

## **Empfehlung zu Vitamin D im Rahmen der COVID-19 Pandemie**

für Geriater\*Innen und Hausärzt\*Innen

Zürich und Basel, 18.1.2021

### **Prof. Dr. Heike A. Bischoff-Ferrari, DrPH**

Klinikdirektorin, Geriatrie, Universitätsspital Zürich

Chefärztin, Universitäre Klinik für Akutgeriatrie, Stadtspital Waid & Triemli

Lehrstuhl Geriatrie und Altersforschung, Universität Zürich

### **Prof. Dr. med. Reto W. Kressig**

Chief Medical Officer, Mitglied der Geschäftsleitung

Universitäre Altersmedizin FELIX PLATTER

Klinische Professur für Geriatrie, Universität Basel

#### Ausgangslage:

In der aktuellen Pandemie-Situation sind volksgesundheitliche Massnahmen zur Risikoverminderung der COVID-19 Infektion dringend gesucht. Die Hinweise zu Vitamin D als mögliche präventive Massnahme häufen sich und obgleich die in einer idealen Welt geforderte Evidenz einer grossen Studie zu Vitamin D bei COVID-19 erkrankten Patienten aktuell aussteht, sind aus einer volksgesundheitlich Sicht in der aktuellen Krisensituation umsichtige Regeln, gestützt auf eine umfassende Risiko-Benefit Analyse, notwendig um potentiell Menschenleben zu retten. Aus dieser Perspektive betrachtet sprechen aus volksgesundheitlicher Sicht mehr Argumente für eine präventive Gabe von 400 bis 1000 IE Vitamin D am Tag im Rahmen der COVID-19 Pandemie als dagegen.

Dieses Statement basierend auf neusten wissenschaftlichen Daten soll die aktuelle Kontroverse zu Vitamin D in den Medien ergänzen und Geriater\*Innen Hausärzt\*Innen unterstützen diese Aussagen einzuordnen.

#### Was ist die wichtigste Evidenz für eine Empfehlung zur Vitamin D Supplementation in der aktuellen COVID-19 Pandemie Situation?

Das wichtigste Argument für eine volksgesundheitliche Empfehlung zur präventiven Gabe von Vitamin D im Rahmen der aktuellen Pandemie-Situation ist eine aktuelle Meta-Analyse von 42 hochqualitativen klinischen Studien mit total 46'331 Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen im Alter von 0 bis 95 Jahren. Ziel dieser Meta-Analyse war herauszufinden in wie weit eine Vitamin D Gabe das Risiko von akuten Atemwegsinfekten senken kann. Einschränkend bezogen auf die aktuelle Pandemie Situation, ging es hier um akute Atemwegsinfekte jeglicher Art, also nicht speziell um COVID-19 verursachte akute Atemwegsinfekte. Das Resultat dieser Meta-Analyse ist zudem noch nicht angenommen zur

Publikation, aber bereits umfassend in einer Vorpublikation auf dem Internet einsehbar. Siehe Link unten.

Über alle 42 Interventionsstudien dieser Meta-Analyse hinweg, zeigt sich ein bescheidener Effekt mit einer signifikanten 9% Verminderung der akuten Atemwegsinfekte unter Vitamin D (Odds Ratio, OR = 0.91, 95% CI 0.84 to 0.99). Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die Analyse aller Studien möglicherweise den Benefit von Vitamin D unterschätzt, weil eine grosse Heterogenität zwischen den Studien festgestellt wurde. Tatsächlich zeigte das Ergebnis der Studien, welche die heutige Empfehlung von täglich 400 bis 1000 IE Vitamin D untersucht hatten, ein deutlicheres und homogeneres Ergebnis, mit einer Verminderung der akuten Atemwegsinfekte um 30% (OR = 0.70, 95% CI 0.55 to 0.89). Und für 8 Studien in der täglichen Dosierung von 400 – 1000 IE Vitamin D in einer Anwendung bis zu 12 Monaten war das Ergebnis am ausgeprägtesten und homogensten mit einer Verminderung der akuten Atemwegsinfekte um 42% (OR = 0.58, 95% CI 0.45 to 0.75).

