

Diplomarbeit

COVID-19-Erkrankung und Vitamin D

eingereicht von

Etienne Bertsch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

**Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie
Allgemeine Intensivstation**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Karin Amrein, MSc

Dr. med. univ. Dr. scient. med. Alexander Christian Reisinger

Graz, am 07.10.22

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 07.10.22

Etienne Bertsch eh

Danksagungen

Danken möchte ich einerseits meiner Familie, die mich während meines ganzen bisherigen Studiums unterstützt hat. Andererseits bedanke ich mich bei meinen beiden engagierten Betreuern Priv.-Doz.ⁱⁿDr.ⁱⁿ med. univ. Karin Amrein, MSc und Dr. med. univ. Dr. scient. med. Alexander Christian Reisinger, die mich jederzeit berieten.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	2
Danksagungen	3
Inhaltsverzeichnis	4
Glossar und Abkürzungen	6
Tabellenverzeichnis.....	9
Zusammenfassung	10
Abstract.....	12
1 Einleitung.....	13
1.1 Vitamin D.....	14
1.1.1 Definition und Biosynthese	14
1.1.2 Metabolismus.....	14
1.1.3 Serumspiegel und Messung.....	14
1.1.4 Aufnahme	15
1.1.5 Vitamin-D-Mangel	16
1.1.5.1 Prävalenz	16
1.1.5.2 Symptome.....	16
1.1.5.3 Ursachen.....	17
1.1.6 Funktion von Vitamin D im menschlichen Körper	18
1.1.6.1 Wirkung auf das muskuloskeletale System.....	18
1.1.6.2 Vitamin-D-Rezeptor	18
1.1.6.3 Wirkung auf das kardiovaskuläre System.....	18
1.1.6.4 Wirkung auf das angeborene Immunsystem	21
1.1.6.5 Wirkung auf das adaptive Immunsystem	21
1.1.6.6 Wirkung gegen Neoplasien	22
1.1.7 Dosierung von Vitamin D.....	23
1.1.7.1 Prophylaktische Dosierung	23
1.1.7.2 Dosierung bei Kritisch Kranken.....	25
1.1.7.3 Überdosierung/Intoxikation	27
1.2 COVID-19.....	28
1.2.1 Epidemiologie.....	28
1.2.1.1 Einordnung.....	28
1.2.1.2 Ursprung.....	29

1.2.1.3	Übertragung.....	30
1.2.1.4	Inkubationszeit	31
1.2.2	Symptome.....	31
1.2.3	Verlauf und Prognose	32
1.2.4	Diagnostik.....	34
1.2.4.1	Labor	34
1.2.4.2	Bildgebende Verfahren	35
1.2.5	Therapie	36
1.2.5.1	Glukokortikoide	36
1.2.5.2	Antivirale Therapie	36
1.2.5.3	Antikörpertherapie	37
2	Material und Methoden	39
3	Ergebnisse.....	40
3.1	Einfluss von Vitamin D auf Atemwegsinfektionen.....	40
3.2	Einfluss von Vitamin D auf COVID-19-Erkrankung.....	42
3.2.1	Allgemeines.....	42
3.2.2	RCTs.....	43
3.2.3	Metaanalysen.....	54
3.2.4	Mortalität	59
3.2.5	Inzidenz	63
3.2.6	Verkürzung der Erkrankungsdauer.....	65
3.2.7	Häufigkeit der ICU-Aufnahme.....	68
3.2.8	Schwere des Verlaufs	70
3.2.9	Synthese.....	76
4	Diskussion	78
	Literaturverzeichnis.....	82

Glossar und Abkürzungen

25(OH)D: 25-Hydroxy-Vitamin-D-Cholecalciferol

ACE: Angiotensin converting enzyme

ALT: Alanin-Aminotransferase

ARDS: Acute respiratory distress syndrome

AST: Aspartat-Aminotransferase

BMI: Body-Mass-Index

CD4+-T-Zellen: T-Helfer-Zellen

CD8+-T-Zellen: Zytotoxische T-Zellen

CK: Kreatinkinase

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CoV: Coronavirus

COVID-19: Coronavirus disease 19

CRP: C-reaktives Protein

CT: Computertomografie

CVP: Rekonvaleszentes Blutplasma

DGE: Deutsche Gesellschaft für Ernährung

DM: Diabetes mellitus

EFSA: European Food Safety Authority = Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

