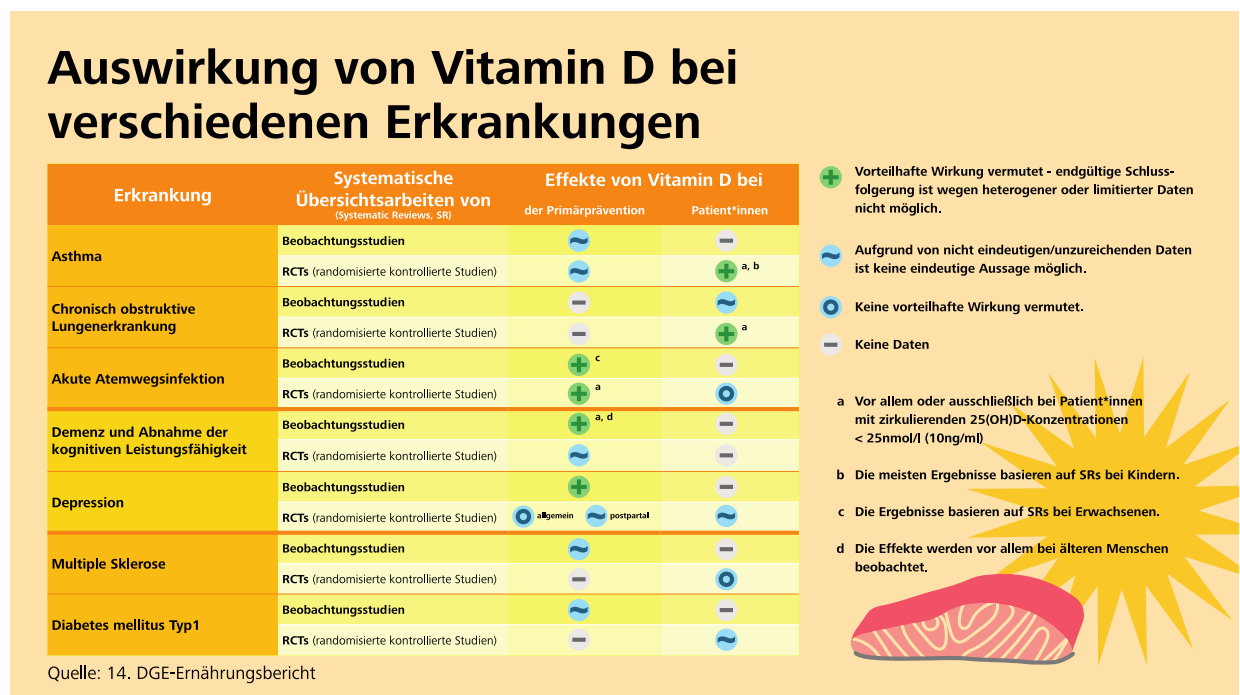


Abbildung 3: Auswirkung von Vitamin D bei verschiedenen Erkrankungen
(Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2020)

Vitamin D ist an einigen Prozessen im Immunsystem beteiligt. Es ist beispielsweise an der Induktion der Differenzierung von Monozyten und Makrophagen und dem Effekt auf die Funktion dieser Zellen beteiligt. Calciferol reguliert die Zytokin-Bildung bei Entzündungsreaktionen. Somit ist es an Prozessen des erworbenen und angeborenen Immunsystems beteiligt (Biesalski, 2019, S. 48). Zellen des Immunsystems besitzen sowohl Vitamin-D-Rezeptoren als auch die Fähigkeit aus $25(\text{OH})\text{D}$ in ihrer eigenen Zelle $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ herzustellen. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ moduliert die Immuntoleranz und beugt die Entwicklung einer Autoimmunität vor. Es sorgt für ein Gleichgewicht zwischen T-Helferzellen vom Typ-1 (Th1) und vom Typ-2 (Th2). Bei einem Vitamin D Mangel erfolgt die Bildung von entzündungsfördernden Th1- und Th17-Zellen und somit eine Störung der Autoimmuntoleranz (Gröber & Holick, 2015, S. 102-105).

Durch die Wechselwirkung von $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ und den Rezeptoren kommt es zu einer gesteigerten Produktion von antimikrobiellen Substanzen. Es werden somit „körpereigene Antibiotika“ wie beispielsweise Cathelicidin angefertigt (Gröber & Holick, 2015, S. 102-105). Durch Vitamin-D-gesteuerte Genexpression ist dieses antimikrobielle Peptid besonders in der Lunge von Bedeutung (Biesalski, 2019, S. 280). Cathelicidin kann die Vermehrungsfähigkeit oder Infektiosität von Mikroorganismen reduzieren und Bakterien direkt abtöten. Diese Wirkung hat sich in der Therapie und Prävention von Atemwegserkrankungen (z. B. Lungentuberkulose) bewährt (Gröber & Holick, 2015, S. 102). In diversen Studien wurde gezeigt, dass eine Vitamin-D-Supplementierung positive Resultate bei *Mycobacterium tuberculosis* und viralen Infekten des Respirationstraktes erzielte. Bei häufig auftretenden Infektionen der Atemwege wird demnach empfohlen, den Vitamin-D-Status zu überprüfen und bis zur Erzielung eines normalen Serumwerts zu supplementieren (Biesalski, 2019, S. 59). Multiple systematische Reviews und Metaanalysen unterstreichen eine Reduktion der Entwicklung von Atemwegsinfektionen in verschiedenen Altersklassen durch eine Vitamin-D-Supplementierung um bis zu 40%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Vitamin A ebenfalls und damit die Kombination beider Vitamine protektive Effekte gegenüber Atemwegsinfekten aufweist (Biesalski, 2019, S. 63).

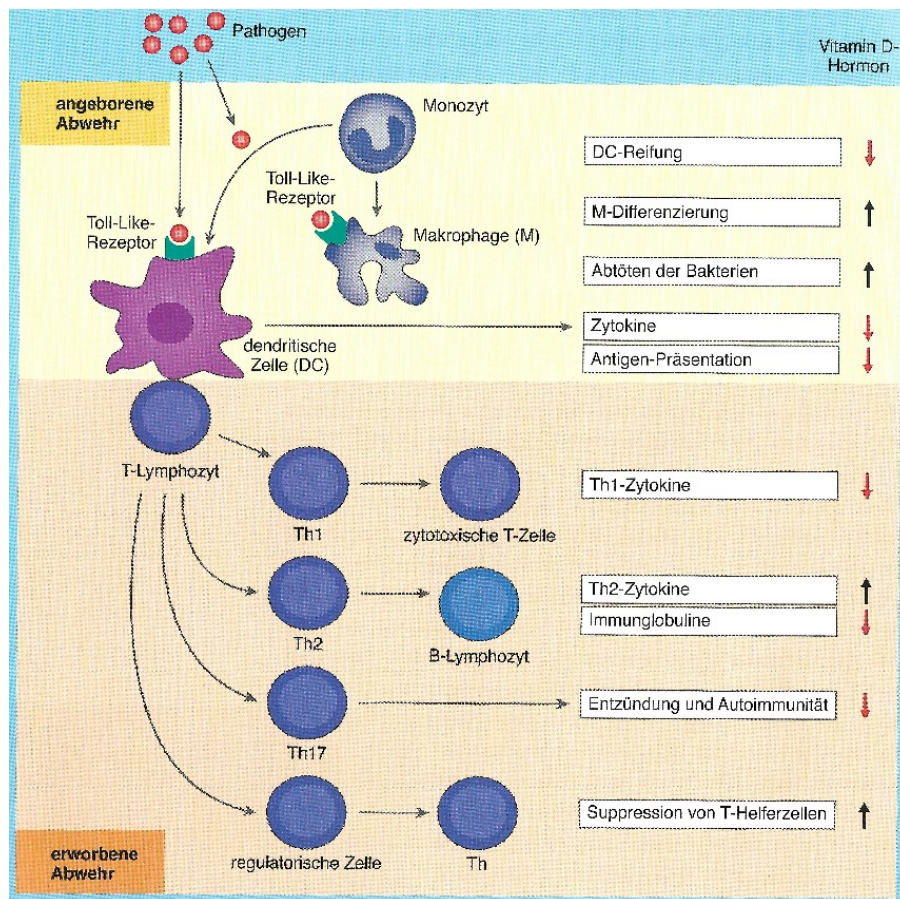


Abbildung 4: Vitamin D und dessen immunregulierende Funktion
(Gröber & Holick, 2015, S. 104)

2.3 Virologie

2.3.1 Virusreplikation

Die Mehrzahl an Infektionskrankheiten wird durch Bakterien und Viren verursacht. Der Unterschied zwischen Bakterien und Viren ist, dass Viren über keinen eigenen Stoffwechsel verfügen (Herwald, 2019, S. 16). Aufgrund des fehlenden Stoffwechsels benutzen Viren für ihre Vermehrung den Stoffwechselapparat menschlicher Zellen. Aus diesem Grund sind sie obligate Zellparasiten. Viren bestehen aus mehreren Viruspartikeln (Virionen), die mindestens eine Nukleinsäure als Träger genetischer Information besitzen. Die genetische Information kann entweder eine Desoxyribonukleinsäure (DNS) oder Ribonukleinsäure (RNS) sein, die in einem Kapsid und manchmal zusätzlich in einer Lipidhülle verpackt ist. An der Oberfläche mancher Viren be-

finden sich außerdem Proteine oder Glykoproteine, die das Andocken und Eindringen in eine Zelle ermöglicht (Schulz, 2016, S. 425). Die Virusreplikation gliedert sich in sieben Schritte.

1. Als erstes wird das Virus auf der Zelloberfläche bzw. an dessen Rezeptoren absorbiert.
2. Das Virus tritt anschließend in die Zelle ein. Dort wird das virale Genom ausgepackt, was als „uncoating“ bezeichnet wird.
3. Neue virale Nichtstrukturproteine, oder auch frühe Virusproteine, werden synthetisiert.
4. Die Replikation der Virusnukleinsäure erfolgt. Je nach Virus wird entweder die DNS oder die RNS repliziert.
5. Synthese neuer Strukturproteine in Form von Kapsid- und Hüllproteinen.
6. Es erfolgt die Montage, bei der die neuen Viruspartikel zusammengebaut werden.
7. Schließlich werden die replizierten Viren aus der Wirtszelle freigegeben beziehungsweise ausgeschleust (Schulz, 2016, S. 431-435).

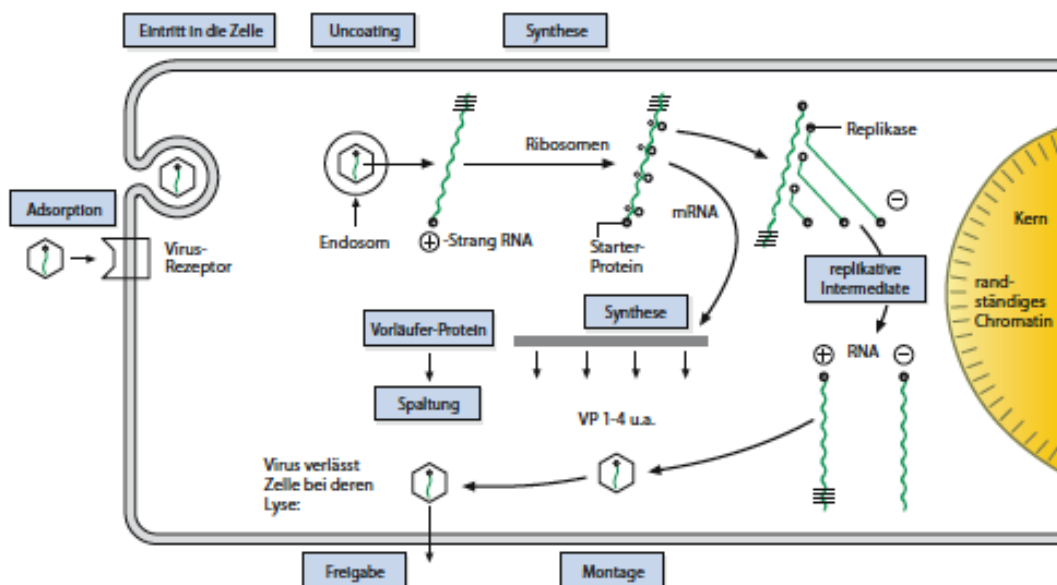


Abbildung 5: Virusreplikation in einer Zelle
(Schulz, Virusreplikation, 2016, S. 431)

Um sich fortzupflanzen gibt es, wie in Schritt vier erwähnt, zwei Möglichkeiten. Viren können entweder ihre RNS (Ribonukleinsäuren) oder DNS (Desoxyribonukleinsäure) in menschliche Zellen einschleusen (Herwald, 2019, S. 20).

2.3.1.1 Replikation des DNS-Virus

Das DNS-Virus schleust seine DNS in die menschliche Zelle ein. Die DNS muss vorerst in eine RNS transkribiert werden, um virale Proteine herstellen zu können. Dieser Prozess findet im Zellkern statt, wohin die virale DNS vorerst aus dem Cytoplasma transportiert werden muss. Dieser Transport geschieht entweder während der Zellteilung, mit Hilfe von Poren im Zellkern, oder durch Verpacken der DNS in Partikel, die die Zellmembran durchlöchern können. Die DNS wird dann im Zellkern entweder in das Genom integriert oder in RNS-Stränge transkribiert. Die Stränge können dann durch die Poren des Zellkerns zurück ins Cytoplasma gelangen, wo sie die Synthese viraler Proteine induzieren. Es entstehen virale Proteine, die so genau aufeinander abgestimmt sind, dass daraus neue Viren hergestellt werden können. Es werden solange neue Viren hergestellt, bis die Zelle aufplatzt. Die freigelassenen Viren können weitere Zellen infizieren (Herwald, 2019, S. 20).

2.3.1.2 Replikation des RNS-Virus

Das RNS-Virus kann umgekehrt, direkt nach Eindringen in die menschliche Zelle, die Proteinsynthese im Cytoplasma hervorrufen. Sogenannte Retroviren können außerdem durch die Herstellung eines Enzyms, das als reverse Transkriptase bezeichnet wird, ihre RNS-Stränge in DNS-Ketten transkribieren. Anschließend werden die viralen DNS-Ketten, wie bereits beschrieben, in den Zellkern transportiert und in das menschliche Erbgut eingebaut. Nun kann nach jeder Zellteilung die Tochterzelle neue Viren produzieren, ohne jemals direkt von einem Virus infiziert worden zu sein. Am häufigsten handelt es sich bei den Viren um RNS-Viren. Ihr Erbgut kann einfacher verändert werden, da es nicht so stabil, wie das der DNS-Viren ist. Dies ist von Vorteil, wenn Viren von einer Spezies auf eine andere überspringen (Herwald, 2019, S. 20).

2.3.2 Immunevasion der Viren

Im Verlauf der Evolution haben Viren Wege entwickelt, der Einwirkung des Immunsystems entgegenzuwirken. Diese Mechanismen werden Immunevasion genannt. Viren blockieren beispielsweise die Bildung oder die Wirkung von Interferon, einem protektiven Zytokin. Durch viruskodierte Inhibitoren werden Komplementfaktoren gezielt ausgeschaltet. Homologe von Zytokinen („Virokine“) oder Zytokinrezeptoren werden von einigen viralen Genomen kodiert. Diese beeinträchtigen die Immunaktivität oder beeinflussen die Synthese der Zytokine. Viren tragen zudem zum Abschalten von Signalketten von Zellen der Antigenerkennung bei. Durch Infizierung und Virusreplikation können Zellen mit wichtiger Funktion der Immunantwort zerstört werden. Außerdem entziehen sie sich durch Antigenwandel dem Angriff von Antikörpern und zytotoxischen T-Zellen.

Für einige Viren sind Neugeborene und Säuglinge besonders anfällig, da die antiviralen Abwehrmechanismen noch nicht ausgereift sind. Auch spezifische Eigenschaften des Wirts können den Verlauf einer Virusinfektion positiv oder negativ beeinflussen (Schulz, Infektionsverlauf und Pathogenität, 2016, S. 443).

