

Supplementierung von Vitaminen

Vitamin-D-Gabe ohne signifikanten Effekt auf respiratorische Infekte bei Älteren

Fragestellung: Respiratorische Infekte sind häufig. Impfungen können diese jedoch nur unzureichend verhindern. Eine australische Studie nahm sich der Fragestellung an, ob eine monatliche Supplementierung älterer australischer Erwachsener mit Vitamin D zu einem verminderten Risiko, einer kürzeren Dauer oder geringeren Schwere für und von respiratorischen Infekten führt.

Hintergrund: Infektionen des Respirationstrakts kommen statistisch gesehen in der australischen Allgemeinbevölkerung mindestens einmal jährlich bei jedem Einwohner vor. Gerade in der älteren Bevölkerung ist bei einem schweren Verlauf öfter auch eine Krankenhauseinweisung notwendig. Für die meisten Krankheitsauslöser gibt es jedoch keine suffiziente präventive

Originalie

Pham H, Waterhouse M, Baxter C et al. The effect of vitamin D supplementation on acute respiratory tract infection in older Australian adults: an analysis of data from the D-Health Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(2):69-8

Impfmöglichkeit und selbst etablierte und empfohlene Impfungen zeigen eine variable Effektivität wie zum Beispiel bei Influenza. Als alternative Option scheint sich Vitamin D zur Prävention anzubieten, da eine Reihe von Observationsstudien eine Wirksamkeit zur Unterstützung der Immunfunktion gezeigt haben. Es gibt Berichte, dass 25(OH)D-Spiegel kleiner als 37,5 nmol/l (15 ng/ml) vermutlich mit einem sprunghaften An-

stieg an schwerwiegenden akuten Infekten des Respirationstrakts assoziiert sind. Frühere Auswertungen anderer Arbeitsgruppen konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht zweifelsfrei nachweisen. Auch eine Stratifizierung nach defizienten versus nicht defizienten Studienteilnehmern oder nach dem Verabreichungsregime (täglich versus Bolus) ergab keinen eindeutigen Hinweis auf die Effektivität des Vitamins beim Verhindern oder Lindern von Atemwegserkrankungen

Patienten und Methoden: In den Jahren 2014 und 2015 wurden 21.315 Teilnehmer im Rahmen des D-Health Trials (Australian New Zealand Clinical Trials Registry, AC-TRN12613000743763) [1] rekrutiert und erhielten entweder Vitamin D oder ein Placebo. Die Studie war randomisiert, placebokontrolliert und doppelt verblindet mit zwei parallelen Armen. Nach der 1:1 Randomisierung erhielten die Probanden im Verumarm monatlich einmal 60.000 IE Cholecalciferol oral (Anmerkung: 1 µg Vitamin D = 40 Internationale Einheiten (IE); 1 µg/ml [25(OH)D] = 2,5 nmol/l). Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 60 und 84 Jahren, wobei die anamnestische Angabe beispielsweise von Hyperkalzämie, Hyperparathyreoidismus, Nierensteinen o. ä. oder die regelmäßige Einnahme von Vitamin-D Supplementen > 500 IE zum Ausschluss führte.

Nach Einschluss wurden den Teilnehmern jährlich zwölf Tabletten über maximal fünf Jahre zugeschickt. Die Ausgangs-Vitamin-D-Spiegel wurden nicht gemessen, sondern mittels mathematischem Modeling vorhergesagt. 15.373 Teilnehmer (7.705 Verum und 7.668 Placebo) wurden jährlich mit Fragebögen beobachtet, 2.598 davon (1.318 Verum und 1.280 Placebo) führten ein Symptomtagebuch.

Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert, die Anzahl der Tage mit einer Erkältung, laufender Nase, Grippe oder Halsschmerzen zu dokumentieren und eine zufällig ausgewählte Untergruppe sollte zusätzlich über längere Zeit in den Wintermonaten ein Tagebuch zu 13 vordefinierten Symptomkomplexen führen. Blutproben wurden jährlich aus einer zufälligen Stichprobe von 450 Teilnehmern gesammelt. Die Gruppenanalyse wurde in Abhängigkeit des Geschlechts, dem Alter (jünger oder älter als 70 Jahre), BMI, Raucherstatus oder einer bestehenden Lungenerkrankung durchgeführt. Da die Gruppengröße mit prädiagnostizierten Werten < 40 nmol/l 25(OH)D zu klein gewesen wäre, hatte man sich für einen Cut-off-Wert von < 60 nmol/l 25(OH)D für eine Subgruppenauswertung entschieden.