HWZ: Halbwertszeit

ICU: Intensive Care Unit = Intensivstation

IE: Internationale Einheiten

Ig: Immunglobulin

IL: Interleukin

IOM: Institute of Medicine

IPDMA: Metaanalyse mit individuellen PatientInnen

JCEM: Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

LDH: Laktatdehydrogenase

LPS: Lipopolysaccharide

MS: Multiple Sklerose

NKT-Zellen: natürliche Killer-T-Zellen

NNT: Number needed to treat
PTH: Parathormon
RA: Rheumatoide Arthritis
RAAS-System: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
RdRP: RNA-abhängige RNA-Polymerase
RKI: Robert-Koch-Institut
rSOFA-Score: respiratory SOFA-Score
RT-PCR: Real time polymerase-chain-reaction
RXR: Retinoid-X-Rezeptor
SaO₂/FIO₂-Quotient: Maß für den Sauerstoffbedarf (arterielle Sauerstoffsättigung dividiert durch inspiratorische Sauerstofffraktion)
SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SLE: Systemischer Lupus erythematoses
SOFA-Score: Sequential organ failure assessment score
SpO₂: Sauerstoffsättigung
TNF α : Tumor- nekrose-Faktor α
VDBG: Vitamin-D-bindendes Globulin
VDR: Vitamin-D-Rezeptor
VDRE: Vitamin-D-responsive-Elemente
WHO: Welt-Gesundheits-Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: SARS-CoV-2 mit Spike-Protein	29
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Menge an Vitamin D in verschiedenen Lebensmitteln	15
Tabelle 2: Übliche Dosierungen verschiedener Vitamin-D-Metaboliten.....	23
Tabelle 3: Nebenwirkungsprofil verschiedener Vitamin-D-Dosen.....	24
Tabelle 4: Einteilung der Schweregrade.....	33
Tabelle 5: Bisher verfügbare RCTs zu COVID-19 und Vitamin D	47
Tabelle 6: Bisher verfügbare Metaanalysen zu Vitamin D und COVID-19	55
Tabelle 7: Mortalität in den einzelnen RCTs.....	59
Tabelle 8: COVID-19 Inzidenz in den RCTs.	63
Tabelle 9: Verkürzung der Erkrankungsdauer der einzelnen RCTs.....	66
Tabelle 10: Häufigkeit der ICU-Aufnahmen der einzelnen RCTs.....	68
Tabelle 11: Schwere des Verlaufs der einzelnen RCTs.	72

Zusammenfassung

Einleitung: In einer weltweiten Pandemie, die Krankenhäuser und deren Personal immer wieder an ihre Grenzen bringt, sollten alle vernünftigen Mittel genutzt werden, um einen positiven Effekt auf die Menschen und damit auf das Gesundheitssystem zu erwirken. In dieser Diplomarbeit wird der Zusammenhang zwischen Vitamin D und der Coronavirus disease 19 (COVID-19-Erkrankung) untersucht.

Methoden: Es erfolgte eine Literaturrecherche bis Juli 2022 über die Datenbank PubMed. Das Ziel der Arbeit war es, herauszufinden, ob Vitamin D die Endpunkte Inzidenz, Mortalität, Schwere des Verlaufs, Aufnahme auf die Intensivstation (ICU) und Erkrankungsdauer der COVID-19-Erkrankung verbessern kann. Es wurde nach Metaanalysen und randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) gesucht. Zusätzlich wurden auch Studien zu anderen Atemwegsinfektionen analysiert.

Ergebnisse: Bei der Betrachtung der Atemwegsinfektionen wurde insgesamt deutlich, dass durch die Gabe von Vitamin D seltener Atemwegsinfektionen auftraten. Dieser Effekt zeigte sich besonders bei täglicher oder wöchentlicher Gabe und bei bestehendem schweren Vitamin D Mangel. Betrachtet man den Zusammenhang von Vitamin D und COVID-19, so zeigte mindestens eine Metaanalyse zu jedem Endpunkt einen Zusammenhang. Im Hinblick auf die RCTs für die einzelnen Endpunkte konnte festgestellt werden, dass von zwölf RCTs, die die Mortalität auswerteten, eine Studie einen signifikanten positiven Effekt von Vitamin D beschrieb. Zur Inzidenz lagen zwei RCTs vor, welche beide einen positiven Effekt zeigten.

Bezüglich der Verkürzung der Erkrankungsdauer berichteten drei von acht RCTs über einen vorteilhaften Effekt. Betrachtet man die Häufigkeit der ICU-Aufnahmen, so konnte in einem von acht RCTs eine signifikant reduzierte Häufigkeit der Aufnahmen auf die Intensivstation festgestellt werden. Die Reduktion der Schwere des Verlaufs betreffend konnten drei von sieben RCTs eine signifikante Wirkung beschreiben.

Schlussfolgerungen: Die meisten Metaanalysen zeigten positive Effekte eines suffizienten Vitamin-D-Spiegels. Deshalb sollte im Hinblick auf die hohe Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels und die geringen Kosten, sowie dem verhältnismäßig seltenen Auftreten von Nebenwirkungen eine Vitamin-D-Supplementierung bei Personen mit Vitamin-D-Mangel empfohlen werden. Dennoch fehlen weiterhin große randomisierte Studien, die den

genauen Effekt von Vitamin D auf die COVID-19-Erkrankung zeigen. Hier werden laufende große randomisierte Studien in Zukunft weitere Informationen liefern.

Abstract

Introduction: In a worldwide pandemic, which repeatedly pushes hospitals and their staff to their limits, all reasonable means should be used to reduce the burden on the health care system. In this thesis, the association between vitamin D and coronavirus disease 19 (COVID-19) is investigated.

Methods: A literature search was conducted through July 2022 using the PubMed database. The aim of this thesis was to determine whether vitamin D can improve the endpoints of incidence, mortality, severity of outcome, intensive care unit (ICU) admission, and duration of illness of COVID-19. Meta-analyses and randomized controlled trials (RCTs) were identified. Additionally, studies on other respiratory infections were analyzed.

Results: When considering respiratory infections, it was clear overall that respiratory infections occurred less frequently with vitamin D administration. This effect was particularly evident with daily or weekly doses and in patients with severe vitamin D deficiency. Looking at the association of vitamin D and COVID-19, at least one meta-analysis showed an association for each endpoint. Of the available 12 RCTs that evaluated mortality, one study described a significant beneficial effect of vitamin D. For the endpoint COVID-19 incidence, two RCTs were available, both of which showed a positive effect. Regarding disease duration, three of eight RCTs reported a beneficial effect. Looking at the frequency of ICU admissions, one of eight RCTs reported a significant reduction. For disease severity, three out of seven RCTs described a significant beneficial effect.