2.3.3 Virostatika

Lebensbedrohliche Viren können durch ihre rasante Vermehrung und Ausbreitung im Körper innerhalb weniger Tage nach der Infektion zum Tod führen. Wegen der rasanten Krankheitsverläufe lassen sich Patienten oft nicht identifizieren oder isolieren. Das hat zur Folge, dass die zwischenmenschliche Ausbreitung einer Virusinfektion nicht verhindert werden kann. RSN-Viren sind außerdem genetisch sehr variabel, weshalb Impfstoffe immer wieder erneuert oder komplett neu entwickelt werden müssen. Impfstoffe werden auch als Virostatika bezeichnet. Sie regen den natürlichen Abwehrmechanismus an und unterdrücken die Ausbreitung der Viren im Körper. Genauer verhindern sie entweder das Eindringen in die Wirtszelle, das Verschmelzen mit virusspezifischen Enzymen, oder blockieren das Enzym reverse Transkriptase (Herwald, 2019, S. 16, 20, 21). Mit Hilfe von Virostatika werden mehr als 20 lebensbedrohliche Erkrankungen vorgebeugt und jährlich Millionen von Leben gerettet.

Stand 2020 wird versucht einen Impfstoff gegen COVID-19 zu entwickeln (Kokoroko, 2020).

2.4 Das Coronavirus

2.4.1 Coronaviren

Das Coronavirus ist keine völlig neue Erscheinung. Es hat sein natürliches Reservoir unter anderem in bestimmten Fledermausarten, von denen es auf den Menschen übertragen wurde. Es gibt neben SARS-CoV-2 sechs weitere humanpathogene Coronaviren. Sie sind Plusstrang-RNA-Viren und werden entweder dem Genus Alpha-Coronavirus oder dem Genus Beta-Coronavirus zugeordnet. Die zyklische Wiederkehr bestimmter Coronavirusstämme erfolgt im Abstand weniger Jahre. Sie sind vor allem in den Wintermonaten für akute respiratorische Erkrankungen verantwortlich, die meist problemlos verlaufen. Meist verläuft die Erkrankung wie eine typische Erkältung. Symptome sind allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen und in manchen Fällen Fieber bis 38,5 °C. Folgeerkrankungen sind Husten, Schnupfen, Pharyngitis, Konjunktivitis und gelegentlich Laryngotracheitis oder Bronchitis. Allerdings können sie bei bestehender Komorbidität oder bei Infektion mit einem bestimmten Beta-Coronavirus zu schweren Pneumonien führen. Die Koinfektion von Coronaviren mit anderen respiratorischen Viren kann zu einem schweren Krankheitsbild führen, welches oft auch von einer stationären Behandlung begleitet ist. Die Inkubationszeit durch Coronaviren beträgt 2-4 Tage. In der Regel klingen die Krankheitssymptome nach einer Woche ab. Tatsächlich besitzen mehr als 80% aller Erwachsener Antikörper gegen humane Coronaviren. Trotzdem hinterlassen sie keine langanhaltende Immunität. Eine Reinfektion mit dem gleichen Erreger kann bereits nach einem Jahr erfolgen. Coronaviren können in der Umwelt bis zu mehreren Tagen überleben, doch sind sie empfindlich gegenüber Hitze und Krankenhaus üblichen Desinfektionsmitteln (Ziebuhr, 2016, S. 479-480).

2.4.2 SARS-CoV

Das SARS-Coronavirus (SARS-CoV - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) fällt unter die Kategorie Beta-Coronavirus. Für einen Coronavirus verursacht vor allem dieser Virus eine hohe Pathogenität und mit 10% eine ungewöhnlich hohe Letalität. Es führt unter anderem zum schweren akuten Atemwegssyndrom (SARS). Symptome sind schweres Krankheitsgefühl, begleitet von trockenem Husten, plötzlich einsetzendem hohem Fieber, Schüttelfrost und Myalgien. Atemnot wegen mangelhafter Sauerstoffsättigung im Blut kann im weiteren Krankheitsverlauf zusätzlich auftreten. In Folge dessen wird eine intensivmedizinische Behandlung inklusive Intubation und künstlicher Beatmung benötigt.

Der Grund für die schwerwiegenden Auswirkungen des Virus im Organismus liegt in der Unterdrückung der üblichen Sofortantwort des Immunsystems durch spezifische virale Proteine. Hierdurch wird wohl innerhalb der ersten Tage der Infektion eine rasante Virusreplikation begünstigt. Diese geht vermutlich mit der Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine und dem Einstrom von T-Zellen und neutrophilen Granulozyten einher (Ziebuhr, 2016, S. 480-482).

Neben der Übertragung durch Tröpfchen und Aerosolen lässt das SARS-CoV sich auch über Stuhl, Urin und Sekrete übertragen. Im Jahr 2002 löste es eine weltweite Epidemie aus, die zu 8000 Infektionen und mehr als 800 Toden führte. Verursacht wurde die Verbreitung des Virus durch die Übertragung von bestimmten Fledermausarten auf Zwischenwirte und weiter auf den Menschen. Nach einiger Zeit der Anpassung gelang es dem Virus, effizient von Mensch zu Mensch übertragen zu werden. Vorbeugen lässt sich eine Ansteckung mit dem Virus durch Isolierung der Kranken und deren Kontaktpersonen und durch Einhaltung strenger Hygienemaßnahmen. Hierdurch und zusätzlichen Maßnahmen im gesundheitspolitischen Bereich, plus der schnellen Entwicklung der Nachweisverfahren von SARS-CoV, konnte die Ausbreitung des Virus nach wenigen Monaten aufgehalten werden (Ziebuhr, 2016, S. 480-482).

2.4.3 SARS-CoV-2

2.4.3.1 COVID-19: Klinisches Bild und Erkrankung

Mit Hilfe ähnlicher Infektionsschutzmaßnahmen und der Mitwirkung der Bevölkerung war es gelungen die erste COVID-19- (Corona Virus Disease 19) Welle einzudämmen. Allerdings muss aufgrund der hohen Infektiosität des Virus und der bislang fehlenden Immunität der Menschen damit gerechnet werden, dass die Fallzahlen erneut ansteigen können. Ein erneuter Anstieg der Corona Fälle ist abhängig von möglichen saisonalen Effekten, der Mobilität der Bevölkerung, der Aufrechterhaltung und Einhaltung der Schutzmaßnahmen und der Erkennung von Fällen, Clustern, Ausbrüchen und Kontaktpersonen (Robert Koch-Institut, 2020).

Das Virus verbreitet sich relativ schnell und einfach, was durch eine Basisreproduktionszahl von 3,3–3,8 und die Übertragungswege ersichtlich wird. Übertragen wird SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Typ 2) hauptsächlich durch die respiratorische Aufnahme von virushaltigen Partikeln in Form von kleineren Aerosolen oder größeren Tröpfchen. Besonders Risikogruppen, wie Ältere und Vorerkrankte, besitzen eine erhöhte Ansteckungsgefahr. Männer und Frauen werden ungefähr gleich häufig infiziert, wobei Männer öfter schwerer als Frauen erkranken. Das Durchschnittsalter der Infizierten in Deutschland liegt bei 45 Jahren. Nach Ansteckung beträgt die Inkubationszeit im Schnitt fünf bis sechs beziehungsweise bis zu insgesamt 14 Tage. Personen, die sich mit dem Virus infiziert haben, erleiden oft keine Symptome. Wenn sie doch Symptome aufzeigen, sind dies vor allem Husten, Fieber, Schnupfen, Störung des Geruchs- und/oder Geschmackssinns und Entzündungen des Lungengewebes (Pneumonie). Der Schweregrad der COVID-19 Infektion lässt sich laut Weltgesundheitsorganisation in fünf Stufen gliedern (Robert Koch-Institut, 2020).

- Mit einer leichten Erkrankung gehen typische COVID-19 Symptome ohne eine virale Pneumonie oder Hypoxie einher
- Eine moderate Erkrankung weist das klinische Bild einer Pneumonie auf, allerdings ohne Zeichen einer schweren Pneumonie
- Mit einer schweren Erkrankung erleidet man eine schwere Pneumonie mit den Symptomen Fieber, Husten, beidseitige Lungeninfiltrate und entweder

Atemfrequenz > 30/min, schwere Luftnot oder Sauerstoffsättigung < 90-94% bei Raumluft

- Die kritische Erkrankung weist ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) oder
- Eine Hyperinflammation mit dem klinischen Bild einer Sepsis oder eines septischen Schocks mit Multiorganversagen auf (Feldt, et al., 2020)

Es kann außerdem zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion, der Leberfunktion, zu neurologischen Symptomen, Kardiomyopathien und gehäuften thromboembolischen Ereignissen neben der respiratorischen Insuffizienz kommen. Thromboembolische Ereignisse können zu verschiedenen Zeitpunkten in unterschiedlichen Schweregraden auch bei jungen Patienten ohne Risikofaktoren oder Vorerkrankungen auftreten. Hinweise einer thromboembolischen Komplikation sind erhöhte D-Dimere, die mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert werden (Feldt, et al., 2020). Vermutlich erleiden Erkrankte zu 81% einen milden, zu 14% einen schweren und zu 5% einen kritischen Krankheitsverlauf. Der kritische Krankheitsverlauf, der zu einem beatmungspflichtigen, akuten Atemwegssyndrom führen kann, lässt sich darauf zurückführen, dass eine hohe Dichte an Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 im Atemwegstrakt besteht. Dieses Enzym wird von SARS-CoV-2 als Rezeptor verwendet, um in die Wirtszelle zu gelangen. Neben dem Atemwegstrakt gibt es auch im Darm, in Gefäßzellen, in der Niere, im Herzmuskel und in anderen Organen eine hohe Dichte an diesem Enzym. Schwere Krankheitsverläufe sind vor allem bei älteren Personen (ab 50 Jahren), Männern, Rauchern, Adipösen, Diabetikern und Personen mit bestimmten Vorerkrankungen zu beobachten (Robert Koch-Institut, 2020).

2.4.3.2 Therapieansatz von COVID-19

Nach Erkrankung ist im Durchschnitt in der zweiten Woche nach Symptombeginn, die Bildung neutralisierender Antikörper nachweisbar. Es ist derzeit allerdings noch unklar, wie regelhaft, robust und dauerhaft dieser Immunstatus vorliegt. Per 2. Oktober 2020 gibt es noch keinen Impfstoff zur Immunisierung gegen SARS-CoV-2. Allerdings befinden sich 151 unterschiedliche Impfstoff-Kandidaten in der präklinischen Evaluation. Es sind 42 Impfstoffe in der Phase I der klinischen Evaluation, wobei 10 in der Phase III an tausenden von Menschen getestet werden. Anschließend folgen zwei weitere Schritte zur Entwicklung des Virostatikums. Die Ergebnisse sind Ende

Januar zu erwarten. Womöglich werden die ersten COVID-19 Impfstoffe Anfang 2021 zugelassen (World Health Organization, 2020, S. 18, 21).

Zur Therapie von COVID-19 Patienten gehören einige supportive Maßnahmen. Dazu gehört unter anderem die Bildgebung je nach klinischem Verlauf. Des Weiteren sind die Vital-Parameter zur frühzeitigen Erkennung schwerer Verläufe zu überwachen. Die Entzündungsparameter wie CRP (C-reaktives Protein), D-Dimer und IL-6 (Interleukin-6) sollten ebenfalls regelmäßig kontrolliert werden. Auch die konsequente Einleitung einer Thromboseprophylaxe oder gegebenenfalls einer therapeutischen Antikoagulation wirkt möglichen Komplikationen entgegen. Nach Bedarf soll Sauerstoff zugeführt werden, um das Ziel von einer Sauerstoffsättigung $\geq 90\%$ (oder 92-95% bei Schwangeren) zu erreichen. Komorbiditäten und Koinfektionen bzw. Sekundärinfektionen sind zu berücksichtigen. Gegebenenfalls kann die Abnahme mehrerer Blutkultur-Sets erfolgen. Die Restriktive Flüssigkeitstherapie (unter besonderer Berücksichtigung der Oxygenierung) und Ernährungsoptimierung sind ebenfalls unterstützende Maßnahmen einer COVID-19 Behandlung (Feldt, et al., 2020).

3 Fragestellung und Zielsetzung

Im theoretischen Hintergrund wurde der aktuelle Forschungsstand von SARS-CoV-2 knapp dargestellt und dargelegt, wie Viren eine Infektion verursachen und wie komplex das Immunsystem ist. Trotz der Komplexität des Immunsystems lässt es sich durch gewisse Nährstoffe modulieren. Es gibt bereits einige Studien in denen Nährstoffe und ihre Wirkung auf das Immunsystem untersucht wurden (Jovic et al., 2020).

Auch Vitamin D wurde mehrmals hinsichtlich seiner Wirkweise auf das Immunsystem in Studien beleuchtet (Grant et al., 2020). Nun stellt sich die Frage, ob Vitamin D das Immunsystem vor SARS-CoV-2 schützt oder die Folgen der Erkrankung reduzieren kann. Bei einem signifikanten Zusammenhang wäre es demnach denkbar, Vitamin D als unterstützende Maßnahme für die Therapie und Prävention von COVID-19 zu verwenden. Insbesondere aufgrund der unbekanntem Dauer der Immunisierung der gesamten Bevölkerung mit Hilfe eines Impfstoffs und des ungewissen Verlaufs der Pandemie, sollten alle Möglichkeiten in Betracht gezogen werden, um die ansteigenden Zahlen von Neuinfektionen, die aktiven Fälle und die Todesfälle einzudämmen.

Diese Arbeit beschäftigt sich demnach mit der zentralen Frage, **ob Vitamin D einen Einfluss auf Infektionskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung von COVID-19 hat.** Die aktuelle Studienlage wird im Folgenden untersucht, um diese Forschungsfrage zu beantworten.

4 Methodik

Um die Frage zu beantworten, ob Vitamin D einen Einfluss auf SARS-CoV-2 infizierte Patienten hat, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei wurden geeignete Studien herausgefiltert und analysiert. Die Ergebnisse werden im Anschluss zusammengefasst und diskutiert

4.1 Literaturrecherche

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde für die Literaturrecherche die Online-Datenbank „PubMed“ verwendet. Die Suchstrategie mit Hilfe dieser Datenbank wird mit einem sogenannten „PRISMA-Flussdiagramm“ verbildlicht. Die Onlinerecherche wurde bis zum 5. Dezember 2020 durchgeführt. Die nach diesem Datum veröffentlichte Literatur wurde nicht in diese Arbeit aufgenommen. Neben der systematischen Literaturrecherche auf PubMed wurde als Ergänzung „Reference Tracking“ genutzt, wobei auf diese Weise nur eine brauchbare Studie gefunden wurde. Es wurden verschiedene Schlagworte für die Recherche auf PubMed benutzt, wie in der folgenden Tabelle abgebildet. Es wurden lediglich Derivate von Vitamin D als Schlagworte benutzt.

Tabelle 1: Ausgewählte Schlagworte für die systematische Literaturrecherche

| Schlagworte | Treffer |
|--|----------------|
| ((Vitamin D ₃) OR Cholecalciferol) AND ((COVID-19) OR SARS-CoV-2) | 29 |
| ((Vitamin D ₂) OR Ergocalciferol) AND ((COVID-19) OR SARS-CoV-2) | 6 |
| ((Calcifediol) OR 25-Hydroxyvitamin D) AND ((COVID-19) OR SARS-CoV-2) | 49 |
| ((Calcitriol) OR 1,25-Dihydroxy-Vitamin D) AND ((COVID-19) OR SARS-CoV-2) | 16 |

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle Arten von Studien aufgrund der aktuellen Studienlage und des Mangels an randomisierten kontrollierten Interventionsstudien betrachtet. Eingeschlossen wurden nur Studien, die den Einfluss von Vitamin D auf COVID-19 Patienten untersucht haben. Alle Altersgruppen wurden betrachtet, da Menschen jeglichen Alters an COVID-19 erkranken können und auch diesbezüglich mögliche Zusammenhänge beleuchtet werden sollen (Centers for Disease Control and Prevention, 2021). Die Wirkung von Vitamin D auf COVID-19 wird in dieser Arbeit mit Hilfe von prospektiven Studien und retrospektiven Studien untersucht. Retrospektive Studien, die auf Vitamin D Werte ein Jahr rückwirkend vor COVID-19 Ausbruch zurückgriffen, wurden inkludiert.