Die wöchentlichen oder monatlichen Bolusgaben von Vitamin D waren hingegen nicht wirksam in der Verminderung akuter Atemwegsinfekte, während die tägliche Gabe von Vitamin D das Risiko akuter Atemwegsinfekte unabhängig von der Dosierung um 25% verminderte (OR = 0.75, 95% CI 0.61 to 0.93).

Link Vorpublikation: (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.14.20152728v3>)

Aktuell findet eine Ergänzung dieser neusten Meta-Analyse mit den Daten der DO-HEALTH Studie statt<sup>1</sup>. DO-HEALTH untersuchte die zusätzliche Gabe von 2000 IE Vitamin D am Tag und zeigte eine signifikante 16% Verminderung jeglicher Infekte aufwies, jedoch nur bei den jüngeren Teilnehmern und Teilnehmern im Alter von 70 bis 74 Jahren. In DO-HEALTH hatte der überwiegende Teil der Studienteilnehmer\*Innen zu Beginn der Studie keinen Vitamin D Mangel und alle Studienteilnehmer\*Innen durften die heutige Empfehlung von 800 IE Vitamin D am Tag zusätzlich zur Studienmedikation einnehmen.

Zusammenfassend bezüglich der Einordnung dieser neusten Meta-Analyse, ist deren Ergebnis aus volksgesundheitlicher Sicht in der aktuelle Pandemie-Situation relevant, weil COVID-19 ein akuter viraler Atemwegsinfekt ist. Mit und im schlimmsten Falls ohne Ansprechen auf das COVID-19 Virus, ist eine Reduktion jeglicher akuter Atemwegsinfekte um 30% mit der Einnahme von 400 bis 1000 IU Vitamin D am Tag volksgesundheitlich hoch relevant. Im Rahmen einer Risiko-Benefit Abwägung, käme mit dieser Empfehlung zudem niemand zu Schaden, im Gegenteil, mit dieser Empfehlung könnten minimal andere virale und bakterielle akute Atemwegsinfekte gesenkt werden und vulnerable ältere Menschen mit Vitamin D Mangel hätten den belegten Benefit einer Risikoverminderung von Knochenbrüchen und Stürzen<sup>2-6</sup>. Bezüglich Sicherheit ist Vitamin D in der täglichen Dosierung von 400 bis 1000 IE am Tag bereits in den [präventiven Vitamin D Empfehlungen seitens des BAG](#) verankert, die zur Prävention ohne notwendige vorherige Testung des Blutspiegels zur Anwendung kommen, mit 97% Sicherheit den Vitamin D Mangel korrigieren, und Menschen ohne Vitamin D Mangel nicht gefährden<sup>7</sup>.

### Welche Hinweise gibt es spezifisch zu Vitamin D und COVID-19?

Bezogen auf COVID-19 wurde in den vergangenen Monaten in der überwiegenden Anzahl publizierter **Kohortenstudien** beobachtet, dass Personen mit einem Vitamin D-Mangel ein erhöhtes COVID-19-Risiko und eine erhöhte COVID-19-Mortalität aufweisen<sup>8-12</sup>. Kohortendaten belegen jedoch keine Kausalität und können wesentliche Schwächen aufweisen<sup>13</sup>.

Dazu kommen **Basiswissenschaftlichen Studien**, die zeigen, dass Vitamin D den COVID-19 induzierten Cytokin-Sturm zu unterdrücken scheint<sup>14,15</sup>, als mögliche Erklärung warum in verschiedenen Kohortenstudien ein höherer Vitamin D Blutspiegel mit einem geringeren Schweregrad der COVID-19 Erkrankung korreliert<sup>8-12</sup>. Bekannt ist, dass Vitamin D eine Rolle in der angeborenen und akuten Immunantwort spielt<sup>16</sup>. Entsprechend ist der Vitamin D Rezeptor (Andockstelle) auf vielen Zellen des Immunsystems verankert<sup>16</sup> und vermittelt zum Beispiel die Freisetzung von Entzündungsfaktoren (Cytokine) durch sogenannte Fresszellen, und trägt damit zu einer Hochregulation von antimikrobiellen Substanzen bei, die eine anti-virale Wirkung haben<sup>17,18</sup>. Bezogen auf die Prävention akuter Atemwegsinfekte ist zudem bekannt, dass Virusinfektionen in der Lunge die Aktivierung von Vitamin D in dessen aktiver Form (1,25-Dihydroxyvitamin D) fördern und damit anti-virale Abwehrmechanismen (Cathelicidin) in Gang kommen<sup>17,18</sup>.