Conclusions: Most meta-analyses showed positive effects of a sufficient vitamin D level. Therefore, in view of the high prevalence of vitamin D deficiency and the low cost, as well as the relatively rare occurrence of side effects, vitamin D supplementation should be recommended in individuals with vitamin D deficiency. Nevertheless, large, randomized trials demonstrating a beneficial effect of vitamin D on COVID-19 are not available. Ongoing large, randomized trials will provide additional information in the future.

1 Einleitung

Ein Mangel an Vitamin D, dem „Sonnenhormon“, ist in Österreich, aber auch in anderen Ländern sehr häufig. Gerade in den Wintermonaten ist eine optimale Versorgung der Bevölkerung oft nicht gegeben. In Deutschland sind beispielsweise 45,6% der Kinder und Jugendlichen bis 17 Jahre nicht ausreichend mit Vitamin D versorgt; bei Erwachsenen liegt der Anteil sogar bei 56% (1). Dass Vitamin D sich neben seinen Effekten auf Knochen und Muskel auch positiv auf das Immunsystem auswirkt, ist mittlerweile gut bekannt (2-4).

Die aktuelle Coronavirus 19 (COVID-19) -Pandemie verursacht viele Todesopfer und belastet das Gesundheitswesen außerordentlich. Kliniken gerieten in der Vergangenheit aufgrund der hohen Auslastung immer wieder an ihre Versorgungsgrenzen.

Somit stellt sich die Frage, ob und in welchem Ausmaß sich ein normaler Vitamin-D-Spiegel positiv auf die COVID-19-Erkrankung auswirken kann. Hierbei gilt es verschiedene Parameter, wie Mortalität, Inzidenz, Erkrankungsdauer, Schwere des Verlaufs und Häufigkeit einer Aufnahme auf die Intensivstation (ICU) zu untersuchen. Zu Beginn dieser Arbeit werden die Themen Vitamin D und COVID-19 jeweils einzeln behandelt. Dabei wird das zweifelsohne sehr wichtige Thema rund um die COVID-19-Impfung weggelassen, da dies den Rahmen dieser Diplomarbeit sprengen würde. Die Informationen zum Thema COVID-19-Erkrankung sind ständig im Wandel, weshalb besonders auf die Aktualität der Informationen geachtet wurde und die rezenten Forschungsergebnisse berücksichtigt werden. Im weiteren Verlauf der Arbeit sollen dann Forschungsergebnisse zu Zusammenhängen zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und anderen Atemwegserkrankungen wie Influenza aufgezeigt und eventuell Parallelen oder Rückschlüsse zur COVID-19-Erkrankung gezogen werden. Anschließend werden die bisherigen Forschungsergebnisse zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem neuartigen „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2) dargelegt und interpretiert.

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, das Immunsystem zu stärken und so besser gegen das neuartige Virus und auch andere Atemwegserkrankungen geschützt zu sein. Alle diese Maßnahmen stellen jedoch selbstverständlich keine Alternative zur Impfung dar und sind in der Regel nicht kurzfristig wirksam. Die Supplementierung von Vitamin D und die damit verbundene Korrektur des Spiegels im Blut kann eine sehr rasche, kostengünstige

und leicht zu bewältigende Maßnahme darstellen. Allerdings sind durch jede Intervention grundsätzlich Nebenwirkungen möglich.

1.1 Vitamin D

1.1.1 Definition und Biosynthese

Vitamin D ist ein Steroidhormon und zählt zu den lipophilen Hormonen. Es entsteht ursprünglich aus Cholesterin, welches in der Leber mithilfe der Cholesterin-Dehydrogenase zu 7-Dehydrocholesterin umgewandelt wird. Dieses wird anschließend zur Haut transportiert. Der Transport im Blut erfolgt mittels Vitamin-D-bindendem Globulin (VDBG).

In der Haut wird der B-Ring mittels UV-Strahlen gespalten und es entsteht eine Vorstufe, die spontan zum Cholecalciferol (Vitamin D₃) isomerisiert. Hierbei spielen vor allem die UV_B-Strahlen mit einer Wellenlänge um 300nm eine zentrale Rolle. Danach wird Vitamin D₃ wieder zurück in die Leber transportiert und dort am C²⁵-Atom hydroxyliert. So entsteht das 25-Hydroxy-Cholecalciferol (25(OH)D, Calcifediol). Der letzte Schritt der Biosynthese erfolgt nun in den Nieren, genauer gesagt im Nierentubulus. Durch Parathormon (PTH) wird das Enzym C¹-Hydroxylase aktiviert, welches das 25(OH)D in das nun aktive 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol, auch Calcitriol genannt, umwandelt (5,6).

1.1.2 Metabolismus

Calcitriol besitzt eine Halbwertszeit (HWZ) von ungefähr drei bis fünf Stunden. Vitamin D kann aber auch gespeichert werden, vor allem im Fett- und Muskelgewebe. Die Ausscheidung erfolgt biliär, wobei ein Großteil am enterohepatischen Kreislauf teilnimmt und so wieder in den Körper zurück gelangt (5,7).