Waren die gemessenen Vitamin D Serumwerte der Probanden älter als ein Jahr, wurden diese Studien exkludiert. Der Grund hierfür ist, dass sich Vitamin-D-Werte innerhalb längerer Zeiträume verändern und mögliche Zusammenhänge verzerrt werden können (Robert Koch-Institut, 2019). Ausgeschlossen wurden außerdem Studien, die den Einfluss von Vitamin D auf weitere Erkrankungen neben COVID-19 untersuchten. Studien, die die allgemeine Funktion und Wirkungsweise von Vitamin D und daraus Rückschlüsse bezüglich COVID-19 schlussfolgerten, wurden nicht berücksichtigt. Studien wurden außerdem außenvorgelassen, wenn Vitaminkomplexe oder andere Mikronährstoffe neben Vitamin D supplementiert wurden. Doubletten und Literatur, die nicht im Full-Text vorhanden waren, wurden ebenfalls exkludiert. Aufgrund des niedrigen Evidenzgrads wurden Fallserien und Expertenmeinungen von dieser Arbeit ausgeschlossen.

Es wurden nur relevante Informationen hinsichtlich der Zielsetzung dieser systematischen Übersichtsarbeit herausgefiltert und festgehalten. Im Folgenden werden die Ergebnisse in tabellarischer Darstellung prägnant zusammengefasst. Die typische PICOR-Tabelle wurde abgeändert und an alle Arten von Studien angepasst. Somit konnten sowohl Interventionsstudien als auch Beobachtungsstudien und systematische Reviews in einem resümiert werden. Geordnet werden die Studien nach Autoren, Jahr der Veröffentlichung der Studie und Land, Titel der Studie, Art der Studie, Methodik beziehungsweise Intervention und Ergebnisse.

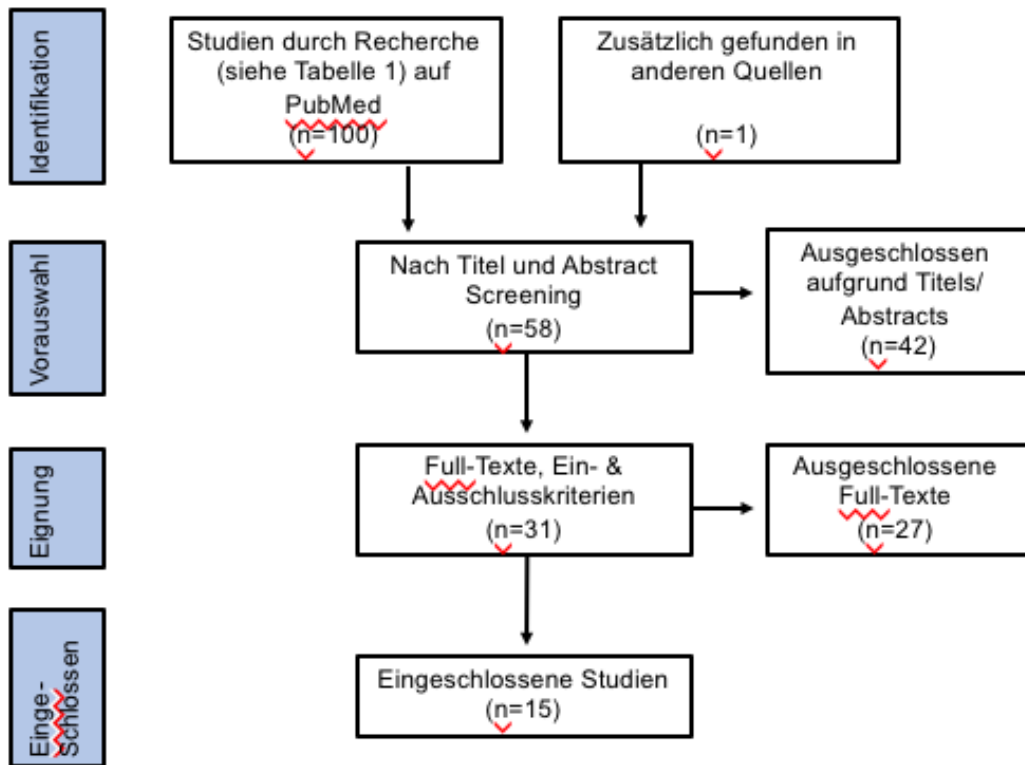


Abbildung 6: PRISMA-Flussdiagramm für die Auswahl geeigneter Studien
(Moher et al., 2009)

5 Ergebnisse

Tabelle 2: Studienübersicht

| Autoren/ Jahr/ Land | Titel | Studiendesign | Methodik/ Intervention | Ergebnisse |
|-------------------------------------|---|----------------------------|---|--|
| Baktash et al. (2020) England | Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19 | Prospektive Kohortenstudie | <ul style="list-style-type: none"> Einschlusskriterien: ≥ 65 Jahre alt, COVID-19 Symptome Einteilung der Patienten: COVID-19 positiv und negativ Einteilung der COVID-19 positiven Gruppe: mangelhafter (≤ 30 nmol/l) und ausreichender (> 30 nmol/l) Vitamin-D- (V. D) Status Patienten mit mangelhaftem V. D: Supplementierung nach nationalen Richtlinien Alle Patienten: Behandlung nach dem Leitfaden der bestmöglichen Praxis; Zugabe von Heparin als Thrombose Prophylaxe | <ul style="list-style-type: none"> n=105 Teilnehmer, durchschnittlich 81 Jahre alt; n=57 Männer, n=48 Frauen n=35 (33.3%) COVID-19 negativ n=70 (66.7%) COVID-19 positiv; davon n=31 ausreichender V. D Status (44.3%), n=39 mangelhafter V. D Status (55.7%) Durchschnittlicher V. D Spiegel der COVID-19 positiven Gruppe mit 27 (20.00-47.00) nmol/l sign. niedriger als der der COVID-19 negativen Gruppe mit 52 (31.50-71.50) nmol/l, (p=0.0008) COVID-19 positiv mit mangelhaftem V. D Status: sign. höherer Durchschnittswert von D-Dimer (1914.00 $\mu\text{gFEU/l}$ vs. 1268.00 $\mu\text{gFEU/l}$, p=0.034), sign. höhere Häufigkeit nicht-invasiver Beatmung (30.77% vs. 9.68%, p=0.042), CRP, Low Density Lipoprotein und Ferritin Werte, ge- |

| | | | | |
|---|--|-------------------------------------|---|---|
| | | | | <p>ringere Lymphozytenanzahl, vermehrte radiographische Veränderungen (nicht sign.)</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein sign. (signifikant) Unterschied bezüglich Mortalität (p=0.5) |
| <p>D'Avolio et al. (2020) Schweiz</p> | <p>25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2</p> | <p>Retrospective Kohortenstudie</p> | <ul style="list-style-type: none"> Einschlusskriterien der COVID-19 Kohorte: Patienten mit COVID-19 Symptomen Einteilung der COVID-19 Patienten: SARS-CoV-2 positiv und negativ Einschlusskriterien der Vergleichskohorte: Personen mit V. D Messungen bis zu einem Jahr vor Ausbruch der Pandemie | <ul style="list-style-type: none"> n=107 Patienten der 2020 Kohorte: 54.2% männlich, durchschnittlich 73 Jahre alt, 25(OH)D=22.0 (IQR 8.9-30.5) ng/ml n=27 SARS-CoV-2 positiv: 70.4% männlich, durchschnittlich 74 Jahre alt, 25(OH)D=11.1 (IQR 8.2-21.0) ng/ml n=80 SARS-CoV-2 negativ: 48.8% männlich, durchschnittlich 73 Jahre alt, 25(OH)D=24.6 (IQR 8.9-30.5) ng/ml n=1377 in 2019 Kohorte: 45.3% männlich, durchschnittlich 63 Jahre alt, 25(OH)D=24.6 (IQR 16.2-33.0) ng/ml Sign. niedrigere 25(OH)D Serumwerte: SARS-CoV-2 positive Kohorte vs. SARS-CoV-2 negative Kohorte (p=0.004) und 2019 Kohorte (p<0.001), SARS-CoV-2 positiven Frauen und Männern (9.3 ng/ml und 11.4 ng/ml) vs. Frauen und Männern |

| | | | | |
|--|--|-------------------------------------|---|---|
| | | | | <p>der 2019 Kohorte (25.6 ng/ml und 22.9 ng/ml) (p=0.0019 und p=0.005),</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2 positive Patienten >70 Jahre (9.3 ng/ml) vs. SARS-CoV-2 negative Patienten >70 (23.1 ng/ml) und Teilnehmer der 2019 Kohorte >70 (26.4 ng/ml) (p=0.037 und p<0.001) • keine sign. Unterschiede: SARS-CoV-2 positive Patienten <70 und 2019 Kohorte <70 (17.2 ng/ml vs. 23.9 ng/ml, p=0.287); 25(OH)D Serumwerte der 2019 Kohorte vs. SARS-CoV-2 negative Kohorte (p=0.076) |
| <p>Meltzer et al. (2020) USA (Chicago)</p> | <p>Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results</p> | <p>Retrospektive Kohortenstudie</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien: Vollständige Daten inklusive V. D Werte eines ganzen Jahres vor COVID-19 Testung • Ausschlusskriterien: Erste V. D Messung während der 14 COVID-19 Test Tage • Vitamin D Status mangelhaft bei 25(OH)D<20 ng/ml • Unterteilung aller Patienten in vier Kategorien je nach V. D Status: | <ul style="list-style-type: none"> • n=489 Patienten, 75% Frauen, 68% nicht-weiße Ethnie, durchschnittlich 49.2 (±18.4) Jahre alt • n=172 (35%) Patienten mit V. D Mangel • n=71 (15%) COVID-19 positiv; n=32 (19%) mit V. D Mangel, n=39 (12%) kein Mangel (p=0.06) • Patienten mit Mangel vs. Patienten ohne Mangel: Sign. jünger (49.9 Jahre vs. 51.0 Jahre, p=0.004), nicht-weiße Ethnie (83% vs. 60%, p<0.001), Erhalt von V. D₂ (26% vs. 10%, |

| | | | | |
|--|---|------------------------------------|---|---|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> - wahrscheinlich mangelhaft (letzter Status mangelhaft und Behandlung nicht erhöht) - wahrscheinlich ausreichend (letzter Status nicht mangelhaft und Behandlung nicht reduziert) - ungewisser Mangel (letzter Status mangelhaft und Behandlung erhöht) - unsicherer Status (letzter Status nicht mangelhaft und Behandlung reduziert) | <p>p<0.001), weniger wahrscheinlicher Erhalt von V. D₃ (26% vs. 47%, p<0.001)</p> <ul style="list-style-type: none"> • n=124 (25%) wahrscheinlich mangelhaft, n=287 (59%) wahrscheinlich ausreichend, n=48 (10%) und n=30 (6%) ungewisser Mangel • Sign. höheres COVID-19 Risiko: Patienten mit wahrscheinlich mangelhaftem V. D 21.6% (95% CI, 14.0%-29.2%) vs. Patienten mit ausreichendem V. D Status 12.2% (95% CI, 8.9%-15.4%; p=0.02); zunehmendes Alter bis 50 (1.06; 95% CI, 1.01-1.09; p=0.02); nicht-weiße Ethnie (2.54; 95% CI, 1.26-5.12; p=0.009) |
| Castillo et al. (2020) Spanien | 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 | Randomisierte kontrollierte Studie | <ul style="list-style-type: none"> • "Pilot randomized open label, double-masked clinical study" • Einschlusskriterien: ARDS, bestätigt durch virale Pneumonie, positivem SARS-CoV-2 PCR-Test und einem (CURB65 Index) Schweregrad >1 • Ausschlusskriterien: <18 Jahre, Schwangere • Randomisierung: n=50 | <ul style="list-style-type: none"> • n=76 Patienten mit COVID-19 (45 Männer, 31 Frauen), durchschnittlich 51 ± 10 Jahre alt • Bluthochdruck: 58% Patienten ohne Calcifediol Behandlung und 41% mit (p=0.002) • Patienten ohne Calcifediol Behandlung: n=13 (50%) Aufnahme in die Intensivstation und n=2 starben vs. Patienten mit Calcifediol Behandlung: n=1 (2%) Aufnahme in die Intensivstation |

| | | | | |
|---|---|------------------------------|---|---|
| | pilot randomized clinical study | | <p>zusätzliche Behandlung mit Calcifediol und n=26 ohne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calcifediol Behandlung: Bei Krankenhausaufnahme 0.532 mg (oral), an Tag 3 und 7 0.266 mg (oral), danach wöchentlich 0.266 mg (oral) bis Entlassung • Follow-up: Aufnahme in die Intensivstation, Entlassung aus dem Krankenhaus, Tod | und n=0 starben (p<0.001) |
| Radujkovic et al. (2020) Deutschland | Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients | Retrospektive Kohortenstudie | <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien: SARS-CoV-2 positiv, Bereitstellung Serumproben zur Analyse, ambulante und stationäre Patienten • Retrospektive Messung 25(OH)D Serumlevel aller Patienten • Prospektive Messung Interleukin-6 (IL-6) Serumlevel ambulanter Patienten • V. D Mangel: 25(OH)D <12 ng/ml; V. D Insuffizienz: 25(OH)D <20 ng/ml | <ul style="list-style-type: none"> • n=185 gesamte Kohorte: durchschnittlicher V. D. Serumwert 16.6 (IQR 12.4-22.5) ng/ml, n=41 (22%) Mangel, n=118 (64%) Insuffizienz • Patienten gesamter Kohorte mit 25(OH)D <12 ng/ml sign. höheres Durchschnittsalter (66 vs. 58, p=0.002), höhere Hospitalisierungsrate (71% vs. 44%, p=0.004), als Patienten gesamter Kohorte mit 25(OH)D ≥12 ng/ml • n=93 (50%) ambulante Patienten hatten sign. niedrigere V. D Serumwerte (14.6 ng/ml) als n=92 (50%) stationäre (18.6 ng/ml) (p=0.001) |

| | | | | |
|----------------------------------|--|------------------------------------|--|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Ambulante Patienten mit 25(OH)D <12 ng/ml sign. höhere IL-6 Serumwerte (70.5 pg/ml vs. 29.7 pg/ml) (p=0.01) und höherer Bedarf an invasiver mechanischer Beatmung (48% vs. 14%, p=0.004) als Patienten mit 25(OH)D ≥12 ng/ml • Ambulante Patienten: • n=16 starben, n=23 benötigten invasiv mechanische Beatmung, n=28 benötigten invasiv mechanische Beatmung und/oder starben |
| Im et al. (2020) Korea | Nutritional status of patients with COVID-19 | Retrospektive Fall-Kontroll-Studie | <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien: Erwachsene mit COVID-19 • Ausschlusskriterien: Ausländer und Kinder <15 Jahre • Vergleich von 25-Hydroxyvitamin-D₃ der COVID-19 Patienten mit einer Kontrollgruppe (ohne COVID-19) • Der Schweregrad von COVID-19 wurde in sechs Stufen gegliedert | <ul style="list-style-type: none"> • n=50 COVID-19 Patienten, durchschnittlich 57.7 Jahre alt • n=150 Personen in der Kontrollgruppe • Durchschnittliche V. D₃ Status: COVID-19 Patienten 15.73 ng/dl vs. Kontrollgruppe 25.03 ng/dl (p<0.001) • 76% aller Patienten V. D Mangel ≤20 ng/dl; davon 74% (37/50) COVID-19 Patienten und 43.3% (65/150) Kontrollgruppe (p=0.003) • 24% aller Patienten hatten einen schweren V. D Mangel von ≤10 ng/dl; davon waren 24% (12/50) COVID-19 Patienten und 7.3% |