**Bezüglich Interventioneller Studien** zur Rolle einer Vitamin D-Therapie bei COVID-19 Patienten sind 2 kleine Pilotstudien publiziert:

- 1) In einer randomisierten Interventionsstudie mit Calcifediol (Vitamin D Metabolit) wurde eine signifikante Verringerung des Bedarfs an Intensivstation-Behandlungen bei 76 Krankenhauspatienten mit einer belegten COVID-19 Lungenentzündung festgestellt. Während in der Kontrollgruppe 50% Intensivstation-pflichtig wurden, waren es in der Calcifediol Gruppe 2%<sup>19</sup>.
- 2) In einer Placebo-kontrollierten Interventionsstudie mit 40 COVID-positiven Menschen mit keinen oder leichten Symptomen und einem belegten Vitamin D Mangel, zeigte sich unter einer hochdosierten Vitamin D Gabe, dass 63% der Teilnehmer in der Interventionsgruppe und nur 21% in der Kontrollgruppe vor Erreichen der 3. Woche COVID-RNA negativ wurden<sup>20</sup>.

Bisher fehlen große klinische Interventions-Studien, die die Rolle von Vitamin D bei COVID-19 erkrankten Menschen belegen. Eine große Studie bei COVID-19 erkrankten Menschen läuft derzeit in Boston (VIVID: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04536298>).

### Stellen die ersten DO-HEALTH Resultate die aktuellen Empfehlungen zu 800 IE Vitamin D am Tag bei Erwachsenen im Alter 60+ in der Prävention von Frakturen in Frage?

DO-HEALTH zeigte keinen Benefit von Vitamin D auf das Risiko nichtvertebraler Frakturen. Wichtig ist jedoch, dass sich die Ergebnisse von DO-HEALTH auf die zusätzliche Einnahme von

2000 IE Vitamin D am Tag (zusätzlich zu der aktuellen Empfehlung von 800 IE am Tag) bei aktiven und gesunden älteren Menschen im Alter 70 und älter, beziehen, die im überwiegenden Teil keinen Vitamin D Mangel hatten und in über 30% der Fälle während der Studie 800 IE am Tag zusätzlich zur Studienmedikation einnahmen. Damit widersprechen die DO-HEALTH Ergebnisse den aktuellen Empfehlungen von 800 IE Vitamin D am Tag für ältere Erwachsene nicht, und stellen auch nicht die belegte Wirkung von 800 IE Vitamin D am Tag in der Prävention von Stürzen & Frakturen bei vulnerablen älteren Menschen mit Vitamin D-Mangel und Osteoporose in Frage<sup>2-6</sup>.

Als wichtige Übereinstimmung bezüglich Vitamin D Empfehlungen für die Knochenbruchprävention, Sturzprävention und der Prävention von akuten Atemwegsinfekten, sollten Bolusgaben von Vitamin D vermieden werden und die tägliche Einnahme von Vitamin D bevorzugt stattfinden<sup>5,6</sup>.

**Zusammenfassend** fehlt bezüglich Vitamin D zum heutigen Zeitpunkt zwar der abschliessende Beweis einer grossen klinischen Studie bei COVID-19 erkrankten Patienten, jedoch sollte in der aktuellen Pandemie-Situation die Evidenz bezogen auf die Senkung jeglicher akuter Atemwegsinfekte um 30% mit der seitens des BAG seit 2012 bestehenden präventiven Empfehlung von 400 bis 1000 IE am Tag (bezogen auf die Knochengesundheit) eine ausreichende volksgesundheitliche Basis darstellen um jetzt zu reagieren. Alternativ werden bis die Studienergebnisse der Boston VIVID Studie vorliegen Monate vergehen, in denen die sichere und günstige und breit verfügbare präventive Massnahme von 400-1000 IE Vitamin D am Tag bereits greifen könnte. Dazu befinden wir uns in der Wintersaison, in der mindestens jeder 2te erwachsene Mensch in der Schweiz einen Vitamin D Mangel hat<sup>21</sup> und die COVID-19 Hochrisiko-Population von vulnerablen älteren Menschen das höchste Risiko für einen Vitamin D Mangel trägt<sup>22</sup>.