1.1.3 Serumspiegel und Messung

Der Vitamin-D-Spiegel im Blut wird meist über das zirkulierende 25(OH)D gemessen, da dieses sich aufgrund seiner Halbwertszeit von ungefähr 15 Tagen besonders gut dafür eignet (2). Meistens wird der Serumspiegel in der Einheit nmol/L oder ng/mL angegeben. Die Umrechnung von nmol/L in ng/mL erfolgt durch Division durch den Faktor 2,5 und vice versa (8,9). Über die empfohlenen Serumwerte gibt es jedoch nur beschränkt Konsens. Beispielsweise empfehlen die deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) und die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) einen Serumwert von

mindestens 50 nmol/L (bzw. 20 ng/mL), wohingegen die amerikanische Gesellschaft für Altersmedizin einen Wert von über 75 nmol/L (30 ng/mL) anrät.

Auch das Institute of Medicine (IOM) rät zu einem Spiegel von mindestens 50 nmol/L. Die Menge an Vitamin D, die regelmäßig eingenommen werden muss, um einen adäquaten Gehalt im Blut zu erreichen, wird in 1.1.7 besprochen (10-13).

1.1.4 Aufnahme

Im Grunde gibt es drei Möglichkeiten, den Vitamin-D-Bedarf zu decken. Die erste Möglichkeit ist die Sonnenexposition. Hier gibt es verschiedene Empfehlungen, da die Zeit der Sonnenexposition auch vom Hauttyp der jeweiligen Person, sowie der Intensität der Bestrahlung abhängt. Das Bundesamt für Strahlenschutz erstellte gemeinsam mit dem UV-Schutz-Bündnis einen Konsens zu Empfehlungen bezüglich der UV-Exposition zur Bildung von körpereigenem Vitamin D. Eine ausreichende Vitamin-D-Synthese ist nach derzeitigen Erkenntnissen gegeben, wenn Gesicht, Hände und Arme unbedeckt und ohne Sonnenschutz zwei- bis dreimal pro Woche der Hälfte der minimalen sonnenbrandwirksamen UV-Dosis ausgesetzt werden, also der Hälfte der Zeit, in der die Person sonst ungeschützt einen Sonnenbrand bekommen würde. Für Menschen mit Hauttyp II beispielsweise bedeutet dies bei hohen sonnenbrandwirksamen UV-Bestrahlungsintensitäten eine Bestrahlungszeit von circa 12 Minuten (14).

Des Weiteren ist es möglich, mit einer gezielten Ernährungsweise den Bedarf auch teilweise über die Ernährung abzudecken. Allerdings ist es schwierig, den Bedarf an Vitamin D ausschließlich über die Nahrung zu decken. In der folgenden Tabelle sind einige Beispiele zum Vitamin-D-Gehalt diverser Lebensmittel angeführt.

Dabei kann eine internationale Einheit (IE) in 0,025 µg Vitamin-D-Gehalt umgerechnet werden (Faktor 40).

Lebensmittel	Menge an Vitamin D [µg pro 100 g]	Menge an Vitamin D [IE pro 100 g]
Lachs	16	640
Makrele	4	160
Hühnereigelb	6,5	260
Hühnerei gesamt	2,9	116
Champignons	1,9	76

Tabelle 1: Menge an Vitamin D in verschiedenen Lebensmitteln, modifiziert nach (10,15)

Generell ist in fettreichem Fisch, Eiern oder Avocado am meisten Vitamin D enthalten. Dennoch müsste täglich eine hohe Menge der jeweiligen Lebensmittel gegessen werden, um mit ausreichend Vitamin D versorgt zu sein (10,15,16). Untersuchungen aus Großbritannien zufolge macht die Eigenproduktion von Vitamin D durch UV_B-Strahlen vor allem im Sommer und im Frühling ca. 80% der ganzen Vitamin-D-Versorgung aus, wohingegen nur 20% durch die Nahrung abgedeckt werden (17). Die Werte können nicht eins zu eins auf Österreich oder Deutschland übertragen werden, liefern aber dennoch eine grobe Orientierung über die Anteile von Nahrung bzw. Sonnenlicht am Vitamin-D-Spiegel.

Die dritte Möglichkeit zur Deckung des Vitamin-D-Bedarfs ist die Supplementierung, das heißt die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln. Die genaue Dosierung für die jeweiligen Personengruppen wird im weiteren Verlauf besprochen (siehe 1.1.7).

1.1.5 Vitamin-D-Mangel

1.1.5.1 Prävalenz

In der europäischen Allgemeinbevölkerung ist ein Vitamin-D-Mangel weit verbreitet: Ungefähr 40% haben einen Mangel ($25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$); 13% sogar einen schweren Mangel ($< 30 \text{ nmol/L}$). Die prozentuellen Angaben beziehen sich dabei auf den Jahresdurchschnitt, das heißt im Winter sind mehr und im Sommer weniger Personen betroffen (18,19). In Nordamerika sind die Zahlen niedriger – Studien zeigten, dass in den USA nur 24% und in Kanada 36,8% der Bevölkerung an einem Vitamin-D-Mangel leiden. Zudem weisen nur 5,9% in den USA und 7,4% in Kanada einen schweren Mangel auf (19,20). Einerseits nehmen in diesen Ländern mehr Menschen regelmäßig Nahrungsergänzungsmittel zu sich, andererseits könnte die geringere Prävalenz zumindest für die USA durch die geografische, im Vergleich zu Europa südlichere Lage begründet sein.