| | | | | |
|--|--|---|--|---|
| | | | | <p>(11/150) Kontrollgruppe (p=0.001)</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein linear sign. zunehmender Trend eines V. D Mangels in Bezug auf den Schweregrad (k. A.) |
| <p>Yılmaz & Şen (2020)</p> <p>Türkei</p> | <p>Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children?</p> | <p>Retrospektive Fall-Kontroll-Studie</p> | <ul style="list-style-type: none"> Einschlusskriterien: 1 Monat bis 18 Jahre alt Ausschlusskriterien: Chronische Erkrankungen, Komorbiditäten, jünger als 1 Monat und älter als 18 Jahre Vergleich der 25(OH)D Serumwerte der COVID-19 und gesunden Kinder Drei Kategorien des V. D Status: <12 ng/ml Mangel, 12-20 ng/ml Insuffizienz, ≥20 ng/ml ausreichender V. D Status Einteilung COVID-19 Patienten in Gruppe 1: V. D Mangel und Insuffizienz, Gruppe 2: ausreichende V. D Versorgung Einteilung COVID-19 Schweregrad in fünf Stufen | <ul style="list-style-type: none"> n= 85 Kinder n= 40 Kinder mit COVID-19 (durchschnittlich 101.76 (± 27.91 Monate), n=45 gesunde Kinder (durchschnittlich 75.68 ± 27-34 Monate) Durchschnittlicher 25(OH)D Serumwert: COVID-19 Gruppe 13.14 ng/ml sign. geringer vs. Kontrollgruppe 34.81 ng/ml (p<0.001) COVID Patienten: Gruppe 1: n=29 (72.5%), Gruppe 2: n=11 (27.5%) Gruppe 1: n=18 Mangel, n=11 Insuffizienz (k. A.) Kontrollgruppe: n=8 Mangel, n=3 Insuffizienz (k. A.) Symptom Fieber in Gruppe 1 (34.5%) signifikant höher als in Gruppe 2 (0%) (p=0.038) Kein sign. Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und V. D Status (p=0.097) |

| | | | | |
|--|--|--|---|---|
| <p>Maghbooli et al. (2020) Iran</p> | <p>Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection</p> | <p>Prospektive Querschnittstudie</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien: min. 18 Jahre alt, ARDS Symptome, keine andere Ätiologie zur Erklärung des klinischen Bilds • Einteilung des Schweregrads von COVID-19 in drei Kategorien • Untersuchung der 25(OH)D Serumwerte • V. D Mangel: 25(OH)D <30 ng/ml | <ul style="list-style-type: none"> • n=235 COVID-19 Patienten, durchschnittlich 58.7 ± 15.7 Jahre alt • n=158 (67.2%) 25(OH)D Serumwerte <30 ng/ml, n=77 (32.8%) ≥30 ng/ml • Patienten mit Mangel sign. niedrigere Lymphozytzahlen <20% und höhere CRP Werte >40 mg/l als Patienten ohne Mangel (95% und 122% vs. 35% und 47%, p=0.03 und p=0.01) • Patienten ≥40 Jahre alt; davon 20% 25(OH)D <30 ng/ml, 9.7% 25(OH)D ≥30 ng/ml (p=0.04), 6.3% starben mit 25(OH)D ≥40 ng/m • Schweregrad weniger prävalent bei ausreichenden 25(OH)D Werten im Vergleich zu mangelhaften (63.6% vs. 77.2%, p=0.02) |
| <p>Kaufman et al. (2020) USA</p> | <p>SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels</p> | <p>Retrospektive Querschnittstudie</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien: SARS-CoV-2 positive Patienten • Ausschlusskriterien: Daten mit nicht eindeutigen Ergebnissen und fehlende auf den Wohnsitz bezogene Daten • Retrospektive Erhebung der 25(OH)D Werte bis zu | <ul style="list-style-type: none"> • n=191.779 Patienten, durchschnittlich 54 Jahre alt, 68% weiblich • SARS-CoV-2 Positivrate geringer für n=27.870 mit adäquater V. D Versorgung im Vergleich zu 39.290 Patienten mit Mangel (p<0.001) • SARS-CoV-2 Positivrate geringer für n=12.321 mit 25(OH)D Wer- |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| | | | <p>12 Monate vor COVID-19 Diagnose</p> <ul style="list-style-type: none"> Einteilung des V. D Status in drei Kategorien: Mangel <20 ng/ml, suboptimale Versorgung 20-29 ng/ml und optimale Versorgung ≥30 ng/ml | <p>ten ≥55 ng/ml (5.9%, 95% C.I. 5.5–6.4%) vs. Patienten mit adäquater Versorgung (p<0.001)</p> <ul style="list-style-type: none"> n=9.529 schwarze nicht-Hispanoamerikaner (15.7%, 95% CI 15.0-16.4%) (29.1 ±11.0 ng/ml) und n=26.242 Hispanoamerikaner (12.8%, 95% CI 12.4-13.2%) (28.8 ±10.7 ng/ml) vs. n=112.281 weiße nicht-Hispanoamerikaner (7.2%, 95% CI 7.1-7.4%) (33.0 ±11.9 ng/ml) höhere SARS-CoV-2 Positivrate (p<0.001) und niedrigere 25(OH)D Werte (p<0.001) n=120.362 <60 Jahre (10.2%, 95% CI 10.0-10.3%; 29.4 ±10.8 ng/ml) vs. 67.667 Patienten ≥60 Jahre (7.7%, 95% CI 7.5-7.9%; 35.4 ±12.2 ng/ml) signifikant höhere SARS-CoV-2 Positivrate (p<0.001) und niedrigere durchschnittliche V. D Werte (p<0.001) n=61.305 Männer (10.7%, 95% CI 10.5-11.0%; 31.3 ±11.4 ng/ml) vs. n=130.473 Frauen (8.7%, 95% CI 8.5%-8.8%; 31.9 ±11.8 ng/ml) höhere SARS-CoV-2 Positivrate (p<0.001) und niedrigere V. D Werte (p<0.001) |
|--|--|--|---|--|

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| <p>Luo et al. (2020) China</p> | <p>Vitamin D Deficiency Is Inversely Associated with COVID-19 Incidence and Disease Severity in Chinese People</p> | <p>Retrospektive Querschnittstudie</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Vitamin D Serumwerte von COVID-19 Patienten und einer Kontrollgruppe aus 2018-2019 • Einteilung des COVID-19 Schweregrads in vier Kategorien • V. D Mangel: 25(OH)D <30 ng/ml, kein Mangel: 25(OH)D ≥30 ng/ml | <ul style="list-style-type: none"> • n=335 COVID-19 Patienten, durchschnittlich 56 Jahre alt • n=560 Kontrollpatienten, durchschnittlich 55 Jahre alt • COVID-19 Patienten (42.9%) sign. höherer Anteil an Komorbiditäten als Kontrollgruppe (26.5%) (p<0.001) • Kontrollgruppe (24.6 kg/m²) sign. höherer BMI als COVID-19 Patienten (23.5 kg/m²) (p<0.001) • Durchschnittliche V. D Konzentration der COVID-19 Gruppe (26.5 nmol/l) sign. niedriger als die der Kontrollgruppe (32.5 nmol/l); Prävalenz V. D Mangels höher in COVID-19 Gruppe als Kontrollgruppe (65.1% vs. 40.7%; p<0.0001) • n=262 (77%) Patienten milde Fälle, n=74 (22.1%) ernste Fälle; davon ernste Fälle: sign. höheres Alter (62.5 vs. 54.0; p<0.0001), höhere Anzahl an Männern (58.1% vs. 40.2%, p=0.006), höhere Anteil an Personen mit ≥1 präexistenten Komorbiditäten (67.6% vs. 37.2%, p<0.0001) und höhere Anzahl mit V. D Mangel (82.4% vs. 60.2%; p= 0.0004) • Während der Follow-up Periode: n=6 ernster Fälle starben; davon |
|--|--|--|--|---|

| | | | | |
|---------------------------------------|---|------------------------------------|--|---|
| | | | | n=5 männlich, hatten Komorbiditäten und 83% einen V. D Mangel |
| Hernández et al. (2020) Spanien | Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection | Retrospektive Fall-Kontroll Studie | <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien: COVID-19 Patienten ≥ 18 J • Ausschlusskriterien: Malabsorption Erkrankungen, Leberzirrhose, Serum Kreatin Werte > 1.9 mg/dl, vorherige Behandlungen mit Antikrämpfmitteln, V. D Supplementierung in Kontrollgruppe • V. D Mangel: 25(OH)D Konzentration < 20 ng/ml • Einige COVID-19 Patienten: V. D Supplementierung für > 3 Monate (n=10 Cholecalciferol 25000 IE/Monat, n=1 Cholecalciferol 5600 IE/Monat, n=8 Calcifediol 0.266 mg/Monat) • Endpunkt für COVID-19 Schweregrad: Aufnahme in die Intensivstation, Bedarf an mechanischer Beatmung, hospitalisierte Mortalität | <ul style="list-style-type: none"> • n= 197 COVID-19 Patienten (ohne Supplementierung), n=19 COVID-19 Patienten + Supplementierung, n=197 Kontrollpersonen • n=162 25(OH)D < 20 ng/ml und n=35 25(OH)D ≥ 20 ng/ml • V. D Mangel: 82.2% COVID-19 Gruppe und 47.2% Kontrollgruppe (p< 0.0001) • COVID-19 Gruppe sign. größerer Anteil mit PaO₂/FIO₂ Verhältnis < 300 (26.4% vs. 5.3%, p=0.049), höhere Ferritin Werte (861 vs. 315 ng/ml, p=0.012), höherer Bedarf an Tocilizumab (21% vs. 5.3%, p=0.015) als COVID-19 Gruppe mit Supplementierung • Patienten mit 25(OH)D Werten ≥ 20 ng/ml bessere Ergebnisse als Patienten mit Mangel: geringerer Anteil mit PaO₂/FIO₂ Verhältnis < 300 (17% vs. 33.1%; p=0.032), weniger Bedarf an Tocilizumab (17% vs. 33.1%; p=0.032), weniger häufig radiologische Entwicklungen (14.9% vs. 30.2%; p=0.037), geringerer Be- |

| | | | | |
|---|--|------------------------------|---|---|
| | | | | <p>darf an Aufnahme in die Intensivstation (12.8% vs. 26.6%; $p=0.048$) und kürzerer Krankenhausaufenthalt (8.0 vs. 12.0 Tage; $p=0.002$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • COVID-19 Gruppe ohne Supplementierung sign. niedrigere V. D Konzentrationen als COVID-19 Gruppe mit Supplementierung und Kontrollgruppe (13.8 ± 7.2 vs. 21.2 ± 5.9 und 20.9 ± 7.4 ng/ml, $p < 0.0001$) • COVID-19 Gruppe ohne Supplementierung: kein sign. Zusammenhang zwischen V. D Serumwerten und Endpunkt des Schweregrads (OR 1.55, 95% CI 0.66-3.65; $p=0.315$) |
| <p>Pereira et al. (2020) Indien</p> | <p>Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis</p> | <p>Systematisches Review</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche • Einschlusskriterien: Erwachsene und Ältere, Individuen mit COVID-19, Vergleich der Prävalenz von V. D Mangel in Bezug auf die Schwere von COVID-19, Klassifikation der Serum V. D Konzentration (Durchschnitt, Mangel, Insuffizienz); Fallserien, Querschnitt-, Kohorten- | <ul style="list-style-type: none"> • n= 27 Studien für qualitative Synthese, n=25 Studien für Metaanalyse • n= 8176 COVID-19 Patienten aus 26 Studien in Metaanalyse; durchschnittlich 58 Jahre alt (95% CI 54-62) • Drei Studien: kein statistisch sign. Zusammenhang zwischen V. D Konzentrationen < 50 nmol/l und COVID-19 Infektionen (OR=1.35; 95% CI=0.80–1.88; $I^2=83.0\%$), wobei Serum V. D |

| | | | | |
|--|--|--|---|---|
| | | | <p>und Fall-Kontroll Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> Ausschlusskriterien: ökologische, literarische und publizierende Reviews | <p>Konzentration der COVID Patienten niedriger als die der Gesunden (WMD= -17.02, 95% CI= -29.61 bis -4.43; I²=99.5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> 17 Studien: Prävalenz V. D Mangels in 39% der Individuen mit COVID-19 (95% CI=30-48; I²=97.90%) 13 Studien: Prävalenz einer V. D Insuffizienz 38% (95% CI=20-59; I²=99.42%) Schweren COVID-19 Fällen mangelt es um 65% (OR=1.65; 95% CI=1.30-2.09; I²=35.7%) mehr an V. D als milden Fällen In Metaanalyse (n=8 Studien): Patienten mit schwerer COVID-19 Erkrankung V. D Konzentration von 15.63 nmol/l (95% CI= -27.73 bis -3.53; I²=92.3%) weniger als milde Verläufe Drei Studien: V. D Konzentration <75 nmol/l erhöht Risiko Krankenhausaufenthalts (OR=1.81, 95% CI=1.41-2.21; I²= 0.0%) und Mortalität der COVID-19 Patienten (OR=1.82, 95% CI=1.06-2.58; I²=59.0%) |
|--|--|--|---|---|

| | | | | |
|---|--|---|--|--|
| <p>Rastogi et al. (2020) Indien</p> | <p>Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study)</p> | <p>Randomisierte kontrollierte Studie</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien: Hospitalisierte Patienten mit milden oder asymptomatischen Symptomen von SARS-CoV-2 • Ausschlusskriterien: Orale Supplementierung nicht möglich, sign. Komorbiditäten (z. B. Bluthochdruck) • V.D Mangel: 25(OH)D Wert <20 ng/ml • Interventionsgruppe: täglich 60000 IE Cholecalciferol 7 Tage lang; 25(OH)D Wert von >50 ng/ml innerhalb der 7 Tage, dann insgesamt 60000 IE in der folgenden Woche; wenn <50 ng/ml 60000 IE täglich 7 Tage lang • Kontrollgruppe: Als Placebo 5 ml destilliertes Wasser 7 Tage lang | <ul style="list-style-type: none"> • n=40 SARS-CoV-2 Patienten; n=16 Interventionsgruppe: durchschnittlich 50 Jahre alt, 6 männlich, n=24 Kontrollgruppe durchschnittlich 47.5 Jahre, 14 männlich • Durchschnittliche 25(OH)D Serumwerte nach 14 Tagen: 51.7 (48.9-59.5) ng/ml Interventionsgruppe vs. 15.2 (12.7-19.5) ng/ml Kontrollgruppe (p<0.001) • Interventionsgruppe 25(OH)D Wert >50: n=10 ng/ml innerhalb von 7 Tagen, n=2 innerhalb von 14 Tagen • Negativer SARS-CoV-2 Test: 10/16 (62.5%) Interventionsgruppe nach 17.6 (±6.1 Tagen) vs. 5/24 (20.8%) Kontrollgruppe nach 17.6 ±6.4 Tagen (p=0.018; p=0.283) • Sign. Unterschied der Veränderung des Entzündungsmarkers Fibrinogen: Interventionsgruppe -0.9 (-2.0 bis -1.0) ng/ml vs. Kontrollgruppe -0.04 (-1.02 bis 0.0) ng/ml (p=0.001) • Kein sign. Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich weiterer Entzündungsmarker |
|---|--|---|--|--|