## Empfehlung

1) Anhand dieser Risiko-Benefit Abwägung in der aktuellen Pandemie-Situation, empfiehlt dieses Experten-Statement, allen Menschen ab 60 Jahren täglich 800 IE Vitamin D nicht nur bezogen auf die Knochengesundheit, sondern in der aktuellen Pandemie-Situation auch zur Prävention akuter Atemwegsinfekte. Diese Empfehlung bezieht sich prioritär auf die neuste Meta-Analyse mit 42 Studien, welche für die tägliche Dosis von 400 – 1000 IE Vitamin D eine Verminderung akuter Atemwegsinfekte um 30% belegen konnte. Hausärzte sollten Ihre Patienten jedoch darauf hinweisen, dass es bisher keinen Beleg gibt, dass Vitamin D auch vor akuten Atemwegsinfekte durch COVID-19 schützt, dass es jedoch zunehmende wissenschaftliche Hinweise gibt, dass die Behebung eines Vitamin D Mangels das Risiko von schweren Krankheitsverläufen der COVID-19 Atemwegsinfektion vermindern könnte.

Konsistent mit den 2012 publizierten Empfehlung des BAG, bedarf die Supplementation mit 800 IE Vitamin D am Tag keiner vorherigen Testung des Blutspiegels, weil diese Dosierung auch bei Menschen ohne Mangel sicher ist und in 97% der Fälle den Vitamin D Mangel sicher behebt.

2) Die Empfehlung von 800 IE Vitamin D am Tag sollte bei Menschen im Alter 60+ auch nach einer COVID-19 Impfung fortgeführt werden zur Prävention jeglicher akuter Atemwegsinfekte.

Aus Volksgesundheitlicher Sicht einer entsprechenden Benefit-Risiko-Betrachtung erscheint es in der aktuellen und eskalierenden Pandemie-Situation wichtig diese Präventions-Empfehlung zur Senkung des Risikos für akute Atemwegsinfekte schnell umzusetzen.

[Zitat Editorial Lancet 1-2021 zu Vitamin D und COVID-19](#): “Additional evidence could come in just too late. In an ideal world, all health decisions would be made based on overwhelming evidence, but a time of crisis may call for a slightly different set of rules.”

## Literatur:

1. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(18):1855-1868.
2. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Willett WC, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *New England Journal of Medicine*; July 5th 2012. 2012.
3. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692.
4. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Abderhalden L, Dawson-Hughes B, Willett WC. Vitamin D supplementation and musculoskeletal health. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(2):85.
5. Bischoff-Ferrari HA. [Hype about vitamin D substitution: what remains?]. *Der Internist*. 2020;61(11):1196-1203.
6. Bischoff-Ferrari HA. [Vitamin D in geriatric patients]. *Der Internist*. 2020;61(6):535-540.
7. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1121-1132.
8. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(7):1195-1198.
9. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722.
10. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*. 2020;287(17):3693-3702.
11. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 2020;13(10):1373-1380.
12. Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2020.
13. Rubin R. Sorting Out Whether Vitamin D Deficiency Raises COVID-19 Risk. *JAMA*. 2021.
14. Ahmed F. A Network-Based Analysis Reveals the Mechanism Underlying Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Virus in SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol*. 2020;11:590459.
15. Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(10):2141-2158.
16. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res*. 2008;23(7):974-979.
17. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clinical and experimental immunology*. 2009;158(1):20-25.
18. Vargas Buonfiglio LG, Cano M, Pezzulo AA, et al. Effect of vitamin D3 on the antimicrobial activity of human airway surface liquid: preliminary results of a randomised placebo-controlled double-blind trial. *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1):e000211.
19. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;203:105751.
20. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate medical journal*. 2020.
21. Guessous I, Dudler V, Glatz N, et al. Vitamin D levels and associated factors: a population-based study in Switzerland. *Swiss medical weekly*. 2012;142:0.
22. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone*. 2008;42(3):597-602.