1.1.5.2 Symptome

Die Symptome eines Vitamin-D-Mangels können unterschiedlich sein, meistens bestehen jedoch keine oder nur unspezifische Symptome. Bei schwerem Mangel kann bei Kindern eine Rachitis auftreten, eine Erkrankung, bei der es zu einer Erweichung der Knochen bis hin zu irreversiblen Knochendeformitäten mit Auftreibungen der Wachstumsfugen kommen kann. Ein ähnliches Phänomen gibt es auch bei Erwachsenen, genannt Osteomalazie. Auch hier kommt es zu einer Demineralisierung der Knochen, die zu

Knochenschmerzen, Deformitäten, Abnormalitäten der Zähne und Muskelschmerzen führen kann. Auch eine reduzierte Muskelkraft, ein verminderter Tonus der Muskulatur und eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen ist charakteristisch für einen Vitamin-D-Mangel. Zudem kann Osteoporose durch eine Defizienz an Vitamin D mitverursacht sein. Hierbei kommt es zu einer Reduktion der Knochenmasse, wodurch die Gefahr von Knochenbrüchen steigt (8,21,22).

1.1.5.3 Ursachen

Für einen Vitamin-D-Mangel gibt es verschiedene Ursachen. Zum einen kann die Aufnahme des Vitamins verringert sein. Dies kann beispielsweise durch eine zu geringe Absorption der UV_B-Strahlen durch Bekleidung sowie durch zu geringe Zufuhr mit der Nahrung bedingt sein. Wie bereits in 1.1.4 erwähnt, ist die ausreichende Deckung des Vitamin-D-Bedarfs rein über die Nahrung mit einer ausgewogenen Ernährung aber schwierig. Zu einer geringen Absorption der UV_B-Strahlen kann es durch verschiedene Faktoren kommen. Hierzu zählen eine zu geringe Sonnenexposition, das sofortige Auftragen einer Sonnencreme, das Bedecken der Haut mit Kleidung, Luftverschmutzung und ein hoher Melanin-Gehalt der Haut bei dunklerem Hautkolorit. Letzterer trägt dazu bei, dass die Haut weniger Vitamin D aus dem Sonnenlicht synthetisieren kann. Des Weiteren zählen ältere Menschen zur Risikogruppe, da die Haut im Alter weniger Vitamin D herstellen kann. Auch Säuglinge, die gestillt werden, haben ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-D-Mangel, da die Säuglinge noch vor der Sonne geschützt werden müssen und der Vitamin-D-Gehalt der Muttermilch für eine adäquate Versorgung meist nicht ausreicht, da er direkt vom Vitamin D Spiegel der Mutter abhängt. Menschen, die unter einer Fettresorptionsstörung leiden, die beispielsweise bei Morbus Crohn auftreten kann, sind auch häufig von einem Vitamin-D-Mangel betroffen, da das Vitamin fettlöslich und somit die Aufnahme im Darm nicht gewährleistet ist. Somit können Malabsorption wie auch Maldigestion zu einem Vitamin D Mangel führen. Zu guter Letzt gehören auch adipöse Menschen und ganz besonders Menschen mit einem Magenbypass zur Risikogruppe (8,16).

Auch Organdysfunktionen können zu einem inadäquaten Serumspiegel führen. Beispielsweise kommt es bei einer Leberinsuffizienz oder einer Niereninsuffizienz zu einer unzureichenden Umwandlung in das aktive 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol. Letztendlich kann es sogar trotz eines angemessenen Serumspiegels zu Mangelerscheinungen kommen,

wenn genetisch bedingte Resistenzen seitens der Endorgane gegenüber Vitamin D bestehen (5,8,16).

1.1.6 Funktion von Vitamin D im menschlichen Körper

1.1.6.1 Wirkung auf das muskuloskelettale System

Calcitriol hat Wirkungen an diversen Organen. Im Dünndarm bewirkt das Vitamin eine erhöhte Aufnahme von Kalzium aus dem Darmlumen ins Blut. Dies geschieht nach Bindung an intrazelluläre Rezeptoren, wodurch sich Kalzium-Kanäle der Membran öffnen und das Kalzium einströmt. Im Inneren der Zelle bindet dieses an Calbindin, ein Kalzium-bindendes Protein, welches das Kalzium an die basolaterale Membran befördert. Dort werden dann die Kalzium-Ionen im Austausch gegen Natrium-Ionen ins Blut transportiert (23,24). Durch den Anstieg des Kalziumspiegels im Blut wird die Sekretion von Parathormon (PTH) aus der Nebenschilddrüse unterdrückt. Dies führt letztendlich dazu, dass nun die Aktivität der Osteoklasten abnimmt und die der Osteoblasten zunimmt. So wird die Knochenmatrix aufgebaut und mit Kalzium angereichert. Neben der Erhöhung der Kalzium-Aufnahme im Darm fördert Vitamin D auch die intestinale Absorption von Phosphat-Ionen und die renale Kalzium-Rückresorption aus dem Harn, wodurch die Mineralisierung der Knochen weiter begünstigt wird (23).

1.1.6.2 Vitamin-D-Rezeptor

Vitamin D ist bekannt für seine mineralisierende Funktion im Knochenstoffwechsel. Daneben hat das Vitamin in verschiedenen Regionen des Körpers aber auch noch antiproliferative und immunmodulatorische Wirkungen. Damit Vitamin D seine Wirkung entfalten kann, muss dieses an einem Rezeptor wirken. Dieser Rezeptor wird schlichtweg Vitamin-D-Rezeptor (VDR) genannt und ist in diversen Regionen des Körpers exprimiert (3). Dazu gehören unter anderem Zellen des Immunsystems, wie B-Zellen, T-Zellen und Monozyten, aber auch Zellen verschiedener Organe, wie des Magens, der Niere, des Pankreas, der Leber, des Kolons, der Prostata, des Ovars oder der Plazenta. Auch in verschiedenen hormonbildenden Drüsen, wie den Nebenschilddrüsen oder der Hypophyse ist der VDR vorhanden (25).