| | | | | |
|---|--|------------------------------------|--|--|
| <p>Annweiler, Hanotte, et al. (2020) Frankreich</p> | <p>Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study</p> | <p>Quasi-experimentelle Studie</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Alle Bewohner: regelmäßige Bolus V. D Supplementierung (80000 IE V. D₃ alle 2-3 Monate) • Interventionsgruppe: COVID-19 Patienten mit kürzlicher Supplementierung von 80000 IE V. D₃ • Vergleichsgruppe: COVID-19 Patienten ohne kürzlicher V. D₃ Supplementierung • Einteilung des Schweregrads während der ernstesten akuten Phase der Erkrankung (Punktzahl 0: unkritisch bis 8: Tod) | <ul style="list-style-type: none"> • n= 66 Bewohner mit COVID-19, durchschnittlich 87.7 Jahre alt, durchschnittlicher Follow-up 36 ± 17 Tage • n= 57 Interventionsgruppe; n=9 Vergleichsgruppe • n=51 Bewohner überlebten, n=15 starben • Größerer Anteil Überlebender erhielt Vitamin D Supplementierung als Verstorbenen (92.2% vs. (66.7%, p=0.023) • Überlebende: 82% der Interventionsgruppe und 44.4% der Vergleichsgruppe (p=0.023) • Sign. Zusammenhang zwischen Bolus V. D₃ Supplementierung und Mortalität (HR=0.21; 95% CI 0.03-0.48; p=0.005) • Patienten ohne kürzliche Supplementierung kürzere Überlebensdauer als Interventionsgruppe (p=0.002) • Inverse Assoziation bezüglich kürzlicher Bolus V. D₃ Supplementierung und Punkteverteilung des Schweregrads in akuter Phase von COVID-19 (β= -2.96; 95% CI -4.79 bis -1.12; p=0.002) |
|---|--|------------------------------------|--|--|

| | | | | |
|--|---|--|--|--|
| <p>Ling et al. (2020) England</p> | <p>Vitamin D treatment is associated with reduced risk of mortality in patients with COVID-19: A cross-sectional multi-centre observational study</p> | <p>Multizentrierte Querschnittstudie</p> | <ul style="list-style-type: none"> • “Preprint; Cross-sectional, multicenter observational study” • Ausschlusskriterien: <18 Jahre alt, finale klinische Diagnose nicht COVID-19 • Einteilung V. D Status in drei Kategorien: 25(OH)D <25 nmol/l Mangel, 25-50 nmol/l Insuffizienz und ≥50 nmol/l ausreichend | <ul style="list-style-type: none"> • n=986 Patienten, durchschnittlich 70.10 (SD 17.39) Jahre alt, 45.65% weiblich • Verringeres Risiko einer Intubation bei ausreichendem V. D Status (OR 0.47, 95% CI 0.24 – 0.94, p = 0.032) • Sign. Zusammenhang zwischen V. D Mangel und Übergewicht (OR 2.24, 95% CI 1.15-4.39, p=0.018) • V. D Behandlung schützte sign. vor Tod durch COVID-19 (OR 0.47, 95% CI 0.33-0.70, p=1.27 x 10⁻⁴) |
|--|---|--|--|--|

In der prospektiven Kohortenstudie von Baktash et al. wurden im Zeitraum zwischen dem 1. März und dem 30. April 2020 105 Patienten über 65 Jahre mit COVID-19 Symptomen in einem englischen Krankenhaus rekrutiert. Diese wurden mit Hilfe eines RT-PCR- (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) Tests in Corona negative und positive Patienten geteilt und miteinander verglichen. Die COVID-19 Positiven wurden in Teilnehmer mit ausreichenden und mangelhaften Vitamin-D-Serumwerten geteilt.

Primäres Ziel war es, den Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und die Mortalität der hospitalisierten Patienten mit COVID-19 zu untersuchen. Sekundäres Ziel war es festzustellen, ob sich ein mangelhafter Vitamin-D-Status auf Entzündungsparameter, die Bildgebung des Thorax und den Bedarf an nicht-invasiver Beatmung auswirkt.

COVID-19 positive Patienten wiesen signifikant niedrigere Vitamin-D-Serumwerte, höhere D-Dimer Werte und eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer nicht-invasiven Beatmung auf. Bezüglich der Mortalität gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel und denen ohne (Baktash et al., 2020).

D'Avolio et al. teilen in ihrer retrospektiven Kohortenstudie insgesamt 107 Patienten in einem Schweizer Krankenhaus vom 1. März bis zum 14. April 2020 ebenfalls in PCR positive und negative Corona Patienten ein. Als weitere Kohorte wurden 1377 gesunde Personen im Zeitraum 1. März bis 14. April 2019 herangezogen. Die gemessenen Vitamin-D-Serumwerte der Kohorten wurden miteinander verglichen.

Die SARS-CoV-2 positive Kohorte wies signifikant niedrigere 25(OH)D Durchschnittswerte auf als die SARS-CoV-2 negative und die 2019 Kohorte.

Weiter differenziert die Studie nach dem Alter der Patienten und betrachtet innerhalb der Gruppen über und unter 70-Jährige. Die über 70-Jährigen der SARS-CoV-2 positiven Kohorte hatten durchschnittlich deutlich niedrigere Vitamin-D-Serumwerte als die negative sowie die 2019 Kohorte. In der Gruppe der unter 70-Jährigen gab es zwischen COVID-19 positiven Patienten und der 2019 Kohorte keinen signifikanten Unterschied (D'Avolio et al., 2020).

Eine weitere retrospektive Kohortenstudie wurde von Meltzer et al. durchgeführt, um zu prüfen, ob Vitamin-D-Serumwerte und andere klinische Charakteristika mit dem PCR COVID-19 Resultat zusammenhängen. Hierfür wurden die Gesundheitsakten von insgesamt 4314 Patienten der medizinischen Universität von Chicago im Zeitraum vom 3. März bis 10. April 2020 gesammelt.

Es wurden 489 Teilnehmer mit vollständigen Daten rekrutiert. Diese Teilnehmer konnten eine Gesundheitsakte mit Daten inklusive Vitamin-D-Status, die während des Jahres vor COVID-19 Testung angelegt wurde, nachweisen. Patienten wurden in vier Kategorien je nach vermutetem Vitamin-D-Status eingeteilt. Die Kategorien wurden anhand des letzten gemessenen Vitamin-D-Werts und möglicher Veränderung durch eine Vitamin-D-Supplementierung zwischen dem Zeitpunkt der Serummessung und 14 Tagen vor dem COVID-19 Test festgelegt.

Patienten mit einem wahrscheinlichen Vitamin-D-Mangel, einem Alter bis 50 Jahren und einer nicht-weißen Ethnie wurden mit einer signifikant höheren Häufigkeit COVID-19 positiv getestet (Meltzer et al., 2020).

In der randomisierten kontrollierten Studie von Castillo et al. ist die zentrale Frage, ob eine Behandlung der COVID-19 Patienten eines Spanischen Krankenhauses mit Calcifediol das Risiko einer Aufnahme in die Intensivstation und damit zusammenhängender Tode reduzieren kann.

Hierfür wurden 76 Studienteilnehmer eines Universitätsklinikums in Spanien in PCR positive SARS-CoV-2 Patienten mit zusätzlicher und ohne zusätzlicher Calcifediol Behandlung unterteilt. Alle Probanden erhielten eine Kombination aus Hydroxychloroquin (400 mg alle 12 h am 1. Tag, 200 mg alle 12 h für 5 Tage) und Azithromycin (500 mg oral für 5 Tage). Patienten mit Pneumonie erhielten außerdem Antibiotika (2 g Ceftriaxon intravenös alle 24 h für 5 Tage).

Das Ergebnis der Studie zeigte, dass von den mit Calcifediol behandelten Patienten deutlich weniger in die Intensivstation aufgenommen werden mussten als von den nicht mit Calcifediol behandelten. Es verstarben keine Patienten der Gruppe mit Calcifediol Behandlung im Vergleich zu zwei Patienten der Gruppe ohne eine zusätzliche Behandlung. Keine signifikanten Unterschiede konnten zwischen den Entzündungsparametern beider Gruppen beobachtet werden (Castillo et al., 2020).

Raduikovic et al. beobachteten in ihrer Kohortenstudie, dass ambulant und stationär behandelte Patienten Unterschiede bezüglich Vitamin-D-Mangel bzw. -Insuffizienz aufwiesen.

185 RT-PCR positive SARS-CoV-2 Patienten wurden im Zeitraum vom 18. März bis 18. Juni 2020 in einem Universitätsklinikum in Deutschland rekrutiert. Die stationären Patienten in Quarantäne erhielten regelmäßige Besuche und Evaluierungen ihrer klinischen Befunde. Ambulante Patienten wurden mit standardmäßiger, antibiotischer und antimykotischer Therapie behandelt. Gegebenen Falls wurden sie zusätzlich immunmodulatorisch therapiert. Die Interleukin-6 Serumwerte aller ambulanten Patienten wurden zur Untersuchung von Zytokinen prospektiv gemessen. Die 25(OH)D Serumwerte aller Patienten wurden retrospektiv gemessen. Die meisten erhielten außerdem bei Krankenhausaufnahme Routine CT-Scans.

Ambulante Patienten zeigten einen signifikant niedrigeren 25(OH)D Serumwert auf als stationäre Patienten. Ambulante Patienten mit 25(OH)D Serumwerten unter 12 ng/ml wiesen einen höheren Bedarf an invasiver mechanischer Beatmung und höhere Interleukin-6 Werte auf als Patienten mit Serumwerten ab 12 ng/ml. Von den ambulanten Patienten starben 16, 23 benötigten invasive Beatmung und 28 benötigten invasive mechanische Beatmung und/oder starben (Raduikovic et al., 2020).

Untersuchungsgegenstand der Fall-Kontroll-Studie von Im et al. ist, in welchem Umfang verschiedene Nährstoffe, unter anderem 25-Hydroxy-Vitamin D₃, bei Personen mit und ohne COVID-19 vorhanden sind.

Für diese Arbeit wurden ausschließlich Informationen zu Vitamin D im Zusammenhang mit COVID-19 berücksichtigt. Sowohl Corona Patienten als auch die Kontrollpatienten wurden im Zeitraum Februar bis Juni 2020 in einem Krankenhaus in Südkorea rekrutiert. Die PCR positive COVID-19 Gruppe wies signifikant niedrigere 25-Hydroxy-Vitamin D₃ Werte und einen höheren Anteil an Personen mit einem Mangel auf als die Kontrollgruppe. Es konnte allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und Schweregrad der Erkrankung beobachtet werden (Im et al., 2020).

Eine weitere Fall-Kontroll-Studie wurde von Yılmaz und Şen in der Türkei durchgeführt, mit dem Ziel die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels bei Kindern und Jugendli-

chen nachzuweisen, die im Zeitraum von März bis Mai 2020 mit COVID-19 diagnostiziert und hospitalisiert wurden.

Es wurde festgestellt, dass der durchschnittliche 25(OH)D Serumwert der PCR positiven COVID-19 Gruppe signifikant niedriger war als der der Kontrollgruppe. Außerdem war der Anteil unter den COVID-19 Patienten von Kindern mit niedrigen Serumwerten ($25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/ml}$) größer als der von Kindern mit ausreichenden Werten ($25(\text{OH})\text{D} \geq 20\text{ ng/ml}$). Auch hier wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und Schweregrad der Erkrankung festgestellt (Yilmaz & Şen, 2020).

In der Querschnittstudie von Maghbooli et al. wurden insgesamt 235 COVID-19 Patienten bis Mai 2020 in einem Iranischen Krankenhaus rekrutiert. Alle COVID-19 diagnostizierten Patienten unterzogen sich einem CT-Scan der Brust und nur 37.4 % einem RT-PCR Test. Die Probanden wurden auf ihre 25(OH)D Serumwerte und den Schweregrad der Erkrankung untersucht.

Es konnte beobachtet werden, dass der Anteil der Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel höher war als der ohne einen Mangel. Patienten mit einem Mangel wiesen signifikant höhere Entzündungsmarker und eine größere Prävalenz des Schweregrads der Erkrankung auf als Patienten ohne Mangel (Maghbooli et al., 2020).

Der Zusammenhang zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D Werten und SARS-CoV-2 Positivitäten wurde ebenfalls in Kaufmans et al. Beobachtungsstudie beleuchtet. Hierzu wurden 191.779 PCR positive SARS-CoV-2 Patienten aus den USA zwischen dem 9. März und dem 19. Juni mit in die Studie aufgenommen.

Die Studie zeigt, dass Personen mit einem Vitamin-D-Mangel, schwarze Hispanoamerikaner und Hispanoamerikaner, Patienten unter 60 Jahre und Männer durchschnittlich niedrigere 25-Hydroxy-Vitamin D Serumwerte und signifikant höhere SARS-CoV-2 Positivitäten aufzeigen (Kaufman et al., 2020).

In der Querschnittsstudie von Luo et al. wurden zwischen dem 17. Februar und dem 21. März 2020 COVID-19 Patienten in einem Krankenhaus in China (Wuhan) rekrutiert. Mit Hilfe eines Nucleinsäure Tests wurde diagnostiziert, ob Probanden COVID-19 negativ oder positiv waren. Die Vitamin-D-Werte der SARS-CoV-2 Positiven wur-

den mit denen einer Vergleichsgruppe, die ihre Serumwerte im selben Zeitraum allerdings in den Jahren 2018 und 2019 messen ließen, miteinander verglichen.

Die Ergebnisse zeigten, dass die COVID-19 Gruppe durchschnittlich signifikant geringere Vitamin-D-Konzentrationen und damit eine höhere Prävalenz eines Mangels als die Kontrollgruppe aufwies. Außerdem ging ein höherer Schweregrad der Erkrankung mit einem höheren Alter, männlichem Geschlecht, mehr als eine präexistierende Komorbidität und einem Vitamin-D-Mangel einher (Luo et al., 2020).

In der Fall-Kontroll-Studie von Hernández et al. wurden RT-PCR positive COVID-19 Patienten eines spanischen Universitätsklinikums zwischen dem 10. und dem 31. März 2020 rekrutiert. 19 Patienten erhielten für mehr als drei Monate nach Aufnahme in die Studie eine Supplementierung mit entweder Cholecalciferol oder Calcifediol. Die Kontrollgruppe beinhaltete Probanden der Camargo Kohorte, deren Werte retrospektiv zwischen Januar und März in 2019 erfasst wurden.

Die COVID-19 Gruppe wies einen signifikant größeren Anteil an Personen mit einem Vitamin-D-Mangel auf als die Kontrollgruppe. Die Personen mit 25(OH)D Serumwerten ab 20 ng/ml wiesen bessere Ergebnisse hinsichtlich des Krankheitsverlaufs auf als die mit Serumwerten unter 20 ng/ml. Dementsprechend wurden ähnliche Ergebnisse von COVID-19 Patienten mit Vitamin-D-Supplementierung im Vergleich zu COVID-19 Patienten ohne Supplementierung erzielt. Jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang in der COVID-19 Gruppe ohne Supplementierung bei Krankenhausaufnahme zwischen Vitamin-D-Serumwerten und dem Schweregrad des Krankheitsverlaufs beobachtet werden (Hernández et al., 2020).

Für den systematischen Review von Pereira et al. wurde eine Literaturrecherche mit Hilfe der Schlagworte „Vitamin D“ und „COVID-19“ in den online Datenbanken Embase, PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect und Medrevix durchgeführt. Literatur wurde bis zum 9. Oktober 2020 in den Review aufgenommen. 27 Studien wurden in die qualitative Synthese aufgenommen und 25 Studien in die Metaanalyse.

Das dominierende Studiendesign für die qualitative Synthese ist die Kohortenstudie mit 40.7%. Primärziel der Studie ist es, die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels der Menschen mit COVID-19 und der damit verbundenen Schwere der Erkrankung zu

beleuchten. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin-D-Serumwerten und COVID-19 induzierte Infektionen, Hospitalisierung und Mortalität untersucht.