Ergebnisse: 31 % der Teilnehmer, die Protokolle geführt haben, gaben an, in einer achtwöchigen Dokumentationsperiode im Winter einen Infekt gehabt zu haben. Als Baselinefaktoren, die mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Infektsymptomen assoziiert waren, galten chronische Lungenerkrankungen, Rauchen, ein Alter unter 70 Jahren und ein 25(OH)D-Spiegel kleiner 50–60 nmol/l. Die Zuordnung zur Vitamin-D-Interventionsgruppe führte zu keiner Veränderung der Infekthäufigkeit, weder in der Fragebogengruppe (OR 0,98; 95%-KI 0,93–1,02) noch in der Tagebuchgruppe (OR 0,98; 95%-KI 0,83–1,15). Über die gesamte Winterperiode von 56 Tage ergaben sich nicht signifikante Unterschiede in der Infektrate (0,38 vs. 0,40). Die Vitamin-D-Gruppe hatte jedoch im Schnitt 0,5 Tage weniger Symptome und 0,4 Tage weniger schwere Symptome bezogen auf die 56 Wintertage. Dieser Effekt bezog sich sowohl auf Infekte der oberen sowie der unteren Atemwege. Minimal weniger Antibiotika oder andere Medikamente mussten verschrieben werden. In den Fragebögen zeigte sich ein möglicher positiver Effekt für Männer älter als 70 Jahre in der Vitamin-D-Gruppe. Dieses konnte allerdings in der Tagebuchgruppe nicht bestätigt werden.

Schlussfolgerungen: Eine monatliche Gabe von 60.000 IE Vitamin D führte in der Verumgruppe zu keiner Reduzierung der Inzidenz respiratorischer Infekte, obwohl die Dauer der Symptome leicht reduziert war. Diese Verbesserung im Outcome erscheint den Studienautoren jedoch nicht klinisch signifikant, sodass eine generelle Empfehlung zur Supplementierung für die Allgemeinbevölkerung nicht sinnvoll erscheint.



Die Gabe von 60.000 IE/Monat Vitamin D verringerte die Inzidenz respiratorischer Infekte bei über 60-Jährigen nicht, senkte aber leicht die Dauer der Infektsymptome.

– Kommentar von Prof. Dr. med. Thomas Skurk

Vitamin D ist gut, aber kein Allheilmittel

Vitamin D bekommt aufgrund seiner immunologischen Effekte auch Bedeutung in Bezug auf Infekte der oberen und unteren Atemwege. So sehen eine Reihe von Studien diesen Mikronährstoff positiv im Verlauf einer Covid-19 Erkrankung. Gerade wurde dazu wieder ein Studienprotokoll zum interventionellen Einsatz von Hochdosis-Vitamin D publiziert [2]. Diese Studien basieren dabei auf der bereits länger gehegten Annahme, dass Vitamin D zu einer Verringerung von respiratorischen Infekten führen könnte.

Wie sieht es jedoch mit dem breiten Einsatz von Vitamin D in der Allgemeinbevölkerung aus, um gegebenenfalls schwere Verläufe von respiratorischen Infekten gar nicht erst entstehen zu lassen? Dazu ergibt die Datenlage zum Einsatz von Vitamin D bei Atemwegserkrankungen leider kein einheitliches Bild. Die hier vorgestellte Studie ist eine der ersten großen Interventionsstudien, die respiratorische Effekte, wenn auch tertiär, als Endpunkt angesehen haben. Niemand wird hier große Sprünge erwarten haben, zu komplex ist das immunologische Gefüge und zu vielfältig die Effekte von Vitamin D. So verwundert es im Ergebnis nicht, dass bei der Häufigkeit von unteren und oberen Atemwegsinfekten keine signifikanten Werte gemessen werden konnten. Da nützt aber leider auch die von den Autoren selbst angebrachte Einschränkung nicht, dass die initialen Vitamin-D-Spiegel nicht gemessen, sondern per Modellrechnung prädiagnostiziert, also angenommen wurden. Wie sich nun schon aus anderen Studien ableiten lässt, sind es gerade die Patienten mit mehr oder weniger deutlich reduzierten 25(OH)D-Spiegeln [3], die von einer Supplementierung profitieren könnten, da es hier zu einem sprunghaften Anstieg der Infektrate zu kommen scheint ($< 37,5$ nmol/l, < 15 ng/ml) [4]. Eine Stratifizierung gemäß diesen Ausgangswerten hätte mehr Gewissheit bringen können, bei wem wir mit einer Supplementierung Nutzen hätten sehen können. Nun steht außer Frage, dass wir einen manifesten Vitamin-D-Mangel < 30 nmol/l (12 ng/ml) therapeutisch auszugleichen versuchen, welche Effekte wir damit aber erzielen, bleibt zumindest für die Infektanfälligkeit der Atemwege weiterhin unklar.