1.1.6.3 Wirkung auf das kardiovaskuläre System

Die Wirkung von Calcitriol auf das kardiovaskuläre System ist umstritten.

Herzerkrankungen sind in Beobachtungsstudien häufiger bei Personen mit Vitamin-D-Mangel, allerdings ist diese Korrelation nicht direkt auf einen kausalen Zusammenhang

umzulegen. In randomisiert kontrollierten Studien ließ sich bis jetzt kein eindeutiger Vorteil einer Vitamin D Supplementierung zeigen (26).

In einer Studie von Yan Chun Li et al. wurde beispielsweise der Effekt von Vitamin D auf den Blutdruck von Mäusen untersucht. Dabei war das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) im Fokus, welches den Blutdruck bzw. den Salz-/Wasserhaushalt reguliert. Das Enzym Renin, welches von Granulazellen des juxtaglomerulären Apparats der Niere hergestellt wird, wandelt das von der Leber synthetisierte Angiotensinogen in Angiotensin I um. Das Angiotensin-converting-enzyme (ACE) wandelt dann das Angiotensin I in Angiotensin II um. Letzteres wirkt vasokonstriktorisch und fördert die Aldosteron-Freisetzung aus der Nebennierenrinde. Aldosteron wiederum sorgt für eine Natrium-Retention, wodurch das Blutvolumen steigt. Sowohl durch das Angiotensin II als auch durch Aldosteron kommt es zu einem Anstieg des Blutdrucks. In der von Yan Chun Li et al. durchgeführten Studie wurde gezeigt, dass die Renin-Expression und die Produktion von Angiotensin II bei sogenannten VDR-null-Mäusen erhöht war, was zu Bluthochdruck und erhöhter Flüssigkeitsaufnahme führte (23,27). Dies sind Mäuse, deren Vitamin-D-Rezeptor durch das gezielte Entfernen eines DNA-Fragments, welches für den zweiten Zink-Finger der DNA-binding domain des Vitamin-D-Rezeptors codiert, wirkungslos wurde. Außerdem wurde dabei sichergestellt, dass die anderen Mechanismen zur Regulation des Volumenhaushalts, welche dann zur Renin-Ausschüttung führen, bei den VDR-null-Mäusen noch funktionsfähig sind. Eine Gruppe an Wildtyp-Mäusen, bei denen der Vitamin-D-Rezeptor normal funktioniert, diente hierbei als Kontrollgruppe. Zudem wurde in einem weiteren Experiment bei den Wildtyp-Mäusen die Vitamin-D-Synthese blockiert, was ebenfalls zu einer erhöhten Renin Expression führte. Die anschließende Gabe von Calcitriol führte wieder zu einem Abfall der Renin-Konzentration. Da der Vitamin-D-Mangel bei den VDR-null-Mäusen auch zu einem erhöhten PTH-Spiegel und einer Hypokalzämie führte, galt es diese Faktoren im Hinblick auf die Renin-Expression zu untersuchen. Dabei wurden erwachsene VDR-Null-Mäuse fünf Wochen einer bestimmten Diät ausgesetzt, die in einem zwar noch erhöhten PTH, jedoch physiologischen Elektrolyt-Werten inklusive Normokalzämie resultierte. Allerdings waren die Konzentration von Renin-messengerRNA (mRNA) und Angiotensin II im Blut, sowie die Flüssigkeitsaufnahme- und Ausscheidung immer noch signifikant erhöht. Somit kann gesagt werden, dass Vitamin D definitiv einen Einfluss auf das RAAS-System von Mäusen hat (3,27,28).

Eine Mendelsche Randomisierungsstudie von rund 9.000 Personen zeigte, dass ein hoher Serumwert an Vitamin D mit einem hohen Serumspiegel an Adiponektin möglicherweise in kausalem Zusammenhang steht. Adiponektin gilt als Schutzfaktor vor kardiovaskulären Erkrankungen (26,29).

Im Gegensatz dazu gibt es aber auch Evidenz, die keinen kausalen Zusammenhang zwischen Vitamin D und kardiovaskulären Risikofaktoren herstellen kann. Beispielsweise zeigten mehrere Mendelsche Randomisierungsstudien keinen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Serumspiegel, Übergewicht und der Konzentration von C-reaktivem Protein (CRP) (26). Auch in Bezug auf Bluthochdruck wurde in einer Studie mit Mendelscher Randomisierung kein kausaler Zusammenhang mit dem Vitamin-D-Spiegel entdeckt (26,30). Auch eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit 200 Teilnehmenden zeigte keinen signifikanten Nutzen von Vitamin D Substitution für PatientInnen mit Bluthochdruck (26,31).

Eine Metaanalyse von RCTs, welche insgesamt 43.407 TeilnehmerInnen berücksichtigte, konnte keinen signifikanten Effekt von Vitamin D Supplementierung auf Parameter des Glucose-Haushalts, wie Insulinresistenz -und Sekretion, sowie den HbA1c-Spiegel ausmachen (26,32).