Der Review führte auf, dass bei den schweren COVID-19 Fällen durchschnittlich 65% häufiger Vitamin-D-Mangel auftrat als bei den milden Fällen. Ergänzend dazu kann in einer Metaanalyse bestehend aus acht Studien beobachtet werden, dass Patienten mit einem schweren COVID-19 Verlauf 15.63 nmol/l weniger Vitamin D im Blutserum aufweisen als Patienten mit weniger schweren Verläufen. Drei Studien zeigten keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf Vitamin-D-Serumwerte unter 50 nmol/l und COVID-19 Infektionen. Drei weitere Studien hingegen stellten ein erhöhtes Risiko für Krankenhausaufenthalt und Mortalität der COVID-19 Patienten bei Vitamin D Serumwerten unter 75 nmol/l dar (Pereira et al., 2020).

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie von Rastogi et al. wird versucht, die Hypothese zu belegen, dass hohe Dosen an Cholecalciferol eine positive Wirkung auf RT-PCR positive SARS-CoV-2 Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel haben. Hierzu wurden in Nord-Indien von 89 COVID-19 Patienten 40 in die Studie eingeschlossen und randomisiert. Die Interventionsgruppe erhielt innerhalb der ersten sieben Tage 60000 IE Cholecalciferol. Nach den sieben Tagen sollte bestenfalls ein 25(OH)D Serumwert von über 50 ng/ml erreicht werden. Anschließend wurde in der darauffolgenden Woche insgesamt 60000 IE verabreicht. Wenn der oben genannte Wert nicht erzielt wurde, wurden weiterhin 60000 IE täglich für weitere sieben Tage verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt täglich sieben Tage lang 5 ml Wasser als Placebo. Alle Patienten erhielten eine Standardbehandlung für die SARS-CoV-2 Infektion und Komorbiditäten und 21 Tage lang oder bis zu einem negativen SARS-CoV-2 Testergebnis regelmäßige Untersuchungen.

Die Interventionsgruppe konnte signifikant höhere 25(OH)D Serumwerte und einen größeren Anteil an SARS-CoV-2 negativ getesteten Personen innerhalb von durchschnittlich 17 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweisen (Rastogi et al., 2020).

Für die quasiexperimentelle Studie von Anweiler et al. wurden insgesamt 66 Bewohner eines französischen Pflegeheims, die zwischen März und Mitte Mai 2020 mit Hilfe der RT-PCR Methode COVID-19 positiv getestet wurden, rekrutiert.

Primärziel der Studie ist die Prüfung der Effektivität einer Bolus Vitamin-D₃-Supplementierung während oder vor einer COVID-19 Erkrankung zur Verbesserung des Überlebens älterer Patienten in Pflegeheimen. Sekundärziel ist die Untersuchung der Effektivität der Intervention in Bezug auf die Senkung des Schweregrads der Infektion. Für das Erreichen der Ziele wurden die Daten der Bewohner gesammelt und retrospektiv betrachtet.

Die Bewohner wurden in eine Interventionsgruppe und eine Vergleichsgruppe geteilt. Die Interventionsgruppe beinhaltete Bewohner, die 80000 IE Vitamin D₃ in der folgenden Woche nach Diagnose einer COVID-19 Infektion oder im Monat vor der Erkrankung erhielten. Die Vergleichsgruppe hatte hingegen keine Vitamin-D₃-Supplementierung erhalten.

Das Follow-up aller Studienteilnehmer begann mit Diagnose einer COVID-19 Infektion und endete am 15. Mai oder mit dem Tod. Nach Ende des Follow-ups war der Anteil der Überlebenden der Interventionsgruppe höher als der der Vergleichsgruppe. Patienten, die keine Supplementierung erhalten hatten, wiesen eine kürzere Überlebensdauer auf als die Patienten mit Supplementierung. Das Ergebnis der Studie zeigte einen statistisch und klinisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem protektiven Effekt einer Vitamin-D₃-Supplementierung und Mortalität (Annweiler, Hanotte et al., 2020).

In der multizentrierten Querschnittstudie von Ling et al. wurde untersucht, ob Vitamin-D-Serumwerte COVID-19 Resultate Erkrankter beeinflussen.

Im Zeitraum vom 27. Januar bis zum 5. August wurden klinisch diagnostizierte COVID-19 Patienten aus drei Krankenhäusern in England rekrutiert. Die Vitamin-D-Serumwerte wurden in der Regel als Teil der klinischen Routinebehandlung während des Krankenhausaufenthalts gemessen. War dies nicht der Fall, wurden die Serumwerte von bis zu 12 Wochen vor der Krankenhausaufnahme herangezogen. Es konnte auch hier beobachtet werden, dass eine Vitamin-D-Behandlung eine signifikant protektive Wirkung hinsichtlich des Risikos einer Intubation und Mortalität aufweist (Ling et al., 2020).

6 Diskussion

6.1 Stärken und Grenzen der Methodik

Die systematische Literaturrecherche erfolgte lediglich mit Hilfe der Online Datenbank PubMed. Dies stellt eine Beschränkung innerhalb der Literaturrecherche dar, da eventuell auf anderen Online Datenbanken veröffentlichte Studien nicht berücksichtigt wurden. Zu berücksichtigen ist außerdem, dass die Suche in der Datenbank mittels bestimmter Schlagworte durchgeführt wurde. Es wurden ausschließlich Derivate von Vitamin D für die Literaturrecherche verwendet. Das Schlagwort „Vitamin D“ wurde ausgeschlossen. Eventuell wurden hierdurch weitere brauchbare Studien vernachlässigt. Doch wurden die Schlagworte bewusst gewählt, um das für den Organismus relevante Vitamin D zu spezifizieren und die Trefferquote für die Beantwortung der Fragestellung einzuschränken.

Insgesamt wurden 15 Studien mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche auffindig gemacht. Zwei randomisierte kontrollierte Studien, eine Quasiexperimentelle Studie, ein systematisches Review, vier Kohortenstudien, drei Fall-Kontroll-Studien, und vier Querschnittstudien wurden in diese Arbeit aufgenommen. Den höchsten Evidenzgrad der aufgeführten Studien haben die randomisierten kontrollierten Studien. Hiervon wurden allerdings zum Zeitpunkt der Literaturrecherche hinsichtlich des Untersuchungsgegenstands dieser Arbeit nur zwei gefunden. Der Evidenzgrad wird von dem Oxford Centre for Evidence-Based Medicine mit 1b bewertet. Die anderen Studien weisen hingegen einen niedrigeren Evidenzgrad auf und sind somit weniger aussagekräftig im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien. Der systematische Review lässt sich zu keinem Evidenzgrad eindeutig zuordnen, da er nicht aus einheitlichen Studiendesigns (beispielsweise lediglich aus RCTs) sondern aus Kohortenstudien, Fallkontrollstudien, Querschnittstudien und Fallserien besteht (Oxford Centre Evidence-based Medicine, 2009).

Aufgrund der verschiedenen Methoden bzw. Interventionen ist ein direkter Vergleich der Studien eher schwierig. Bei der Betrachtung von Beobachtungsstudien wie Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien und Querschnittstudien können lediglich Rückschlüsse durch unterschiedliche Vitamin-D-Serumwerte und die Auswirkung auf das Krankheitsgeschehen und Messparameter von COVID-19 Patienten gemacht wer-

den. Es können Zusammenhänge zwischen Exposition (Vitamin-D-Status) und Resultate (z. B. Erkrankungsrisiko von COVID-19) beobachtet werden. Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien und Querschnittstudien eignen sich für die Bewertung von Risikofaktoren (z. B. Vitamin-D-Mangel) und deren Auswirkungen auf die Gesundheit (z. B. COVID-19 Schweregrad). Querschnittstudien weisen meist nur eine Assoziation statt einer Kausalität nach. Bei den oben genannten Studiendesigns ist außerdem die fehlende Randomisierung, das Finden einer geeigneten Kontrollgruppe, die retrospektive Betrachtung älterer Daten (z. B. Vitamin-D-Serumwerte) und unbekannte Störvariablen, die die Exposition beeinflussen können, problematisch. Diese Problematik wird im Abschnitt „Bewertung der Ergebnisse der Studien“ genauer betrachtet. Hingegen können randomisierte kontrollierte Studien darlegen, ob und in welchem Umfang sich eine Intervention (z. B. eine Vitamin-D-Supplementierung) auf die Resultate einer Gruppe (z. B. das Krankheitsverlauf von COVID-19) auswirkt. Je nach Durchführung weist diese Art von Studie eine hohe Aussagekraft und die geringste Anzahl an Verzerrungen und Bias auf (Oxford Centre Evidence-based Medicine, 2009).

Der Vergleich der Ergebnisse und einhergehender Zusammenhänge wird durch den unterschiedlichen Untersuchungsgegenstand der Studien erschwert. Nicht alle vergleichen die Auswirkung von Vitamin D auf dieselben Messparameter wie beispielsweise Entzündungsparameter, Mortalität, den Schweregrad und das Erkrankungsrisiko. Deutliche Zusammenhänge wären ersichtlicher, wenn alle inkludierten Studien durch denselben Untersuchungsgegenstand vergleichbarer untereinander wären. Die Forschungsfrage hätte auch anders formuliert werden können, so dass hervor geht, ob eine Vitamin-D-Supplementierung oder bestimmte Vitamin-D-Ausgangswerte Einfluss auf COVID-19 nehmen. Eine isolierte und spezifischere Betrachtung hätte den Vergleich der Studien vereinfacht. Es ließen sich beispielsweise Studien und deren Ergebnisse besser gegenüberstellen, wenn ausschließlich der Einfluss einer Vitamin-D-Supplementierung auf die durch COVID-19 induzierte Mortalität untersucht worden wäre.

6.2 Bewertung der Ergebnisse

Die aufgeführten Studien weisen unterschiedliche Stichprobengrößen auf. Vier Studien weisen Teilnehmerzahlen unter 100 auf. In neun Studien wurden mehr als 100 Probanden rekrutiert. Zwei Studien weisen Teilnehmerzahlen über 1000 auf. Hiervon ist allerdings eine Studie ein systematisches Review und inkludiert Probanden aus mehreren Studien. Die drei experimentellen Studien beinhalten jeweils eine Probandenzahl unter 100. Dies liefert eine geringe Aussagekraft und Repräsentativität über die Wirksamkeit einer Vitamin-D-Supplementierung hinsichtlich COVID-19.

Innerhalb der drei Interventionsstudien und der Fall-Kontroll-Studie, die ebenfalls eine zusätzliche Vitamin-D-Zugabe aufwies, gab es deutliche Unterschiede hinsichtlich der Supplementierung (Castillo et al., 2020; Rastogi et al., 2020; Annweiler, Hanotte et al., 2020; Hernández et al., 2020). Dies erschwert eine klare Aussage über eine effektive Menge, den Zeitraum, die Regelmäßigkeit und die Art des Wirkstoffs (Vitamin-D-Derivats) des Supplements hinsichtlich positiver Effekte auf COVID-19 Patienten. Alle vier Studien weisen trotz unterschiedlicher Supplementierung signifikant positive Effekte der Intervention auf, wobei keine Wirkung verallgemeinert werden kann. Hierfür und für die Festlegung einer effektiven Vitamin-D-Supplementierung werden weitere RCT Studien benötigt.

Eine weitere sinnvolle Festlegung wäre die Definition eines Vitamin-D-Mangels und ausreichender Vitamin-D-Serumwerte. Dies ist ein allgemeines Problem, da standardisierte Assays zur Analyse von 25(OH)D im Blut fehlen, was die Festlegung von Grenzwerten und den Vergleich zwischen Laboren und Personengruppen erschwert. Einige Fachgesellschaften propagieren Vitamin-D-Serumwerte über 30 nmol/l, andere über 50 nmol/l. Verschiedene Studien empfehlen Plasmawerte von 75 nmol/l, um eine inadäquate Versorgung zu vermeiden (Biesalski, 2019, S. 55). Einige der aufgeführten Studien differenzieren zwischen einem Vitamin-D-Mangel und einer Insuffizienz und beschreiben auch hier verschiedene Grenzwerte.

In der Studie von Radujkovic et al. werden ein Mangel als Serumwerte unter 12 ng/ml, eine Insuffizienz als Werte bis 20 ng/ml und ausreichende Werte bis 20 ng/ml definiert (Radujkovic et al., 2020). In der Studie von Baktash et al. hingegen werden ein Mangel als Serumwert bis einschließlich 30 nmol/l (\triangleq 12 ng/ml) und eine ausreichende Versorgung ab einem Wert von 30 nmol/l definiert (Baktash et al., 2020).

Maghbooli et al. bezeichnen einen Vitamin-D-Mangel als Serumwert unter 30 ng/ml (Maghbooli et al., 2020).

Einige Studien führen gar keine Unterteilungen des Vitamin-D-Status auf und vergleichen lediglich die Serumwerte verschiedener Gruppen (D'Avolio et al., 2020; Castillo et al., 2020; Annweiler, Hanotte et al., 2020). Dies erschwert klare Aussagen über den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und COVID-19.

Die Studie von Meltzer et al. bezeichnet einen Mangel als Serumwert unter 20 ng/ml. Weil die Serumwerte der Probanden retrospektiv erhoben wurden und sich diese bis zum Zeitpunkt der COVID-19 Messung verändert haben konnten, wurden vier Kategorien für den vermuteten Vitamin-D-Status festgelegt (Meltzer et al., 2020). Weil diese Werte allerdings nur angenommen wurden, sind die beobachteten Zusammenhänge dieser Studie nicht aussagekräftig.

Generell ist es problematisch, Aussagen zum Einfluss von Vitamin D auf COVID-19 zu machen, wenn die Vitamin-D-Serumwerte retrospektiv erhoben wurden und nicht zum Untersuchungszeitpunkt der Studie beziehungsweise COVID-19 Testung. Aufgrund des in der Regel schwankenden Vitamin-D-Haushalts innerhalb eines Jahres, kann es durchaus zu Veränderungen der Serumwerte kommen (Robert Koch-Institut, 2019). Dies führt zu Verzerrungen der Ergebnisse zum aktuellen Zeitpunkt.

Aufgrund der fehlenden Randomisierung von Beobachtungsstudien wurden die Probanden einer Gruppe je nach Vitamin-D-Status zugeordnet. In allen Beobachtungsstudien wiesen COVID-19 positive Patienten niedrige und gesunde Patienten in der Regel ausreichende Vitamin-D-Serumwerte auf. Unterschiedliche Serumwerte können verschiedene Gründe haben. Störfaktoren, die insbesondere durch Fehlen der Randomisierung zustande gekommen sind, könnten den Vitamin-D-Haushalt der Probanden beeinflusst haben.

Ein Grund für die niedrigen Serumwerte in den COVID-19 positiven Gruppen kann der Einfluss von Medikamenten sein. Bestimmte Arzneimittel können den Vitamin-D-Haushalt beeinflussen bzw. den Vitamin-D-Abbau fördern (Gröber & Holick, 2015, S. 44).

In der Studie von Raduikovic et al. wurden stationäre und ambulante Patienten gegenübergestellt. Die Serumwerte der stationären Patienten waren im Durchschnitt

niedriger als die der ambulanten (Raduikovic et al., 2020). Ein möglicher Grund dafür liegt in der medikamentösen Behandlung der stationären Probanden. Auch die Vernachlässigung der Patientenhistorie beziehungsweise der regelmäßigen Medikamenteneinnahme aufgrund vorheriger Komorbiditäten und die Einteilung dieser Patienten in die COVID-19 positive Gruppe kann zu niedrigen Serumwerten der Kohorte geführt haben.

Wenn sich der Großteil der Patienten mit regelmäßiger Aufnahme von Medikamenten in der COVID-19 positiven Vergleichsgruppe befindet, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. In der Studie von Luo et al. ist der Anteil der Probanden mit Komorbiditäten mit 42% signifikant höher als der der Kontrollgruppen mit 26.5% ($p < 0.001$). Durch Medikamenteneinnahme, die oft mit Komorbiditäten einhergehen, lassen sich womöglich die niedrigeren Serumwerte in der COVID-19 Gruppe erklären.