Wir lernen aus der diskutierten Studie zumindest, dass eine Supplementierung mit 60.000 IE Colecalciferol einmal monatlich zu einer deutlichen Anhebung der 25(OH)D-Spiegel führt (hier 114,8 zu 77,5 nmol/l) und dass Nebenwirkungen bei dieser Dosis in der Allgemeinbevölkerung, wenn Nierensteinleiden, Hyperparathyreoidismus oder Hyperkalzämie zuvor ausgeschlossen wurden, wohl nicht signifikant häufiger auftreten. Auch die tägliche oder wöchentliche Gabe ist im Übrigen analog zu sehen. Bei aller statistischer Raffinesse wird es des Weiteren auch

immer ein Confounder bleiben, welche Ergänzungsmittel unsere Patienten ohnehin schon einnehmen. In der Studie von Pham et al. waren es 20% der Teilnehmer, die Vitamin-D-Präparate zu sich nahmen. Zwar waren es nach den Angaben im Manuskript weniger als 500 IE pro Tag, diese reichten jedoch vermutlich aus, den eigentlich gefährdeten Bereich für eine Defizienz und damit der Infektanfälligkeit gar nicht zu erreichen.

In Deutschland gelten laut KiGGS-Basiserhebung und DGE 14,6% der Kinder und Jugendlichen (1–17 Jahre) und 56% der Erwachsenen als unterversorgt (< 30 nmol/l oder 12 ng/ml) oder defizient (< 50 nmol/l oder 20 ng/ml*) angesehen werden [5]. Sollten sich in näherer Zukunft keine Daten zu einer erhöhten Nebenwirkungsrate für die Supplementierung von Vitamin D ergeben, bleibt das „Sonnenhormon“ unter den gegebenen Ausschussbedingungen (s.o.) weiterhin eine Empfehlung entsprechend den DGE-Empfehlungen für die allgemeine Aufnahme (800–1.000 IE/d), insbesondere bei Diabetes und Adipositas. Hier sind eventuell deutlich höhere Dosen unter Kontrolle notwendig. Denn auch 0,5% Tage weniger Symptome können gerade in der älteren Bevölkerung eine deutliche Verbesserung bedeuten, zumal Zink und Neuraminidasehemmer „nur“ einen Vorteil von bis zu einem Tag erbracht haben [6, 7].

Literatur

1. Neale RE et al. *Contemp Clin Trials*. 2016;48:83-90
2. Annweiler C et al. *Trials*. 2020;21(1):1031
3. Martineau AR et al. *BMJ* 2017;356:i6583
4. Charan J et al. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3:300-3
5. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html#FAQId11855890 – Wie ist die Vitamin D-Versorgung in Deutschland? Stand 25.1.2019
6. Dobson J et al. *Lancet*. 2015;385:1729-37
7. Rerksuppaphol S et al. *Pediatr Rep*. 2019;11:7954

Prof. Dr. med. Thomas Skurk



Technische Universität München
Else Kröner-Fresenius-Zentrum für
Ernährungsmedizin und
ZIEL Institute for Food & Health
Leitung Core Facility Humanstudien
Gregor-Mendel-Str. 2, 85354 Freising
skurk@tum.de

* Normwertebereiche gemäß IOM = Institute of Medicine