Die VINDICATE-Studie bringt gemischte Ergebnisse. Bei dieser Studie wurde bei 229 PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz und einem Vitamin-D-Serumspiegel von <50 nmol/L versucht herauszufinden, ob eine tägliche Dosis von 4.000 IU Vitamin D über ein Jahr einen Einfluss auf die 6-Minuten-Gehstrecke und auf die Struktur und Funktion des linken Ventrikels hat. Die Ergebnisse zeigten keine Wirkung auf die 6-Minuten-Gehstrecke (primärer Endpunkt), jedoch konnte eine um ca. 6% bessere linksventrikuläre Auswurfleistung, sowie eine Verbesserung des linksventrikulären end-diastolischen und end-systolischen Durchmessers als sekundäre Endpunkte festgestellt werden (26,33).

Die VITAL-Studie, welche im November 2018 veröffentlicht wurde, randomisierte ca. 25.000 Teilnehmende über 50 Jahren, um den Effekt von Vitamin D und Omega-3-Fettsäuren auf kardiovaskulären Erkrankungen zu untersuchen. Dabei wurde ebenfalls keine signifikante Reduktion der Inzidenz, sowie auf die Gesamtsterblichkeit festgestellt (34).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studienergebnisse heterogen sind und sich kein eindeutiges Ergebnis ausmachen lässt. Bei vielen großen RCTs bestand außerdem die Problematik, dass der Serum-Vitamin-D-Wert vor und nach der Intervention nicht

angegeben wurde. Auch waren die Dosierung und die Dosierungsintervalle einiger RCTs unterschiedlich, was die Interpretation der Ergebnisse deutlich erschwert (26,35).

1.1.6.4 Wirkung auf das angeborene Immunsystem

Die Effekte von Vitamin D auf das angeborene Immunsystem beziehen sich vor allem auf die Makrophagen. Diese erkennen durch Toll-like-Rezeptoren sogenannte Lipopolysaccharide (LPS), welche sich in der Zellwand von Bakterien befinden. Wenn diese Rezeptoren aktiviert werden, kommt es zu einer Ausschüttung von Cathelicidin und Beta Defensin, welche beide eine bakterizide Wirkung haben (4,36).

Die Effekte von Calcitriol auf die jeweiligen Gewebe werden generell durch die Bindung an den VDR vermittelt. Die Einheit aus Calcitriol und dem VDR dimerisiert anschließend mit dem Retinoid X Rezeptor (RXR) und der heterodimere Komplex bewegt sich in den Zellkern und geht dort eine Verbindung mit sogenannten „Vitamin D responsiven Elementen“ (VDRE) in den Promotorregionen der Vitamin D responsiven Gene ein. Somit kommt es zur Genexpression von Genen der aktivierten Region (4).

Sobald die körpereigenen Toll-like-Rezeptoren die LPS der Bakterienzellwand erkennen, führt dies zu einer erhöhten Expression von 1- α -Hydroxylase und des VDR. Dies induziert dann im weiteren Verlauf die Bindung der oben genannten Heterodimere an die VDRE verschiedener Gene von Abwehrproteinen (4).

Vitamin D wirkt auch auf Monozyten, indem es die Produktion von inflammatorischen Zytokinen, wie beispielsweise Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-12 und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α), hemmt. Des Weiteren hemmt Vitamin D die Differenzierung und Reifung von dendritischen Zellen, wodurch eine unreife Vorläuferzelle bestehen bleibt. Dies ist vor allem in Bezug auf das Thema der Autoimmunität wichtig, da die Antigenpräsentation einer reifen dendritischen Zelle gegenüber einer T-Zelle die Immunantwort gegen das Antigen fördert. Die Antigenpräsentation einer unreifen dendritischen Zelle erleichtert die Toleranz. Unter normalen Bedingungen wird die Präsentation der eigenen Antigene von unreifen dendritischen Zellen durchgeführt, sodass die Toleranz gegenüber körpereigenen Antigenen gewährt ist (4).

1.1.6.5 Wirkung auf das adaptive Immunsystem

Antigen-präsentierende Zellen, welche die Schnittstelle zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem darstellen, sind wahrscheinlich der wichtigste Angriffspunkt

von Vitamin D in Bezug auf das Immunsystem. Nichtsdestotrotz hat Vitamin D auch Auswirkungen auf B-Zellen und T-Zellen (37).

Mehrere Studien zeigten, dass die In-vitro-Proliferation von T-Helfer-Zellen (CD4+-T-Zellen) der Maus durch Calcitriol entweder gehemmt oder nicht beeinflusst wird.

Die IL-2-Produktion der T-Helfer-Zellen wird durch die Verabreichung von Vitamin D nicht nur bei Mäusen, sondern auch beim Menschen gehemmt (37).

Die Datenlage zur Wirkung von Calcitriol auf Zytotoxische T-Zellen (CD8+ T-Zellen) ist uneinheitlich, weshalb keine endgültige Aussage in diesem Zusammenhang getroffen werden kann. Die IL-2-Produktion der CD8+ T-Zellen wird jedoch durch die Inkubation mit Calcitriol, wie bei den CD4+-T-Zellen, verringert (37).

Ein Defizit an natürlichen Killer T-Zellen (NKT-Zellen) ist mit einem erhöhten Auftreten von Autoimmunkrankheiten assoziiert. Untersuchungen an VDR-knock-out Mäusen offenbaren, dass die Proliferation und die Zellzahl von invarianten NKT-Zellen reduziert ist, was darauf hinweist, dass diese Probleme bei der Differenzierung haben (37).