Während bestimmte Medikamente die Vitamin D Werte reduzieren, kann die Wirkung von Arzneimitteln durch eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung unterstützt werden. Sogar unerwünschte Nebenwirkungen können mittels eines ausgeglichenen Vitamin-D-Haushalts reduziert werden (Gröber & Holick, 2015, S. 44). Dies könnte ebenfalls ein Hinweis darauf sein, warum Patienten mit einem ausreichenden Vitamin-D-Status oder einer Supplementierung in den aufgeführten Studien einen geringeren Schweregrad oder positive Effekte hinsichtlich der Mortalität aufzeigen.

In der Studie von Castillo et al. bekamen alle Patienten eine Kombination aus verschiedenen Medikamenten. Die Gruppe mit zusätzlicher Vitamin-D-Behandlung wies am Ende bessere Resultate auf als die Gruppe ohne Supplementierung (Castillo et al., 2020). Eventuell wurde also die Wirkung der Medikamente durch eine zusätzliche Vitamin-D-Zugabe gefördert. Das Vitamin D könnte hier also die Covid-19 Erkrankung nicht direkt sondern mittelbar beeinflusst haben.

Nicht nur die durch Komorbiditäten induzierte Medikamentenaufnahme reduziert Vitamin-D-Serumwerte, auch Erkrankungen selbst beeinflussen den Vitamin-D-Haushalt. Unter anderem trägt eine Malabsorption, Maldigestion, Leber- und Nierenerkrankung zu einer Vitamin-D-Unterversorgung bei (Biesalski, 2019, S. 57). Besonders Personen mit Atemwegserkrankungen sollten auf eine gute Vitamin-D-Versorgung achten (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2020).

Ein Vitamin-D-Mangel könnte also eventuell die Anfälligkeit und die Schwere von COVID-19 für Personen mit präexistierenden Komorbiditäten erklären. Personen mit Vorerkrankungen gehören zur Risikogruppe von COVID-19 (Robert Koch-Institut, 2020). Dies wird von der Studie von Luo et al. untermauert, indem unter den ernstesten Corona Fällen der Anteil an Personen mit mindestens einer präexistierenden Komorbidität von 67.6% signifikant höher ist als der Anteil ohne Komorbiditäten von 37.2% ($p < 0.0001$). Der durchschnittliche Vitamin-D-Status der Gruppe der ernstesten Fälle ist mit 23.1 nmol/l im Vergleich zu 27.5 nmol/l der nicht-ernstesten Fälle signifikant niedriger ($P < 0.0001$). Alle fünf verstorbenen Probanden, wiesen präexistierende Komorbiditäten auf. Davon hatten 83.3% einen Vitamin-D-Mangel (Luo et al., 2020).

In der Studie von Ling et al. wird Übergewicht, das oft mit der Komorbidität Adipositas einhergeht, als ein mit Vitamin-D-Mangel zusammenhängender Faktor identifiziert. In der systematischen Literaturrecherche von Earthman et al. werden diverse Studien genannt, die niedrige 25-Hydroxyvitamin-D-Werte in Adipösen untermauern (Earthman et al., 2011). Dies kann daran liegen, dass Vitamin D im Fettgewebe gespeichert (Robert Koch-Institut, 2019) bzw. dem Rest des Körpers entzogen werden kann (Earthman et al., 2011). Allerdings wird dieser Zusammenhang in der Studie von Luo et al. widerlegt. Die Kontrollgruppe weist einen signifikant höheren BMI, aber zugleich eine höhere Vitamin-D-Konzentration auf als die Corona positive Gruppe (Luo et al., 2020).

Aufgrund des Einflusses von Vitamin D auf Atemwegserkrankungen bzw. der Bedeutung von Cathelicidin für die Lunge, lassen sich womöglich die positiven Effekte in Bezug auf den Bedarf an einer Beatmung bzw. den Schweregrad erklären.

Baktash et al. demonstriert beispielsweise eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer nicht-invasiven Beatmung in der Gruppe der COVID-19 Positiven mit mangelhaftem Vitamin-D-Status (Baktash et al., 2020). Auch die Studie von Radujkovic et al. bestätigt, dass die Patienten mit niedrigeren Vitamin-D-Serumwerten einen höheren Bedarf einer invasiv mechanischen Beatmung haben als die mit höheren Werten (Radujkovic et al., 2020). In der Studie von Ling et al. geht ein ausreichender Vitamin-D-Status mit einem verringerten Risiko einer Intubation einher (Ling et al., 2020).

Zudem kann in einigen der aufgelisteten Studien, unter anderem der von Maghbooli et al., beobachtet werden, dass die Entzündungsparameter mit einem ausreichenden

Vitamin-D-Status niedriger waren, als die bei Personen mit einem Mangel (Maghbooli et al., 2020). Dies ist womöglich ebenfalls Cathelicidin zu verdanken (Gröber & Holick, 2015, S. 102-105).

Eine weitere Risikogruppe stellen ältere Menschen dar (Robert Koch-Institut, 2019). Die Mehrzahl der aufgeführten Studien weisen Probanden mit einem Alter über 50 Jahre auf.

In der Studie von D'Avolio et al. zum Beispiel wird ersichtlich, dass COVID-19 positive Patienten mit einem Alter über 70 Jahre signifikant niedrigere Serumwerte aufwiesen, als COVID-19 negative Patienten und gesunde Probanden aus 2019. Bei Patienten unter 70 Jahren konnte dieser Unterschied nicht beobachtet werden. In der Studie von Kaufman et al. wurde ein umgekehrter Zusammenhang beobachtet. Hier wiesen Personen bis 60 Jahre eine höhere SARS-CoV-2 Positivrate und niedrigere Serumwerte auf als die über 60-Jährigen (D'Avolio et al., 2020).

Generell zählen Ältere als Risikogruppe für COVID-19 und sind aufgrund Ihres schwächeren Immunsystems für schwere Verläufe besonders gefährdet (Robert Koch-Institut, 2020). Ein Vitamin-D-Mangel aufgrund der eingeschränkten kutanen Eigensynthese und der geringen Vitamin D haltigen Nahrungsaufnahme schränkt die Immunabwehr ein und verstärkt womöglich die Anfälligkeit und Schwere einer Erkrankung mit SARS-CoV-2 bei älteren Menschen.

Dies wird durch die Studie von Luo et al. deutlich, in der die ernstesten Corona Fälle ein signifikant höheres Alter aufweisen (Luo et al., 2020). Es ist ratsam, dass besonders ältere Menschen auf einen ausreichenden Vitamin-D-Status achten und regelmäßig Supplemente zuführen, um das Ausmaß einer COVID-19 Erkrankung möglicherweise einzudämmen.

Auch Kinder können wie in der Studie von Yılmaz und Şen von COVID-19 und einem Vitamin-D-Mangel betroffen sein. Das durchschnittliche Alter der COVID-19 positiven Kinder beträgt 101.76 Monate, also ca. 8 Jahre. Mehr als die Hälfte dieser Kinder weisen eine mangelhafte Vitamin-D-Konzentration auf (Yılmaz & Şen, 2020).

Ein Vitamin-D-Mangel unter Kindern lässt sich womöglich durch Ernährung und die Fürsorge von Eltern erklären. Diese wollen Kinder oft vor UV-Strahlen mit Hilfe von beispielsweise Körperbedeckung oder Sonnencreme schützen, was allerdings die

kutane Eigensynthese von Vitamin D behindert (Robert Koch-Institut, 2019). Die Ernährung von Kindern lässt sich aufgrund vermuteter Präferenzen und Abneigungen eher als Vitamin D arm einstufen. Wieso aber die Serumwerte der COVID-19 positiven Kinder niedriger sind als die der gesunden Kontrollgruppe, müsste mit Hilfe weiterer gut angelegter Studien erklärt werden.

Ein höheres Risiko für einen Vitamin-D-Mangel haben unter anderem auch Farbige (Robert Koch-Institut, 2019). Bei einem Mangel und der daraus resultierenden Beeinträchtigung des Immunsystems besteht womöglich eine höhere Anfälligkeit für COVID-19. Dieser Zusammenhang wird in der Querschnittstudie von Kaufman et al. veranschaulicht, indem schwarze nicht-Hispanoamerikaner und Hispanoamerikaner höhere SARS-CoV-2 Positivraten und niedrigere Vitamin-D-Werte aufzeigen als weiße nicht-Hispanoamerikaner (Kaufman et al., 2020). Die Studie von Meltzer et al. demonstriert ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem höheren COVID-19 Risiko und einer nicht-weißen Ethnie (Meltzer et al., 2020). Der Grund hierfür liegt in der höheren Pigmentierung dunkler Haut, eingeschränkter Durchdringung der UV-Strahlen und daraus resultierend niedrigen Vitamin-D-Werten (Robert Koch-Institut, 2019).

Laut Robert Koch-Institut sind auch Männer anfälliger für schwere COVID-19 Krankheitsverläufe (Robert Koch-Institut, 2020). In der Studie von Kaufman et al. zeigen Männer im Vergleich zu Frauen signifikant höhere SARS-CoV-2 Positivraten und durchschnittlich niedrigere Vitamin-D-Werte auf (Kaufman et al., 2020). Die Studie von Luo et al. dokumentiert fünf männliche Todesfälle von insgesamt sechs. Von den Verstorbenen hatten 83% einen Vitamin-D-Mangel (Luo et al., 2020).

Die niedrigeren Serumwerte des männlichen Geschlechts lassen sich nicht eindeutig erklären. Eine Vermutung wäre lediglich eine größere Affinität von Frauen für das Sonnenbaden und eine Vitamin D reichere Nahrungsaufnahme aufgrund eines gesteigerten Gesundheitsbewusstseins. D'Avolios Studie hingegen zeigt, dass zwar Männer den größeren Anteil der COVID-19 positiven Patienten ausmachen, aber COVID-19 positive Frauen niedrigere Serumwerte besitzen. Allerdings weisen wiederum in der Gruppe der gesunden Probanden die Männer niedrigere Vitamin-D-Werte auf als die Frauen (D'Avolio et al., 2020).

Bei Einlieferung ins Krankenhaus liegt bei vielen Patienten eine ausgeprägte Mangelernährung vor. Dies bedeutet auch, dass Patienten mit Mikronährstoffen nicht adäquat versorgt sind. Zusätzlich sorgt die sogenannte Acute-Phase-Reaktion in den ersten Tagen einer Infektion für eine Reduktion des Energieverbrauchs. Für die Genesung bei beispielsweise einer Infektion stellt der Organismus rasch Energie zur Verfügung. Verschiedene Nährstoffe unterstützen die energieverbrauchenden Zellen des Immunsystems (Biesalski, 2019, S. 339).

Ist zudem ein Mangel an bestimmten Nährstoffen vorhanden, wie beispielsweise ein Vitamin-D-Mangel, kann das Immunsystem erheblich gestört werden (Biesalski, 2019, S. 339). Ein gut funktionierendes Immunsystem und damit auch die erfolgreiche Abwehr von Erregern wird von Vitamin D beeinflusst (Gröber & Holick, 2015, S. 91, 102-105). Studien bestätigen, dass unter den Intensivpatienten ca. 82% ein Vitamin-D-Defizit aufweisen. Niedrige Serumwerte unter 20 ng/dl bzw. 30 ng/dl gehen mit einem längeren Aufenthalt in der Intensivstation, einem erhöhten Risiko für eine Sepsis und gesteigerten Mortalität einher (Biesalski, 2019, S. 340). Der durch eine Infektion bedingte Nährstoffmangel könnte die niedrigen Vitamin-D-Serumwerte der COVID-19 positiven Patienten im Vergleich zu den gesunden Patienten erklären. Dies ist womöglich auch eine Erklärung dafür, dass COVID-19 positive Patienten und insbesondere schwere Corona Fälle mit einem Vitamin-D-Mangel auf eine Vitamin-D-Zugabe positiv reagieren. In dem aufgeführten RCT von Castillo et al. wird dieser Zusammenhang ersichtlich.

Der Großteil der Probanden wurden mit Hilfe eines RT-PCR Tests auf COVID-19 getestet. Die einzigen Studien, die nicht genau darstellen, wie die Studienteilnehmer auf COVID-19 getestet wurden, war die von Pereira et al., Luo et al. und Ling et al. In der Studie von Yılmaz und Şen wird außerdem die Diagnose für COVID-19 nur zu 31.6% mit Hilfe des RT-PCR-Tests bestätigt (Yılmaz & Şen, 2020).

Positive PCR Ergebnisse weisen die virale RNA von SARS-CoV-2 im Organismus nach. Allerdings ist dies kein Nachweis für die Infektiosität oder Virulenz des Virus. Erst durch eine Kultivierung mittels Zellkulturen kann geprüft werden, ob der Virus vermehrungsfähig und damit infektiös ist (Santos & Chiesa, 2020).

Es kann also sein, dass ein in einem Organismus vorgefundener SARS-CoV-2 Virus weiteren Zellen nicht schadet und sich nicht reproduziert (Santos & Chiesa, 2020).

Diese Kenntnis ist in Bezug auf die Studien beziehungsweise deren Zuordnung in Gruppen als kritisch zu bewerten. Alle Probanden, deren PCR Test positiv war, wurden der COVID-19 bzw. SARS-CoV-2 positiven Gruppe zugeordnet. Einige dieser wiesen einen Vitamin-D-Mangel auf, während andere über ausreichende Serumwerte verfügten. Dies wird beispielsweise in der Studie von Kaufman et al. oder Baktash et al. ersichtlich. Begründen könnte man die unterschiedlichen Serumwerte mit dem Fehlen einer akuten Infektion durch einen inaktiven SARS-CoV-2 Virus, dem einhergehenden niedrigeren Entzündungswert und Schweregrad. In der Studie von Im et al. und Yılmaz und Şen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Werten und Schweregrad beobachtet werden (Im et al., 2020; Yılmaz & Şen, 2020).

Des Weiteren ist anzumerken, dass die meisten der aufgeführten Studien auf der Nordhalbkugel im Februar oder März begonnen wurden. Vitamin-D-Werte sind in diesen Monaten aufgrund des niedrigen UV-Index und damit fehlenden endogenen Eigensynthese weiterhin niedrig (Gröber & Holick, 2015, S. 22). Es kann allerdings auch Teilnehmer geben, die aufgrund einer zusätzlichen Vitamin-D-Zufuhr adäquate Serumwerte besitzen.

In der in Deutschland durchgeführten Studie von Radujkovic et al. weist die gesamte Kohorte einen durchschnittlichen Vitamin-D-Status von 16.6 ng/ml auf. Dies erklärt allerdings nicht die niedrigeren Serumwerte in der stationären Gruppe mit einem vermutlich höheren Schweregrad im Vergleich zur ambulanten Gruppe (Radujkovic et al., 2020).

Es wäre also sinnvoll Studien zu vergleichen, die den Einfluss von Vitamin D auf COVID-19 zu verschiedenen Jahreszeiten und Personen mit derselben Vitamin-D-Ausgangslage, also mit jeweils einem Mangel oder ausreichenden Serumwerten, untersuchen. Saisonale Einflüsse und damit verzerrte Ergebnisse lassen sich in den Studien aufführen, in denen Serumwerte retrospektiv im selben Zeitraum ein Jahr zuvor erhoben wurden. Denn von Jahr zu Jahr ist die Dauer der Sonneneinstrahlung unterschiedlich (D'Avolio et al., 2020). Interessant wären die Ergebnisse weiterer RCTs, die in Sommermonaten den Einfluss von Vitamin D auf COVID-19 untersuchen würden.

In einigen Studien war der durchschnittliche Vitamin-D-Ausgangswert bereits niedrig (D'Avolio: 25(OH)D der 2020 Kohorte = 22.0 ng/ml; Radujkovic: 25(OH)D gesamter Kohorte = 16.6 ng/ml). Hieraus kann die Frage abgeleitet werden, inwiefern sich die Ausgangslage der Patienten hinsichtlich der Vitamin-D-Versorgung auf den Untersuchungsgegenstand auswirkt.

Das RCT von Castillo et al. führt gar keine durchschnittlichen Vitamin-D-Serumwerte auf, was den Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe schwierig macht (Castillo et al., 2020). Im RCT von Rastogi et al. werden keine Angaben bezüglich eines durchschnittlichen Serumwerts der gesamten Kohorte gemacht. Es können lediglich positive Effekte in der Gruppe mit Supplementierung und daraus resultierenden hohen Serumwerten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit niedrigen Werten beobachtet werden (Rastogi et al., 2020).

Man kann aufgrund des Vitamin-D-Mangels in der Kontrollgruppe ohne zusätzliche Vitamin-D-Zufuhr nur davon ausgehen, dass die Ausgangswerte aller Patienten im Durchschnitt unter einer angemessenen Versorgung lagen. Trotz Randomisierung der Interventionsstudien ist nicht sichergestellt, dass die jeweiligen Gruppen dieselbe Ausgangslage hatten. Dies wiederum senkt die Reliabilität. Ob diese positiven Effekte auch bei ausreichenden Vitamin-D-Ausgangswerten zu beobachten wären, müsste mit Hilfe von RCTs untersucht werden.

7 Fazit

Diese systematische Übersichtsarbeit beschäftigte sich mit dem Einfluss von Vitamin D auf Infektionskrankheiten unter besonderer Berücksichtigung von COVID-19. Obwohl dieser Virus zum Untersuchungszeitpunkt neuartig war, gab es bereits einige Studien, die diesen Einfluss untersuchten. Weitere Studien zu diesem Thema wurden bereits durchgeführt (Szeto et al., 2020) oder befinden sich derzeit in der Entwicklung (Annweiler, Beaudenon et al., 2020).

In den Studien, die den Vitamin-D-Status der Probanden messen ließen, konnten signifikant niedrige Vitamin-D-Serumwerte in der SARS-CoV-2 positiven Gruppe bzw. in der Gruppe mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung beobachtet werden. Die Mehrzahl der Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel wies eine größere Prävalenz für einen hohen Schweregrad auf. Die ausgewählten Interventionsstudien beschreiben signifikant positive Effekte einer Vitamin-D-Supplementierung auf Mortalität und Schweregrad.

Dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und COVID-19 hin, der allerdings aufgrund aufgeführter Argumente in der Diskussion nicht bestätigt werden kann. Störfaktoren und äußere Gegebenheiten beeinflussen den Vitamin-D-Haushalt, wodurch die Wechselwirkung mit COVID-19 unklar bleibt. Die ermittelte Evidenz ist nicht ausreichend um Empfehlungen hinsichtlich einer Vitamin-D-Supplementierung zur Therapie von COVID-19 Patienten zu tätigen. Um die Aussagekraft der beobachteten Zusammenhänge zu bestätigen, müssen weitere RCTs durchgeführt und betrachtet werden.

Generell kann man sagen, dass ein ausreichender Vitamin-D-Status zu einem guten Immunsystem beiträgt, was für die Prävention und Therapie von COVID-19 vermutlich von Vorteil ist. Insbesondere die Risikogruppen, die eine schwere Erkrankung durch SARS-CoV-2 erleiden können, sollten auf adäquate Vitamin-D-Serumwerte achten und gegebenenfalls Vitamin-D-Supplemente zuführen.

Literaturverzeichnis

- Annweiler, C., Beaudenon, M., Gautier, J., Simon, R., Dubée, V., Gonsard, J., Parot-Schinkel, E., & COVIT-TRIAL study group (2020). COvid-19 and high-dose VITamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 21(1), 1031. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04928-5>
- Annweiler, C., Hanotte, B., Grandin de l'Eprevier, C., Sabatier, J. M., Lafaie, L., & Célarier, T. (2020). Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 204, 105771. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105771>
- Baktash, V., Hosack, T., Patel, N., Shah, S., Kandiah, P., Van den Abbeele, K., Mandal, A., & Missouri, C. G. (2020). Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgraduate medical journal*, postgradmedj-2020-138712. Advance online publication.
- Biesalski, H. (2019). *Vitamine, Spurenelemente und Minerale: Indikation, Diagnostik, Therapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (2. Aufl.).
- Castillo, M. E., Costa, L. M. E., Barrios, J. M. V., Díaz, J. F. A., Miranda, J. L., Bouillon, R., & Gomez, J. M. Q. (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". *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 203, 105751.
- Centers for Disease Control and Prevention. (13. Januar 2021). *Weekly Updates by Select Demographic and Geographic Characteristics*. Abgerufen am Januar 2020 von Centers for Disease Control and Prevention: https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid_weekly/index.htm#AgeAndSex
- Cichutek, K. (20. September 2020). *Entwicklung COVID-19-Impfstoffe*. Abgerufen am September 2020 von Paul-Ehrlich-Institut: https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html;jsessionid=3552D5B85985BA23ECE31E14E8E3A767.1_cid506?n=13577266&cms_pos=2
- 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), 1359. <https://doi.org/10.3390/nu12051359>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (1. Juni 2012). *New Reference Values for Vitamin D*. Abgerufen am Dezember 2020 von Deutsche Gesellschaft für

Ernährung e.V.: <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/DGE-Ann-Nutr-Metab-2012-60.pdf>

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (24. November 2020). *Guter Vitamin-D-Status kann vor akuten Atemwegsinfektionen schützen*. Abgerufen am Dezember 2020 von Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: <https://www.dge.de/presse/pm/guter-vitamin-d-status-kann-vor-akuten-atemwegsinfektionen-schuetzen/>

Earthman, C., Beckman, L., Masodkar, K. et al. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes* 36, 387–396 (2012). <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.119>

Feldt, T., Guggemos, W., Heim, K., Lübbert, C., Mikolajewska, A., Niebank, M., . . . Wolf, T. (26. November 2020). *Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19*. Abgerufen am Dezember 2020 von Robert Koch-Institut: [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19 Therapie Diagnose.pdf;jsessionid=62DBC0B76A32A4A30A726897A87B23CE.internet092? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19%20Therapie%20Diagnose.pdf;jsessionid=62DBC0B76A32A4A30A726897A87B23CE.internet092?blob=publicationFile)

Gaßmann, B. (05. April 2002). Ernährung und Immunsystem. *Ernährungs-Umschau*, 4(49).

Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12(4), 988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>

Gröber, U., & Holick, M. (2015). *Vitamin D: Die Heilkraft des Sonnenvitamins*. Stuttgart (3. Aufl.): Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Hernández, J. L., Nan, D., Fernandez-Ayala, M., García-Unzueta, M., Hernández-Hernández, M. A., López-Hoyos, M., Muñoz-Cacho, P., Olmos, J. M., Gutiérrez-Cuadra, M., Ruiz-Cubillán, J. J., Crespo, J., & Martínez-Taboada, V. M. (2020). Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, dgaa733. Advance online publication. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa733>

Herwald, H. (2019). *Infektionskrankheiten: Geschichte, Medizin, Wissenschaft, Wirtschaft, Politik und ihre Wechselwirkung*. Berlin: Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-58519-1>.

Im, J. H., Je, Y. S., Baek, J., Chung, M. H., Kwon, H. Y., & Lee, J. S. (2020). Nutritional status of patients with COVID-19. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 100, 390–393. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018>

Jovic, T. H., Ali, S. R., Ibrahim, N., Jessop, Z. M., Tarassoli, S. P., Dobbs, T. D., Holford, P., Thornton, C. A., & Whitaker, I. S. (2020). Could Vitamins Help in the

Fight Against COVID-19? *Nutrients*, 12(9), 2550.
<https://doi.org/10.3390/nu12092550>

- Kaufman, S. (2016). Antikörper und ihre Antigene. In S. Suerbaum, G. Burchard, S. Kaufmann, & T. Schulz, *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S. 49-61). Berlin: Springer-Verlag (8. Aufl.). DOI 10.1007/978-3-662-48678-8 8.
- Kaufmann, S. (2016). Immunologische Grundbegriffe. In S. Suerbaum, H. Hahn, G. Burchard, S. Kaufmann, T. Schulz, S. Suerbaum, & et al. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S. 37-39). Berlin: Springer-Verlag (8. Aufl.). DOI 10.1007/978-3-662-48678-8 5.
- Keane, K. N., Cruzat, V. F., Calton, E. K., Hart, P. H., Soares, M. J., Newsholme, P., & Yovich, J. L. (2017). Molecular actions of vitamin D in reproductive cell biology. *Reproduction*, 153(1), pp. R29-R42.
- Kokoroko, F. (2020). *The push for a COVID-19 vaccine*. Abgerufen am Oktober 2020 von World Health Organization:
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
- Ling, S., Broad, E., Murphy, R., Pappachan, J., Pardesi-Newton, S., Kong, M., Jude, E. (2020). Vitamin D Treatment Is Associated with Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *SSRN Electronic Journal*. 10.2139/ssrn.3690902.
- Luo, X., Liao, Q., Shen, Y., Li, H., & Cheng, L. (2021). Vitamin D Deficiency Is Inversely Associated with COVID-19 Incidence and Disease Severity in Chinese People. *The Journal of nutrition*, 151(1), 98–103.
<https://doi.org/10.1093/jn/nxaa332>
- Maghbooli, Z., Sahraian, M. A., Ebrahimi, M., Pazoki, M., Kafan, S., Tabriz, H. M., Hadadi, A., Montazeri, M., Nasiri, M., Shirvani, A., & Holick, M. F. (2020). Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PloS one*, 15(9), e0239799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239799>
- Martina Rabenberg, Gert B.M. Mensink. *Journal of Health Monitoring* · 2016 1(2) DOI 10.17886/RKI-GBE-2016-036. Robert Koch-Institut, Berlin
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. (2009): Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. In: *PLoS medicine* 6 (7), e1000097.
- Oxford Centre Evidence-based Medicine. (März 2009). *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009)* . Abgerufen am Dezember 2020 von Centre for Evidence-Based Medicine:
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>

- Pereira, M., Dantas Damascena, A., Galvão Azevedo, L. M., de Almeida Oliveira, T., & da Mota Santana, J. (2020). Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*, 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>
- Radtke, R. (05. Oktober 2020). *Entwicklung der weltweiten Fallzahl des Coronavirus (COVID-19) in 2020*. Abgerufen am Oktober 2020 von Statista: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1094950/umfrage/entwicklung-der-weltweiten-fallzahl-des-coronavirus/>
- Radtke, R. (11. September 2020). *Statistiken und Zahlen zur Corona-Pandemie 2019-2021*. Abgerufen am September 2020 von Statista: <https://de.statista.com/themen/6018/corona/>
- Radujkovic, A., Hippchen, T., Tiwari-Heckler, S., Dreher, S., Boxberger, M., & Merle, U. (2020). Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*, 12(9), 2757. <https://doi.org/10.3390/nu12092757>
- Rastogi, A., Bhansali, A., Khare, N., Suri, V., Yaddanapudi, N., Sachdeva, N., Puri, G. D., & Malhotra, P. (2020). Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate medical journal*, postgradmedj-2020-139065. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065>
- Robert Koch-Institut. (1. Januar 2019). *Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D*. Abgerufen am Dezember 2020 von Robert Koch-Institut: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html
- Robert Koch-Institut. (28. September 2020). *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Coronavirus SARS-CoV-2 / Krankheit COVID-19*. Abgerufen am Oktober 2020 von Robert Koch-Institut: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/gesamt.html>
- Robert Koch-Institut. (02. Oktober 2020). *SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)*. Abgerufen am Oktober 2020 von Robert Koch-Institut: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.htm#doc13776792
- Rudnicka, J. (15. September 2020). *Statistiken zu den Auswirkungen des Coronavirus auf die Wirtschaft*. Abgerufen am September 2020 von Statista: <https://de.statista.com/themen/6058/auswirkungen-des-coronavirus-auf-die-wirtschaft/>
- Santos, S., & Chiesa, M. (17. September 2020). *PCR positives: what do they mean?* Abgerufen am Januar 2021 von Centre of Evidence-Based Medicine: <https://www.cebm.net/covid-19/pcr-positives-what-do-they-mean/>

- Schulz, T. (2016). Infektionsverlauf und Pathogenität. In S. Suerbaum, G. Burchard, S. Kaufmann, & T. Schulz, *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S. 437-445). Berlin: Springer-Verlag (8. Aufl.). DOI 10.1007/978-3-662-48678-8 53.
- Schulz, T. (2016). Viren – die einfachsten aller Lebensformen. In S. Suerbaum, G. Burchard, S. Kaufmann, & T. Schulz, *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S. 425-429). Berlin: Springer-Verlag (8. Aufl.). DOI 10.1007/978-3-662-48678-8 51.
- Schulz, T. (2016). Virusreplikation. In S. Suerbaum, G. Burchard, S. Kaufmann, T. Schulz, S. Suerbaum, & et al. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S. 431-435). Berlin: Springer-Verlag (8. Aufl.). DOI 10.1007/978-3-662-48678-8 52.
- Spittler, A., Mannhart, N., & Roth, E. (2004). Immunologie und Ernährung (Immunonutrition). In H. Biesalski, P. Fürst, H. Kasper, R. Kluthe, W. Pöler, C. Puchstein, & H. Stähelin, *Ernährungsmedizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (3. Aufl.).
- Szeto, B., Zucker, J. E., LaSota, E. D., Rubin, M. R., Walker, M. D., Yin, M. T., & Cohen, A. (2020). Vitamin D Status and COVID-19 Clinical Outcomes in Hospitalized Patients. *Endocrine research*, 1–8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/07435800.2020.1867162>
- Verbraucherzentrale. (29. März 2019). *Besser als Pillen – essen Sie gesund und bunt*. (O. Havlat, Produzent) Abgerufen am Oktober 2020 von Verbraucherzentrale: <https://www.klartext-nahrungsergaenzung.de/wissen/projekt-klartext-nem/besser-als-pillen-essen-sie-gesund-und-bunt-29248>
- Verbraucherzentrale. (09. Juli 2020). *Coronavirus: Was können Nahrungsergänzungsmittel?* Abgerufen am Oktober 2020 von Verbraucherzentrale: <https://www.verbraucherzentrale.de/wissen/lebensmittel/auswaehlen-zubereiten-aufbewahren/coronavirus-was-koennen-nahrungsergaenzungsmittel-45640>
- World Health Organization. (27. Mai 2020). *Clinical management of COVID-19*. Abgerufen am Dezember 2020 von World Health Organization: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
- World Health Organization. (06. Oktober 2020). *What we know about COVID-19 vaccine development*. Abgerufen am Oktober 2020 von World Health Organization: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update37-vaccine-development.pdf?sfvrsn=2581e994_6&download=true
- Yılmaz, K., Şen, V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(12):3595-3601. doi:10.1002/ppul.25106

- Yu, L., Ke, H. J., Che, D., Luo, S. L., Guo, Y., & Wu, J. L. (2020). Effect of Pandemic-Related Confinement on Vitamin D Status Among Children Aged 0-6 Years in Guangzhou, China: A Cross-Sectional Study. *Risk management and healthcare policy*, 13, 2669–2675. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S282495>
- Ziebuhr, J. (2016). Coronaviren. In S. Suerbaum, G. Burchard, S. Kaufmann, T. Schulz, S. Suerbaum, & et al. (Hrsg.), *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie* (S. 479-482). Berlin: Springer-Verlag (8. Aufl.). DOI 10.1007/978-3-662-48678-8 58.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Zuhilfenahme der ausgewiesenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Sämtliche Stellen der Arbeit, die im Wortlaut oder dem Sinn nach anderen gedruckten oder im Internet verfügbaren Werken entnommen sind, habe ich durch genaue Quellenangaben kenntlich gemacht.

Hamburg, 8. Februar 2021

Ort, Datum