B-Zellen, die mit Calcitriol inkubiert wurden, zeigten eine deutlich verringerte Proliferationsrate, sowie eine geringere Reifung zu Plasmazellen.

Auch die Synthese diverser Immunglobuline wurde durch Vitamin D gehemmt (37).

1.1.6.6 Wirkung gegen Neoplasien

Calcitriol beeinflusst diverse Signalwege, die das Wachstum bestimmter Krebsarten regulieren. Beispielsweise hemmt Calcitriol den WNT- β -Catentin-Signalweg, der das Wachstum von Kolonkarzinomen fördert. Außerdem wird die lokale Östrogensynthese, welche dem Fortschreiten von postmenopausalem Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebs förderlich ist, gehemmt. Auch werden bestimmte Signalwege mit dem Androgenrezeptor beeinflusst, sodass das Wachstum von Prostatakrebs gehemmt wird (38).

In epidemiologischen Assoziationsstudien wurde festgestellt, dass die Krebs-Sterblichkeit in Gebieten mit höherer Sonneneinstrahlung geringer war als in Gebieten geringerer Sonneneinstrahlung (19,39).

In Metaanalysen aus dem Jahr 2014 wurden zwar keine Hinweise auf eine reduzierte Inzidenz von Krebserkrankungen in Zusammenhang mit der Gabe von Vitamin D gefunden, jedoch aber Hinweise auf eine reduzierte Sterblichkeit. Allerdings wurde auf die Notwendigkeit weiterer Studien hingewiesen (19,39,40). Die VITAL-Studie, welche 2018 veröffentlicht wurde, randomisierte ca. 25.000 Teilnehmende über 50 Jahren. Dabei wurde ebenfalls keine signifikante Reduktion der Inzidenz von Krebserkrankungen festgestellt. Es

konnte jedoch in Subgruppenanalysen eine verringerte Inzidenz von neoplastischen Erkrankungen bei normalgewichtigen Personen gezeigt werden. Von 7.843 Teilnehmenden mit einem Body-Mass-Index (BMI) unter 25 entwickelten in der Vitamin-D-Gruppe 206 Personen eine invasive Krebserkrankung, während in der Placebogruppe 278 Personen eine derartige Erkrankung entwickelten. Da die Studie nicht auf diesen Vergleich ausgelegt war, wurde festgehalten, dass diese Ergebnisse lediglich als Grundlage für neue Hypothesen dienen sollten. Die Aussagekraft dieser Studie ist allerdings eingeschränkt, da die TeilnehmerInnen einerseits nicht zwingend unter einem Vitamin-D-Mangel litten und andererseits die ProbandInnen der Placebogruppe die Erlaubnis hatten, bis zu 800 IU an Vitamin D täglich einzunehmen (19,34).

1.1.7 Dosierung von Vitamin D

1.1.7.1 Prophylaktische Dosierung

Um einen optimalen Vitamin-D-Status aufrechtzuerhalten, ist häufig eine Vitamin-D-Supplementierung erforderlich, da alleinige Sonnenlichtexposition und Nahrungsaufnahme bei vielen Menschen unzureichend für die Deckung des Vitamin-D-Bedarfs sind (19). Zunächst gilt es zu klären, welche verschiedenen Vitamin-D-Präparate existieren und wie diese dosiert werden. Die nachfolgende Tabelle gibt eine grobe Übersicht (41).

Substanz	Übliche Dosierung pro Tag
Cholecalciferol (Vitamin D ₃)	400 bis 4000 IU, maximal 10.000 IU
Ergocalciferol (Vitamin D ₂)	400 bis 4000 IU, maximal 10.000 IU
Calcitriol (1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol)	Nur für spezielle Gruppen sinnvoll/nötig, 0,25 bis 1 µg

Tabelle 2: Übliche Dosierungen verschiedener Vitamin-D-Metaboliten in Anlehnung an Prietl et al. (41)

Derzeit gibt es keinen einheitlichen internationalen Konsens über den optimalen Wert für eine Vitamin-D-Supplementierung. Die Empfehlungen sind in vielen Ländern unterschiedlich und reichen von 400 bis 4.000 IU täglich. Das IOM empfiehlt 400-800 IU Vitamin D₃ pro Tag für die Allgemeinbevölkerung. Die Endocrine Society schlägt eine höhere Dosis von 1.500-2.000 IU/Tag für Risikogruppen vor. Auch die EFSA hat ihren Grenzwert für die maximale tägliche Gesamtaufnahme auf 4.000 IU für Erwachsene und 2.000 IU für Kinder bis zehn Jahre erhöht. Generell kann gesagt werden, dass 25 µg Vitamin D₃ (1.000 IU) den 25(OH)D-Serumspiegel um ungefähr 15-25 nmol/L bzw. 6 bis 10 ng/mL erhöht, wenn diese Dosis über mehrere Wochen eingenommen wird (19,42,43).

Aktuelle enterale Ernährungslösungen bei Kritisch Kranken enthalten natives Vitamin D (Ergocalciferol oder Cholecalciferol) mit einer Halbwertszeit von ca. zwei bis drei Wochen. Die Dosierung beträgt aber selten mehr als 400 IU. Parenterale Ernährungszusätze, wie zum Beispiel Vitalipid® enthalten in der Regel nur ungefähr 200 IU natives Vitamin D. Nativ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Vitamin im Körper durch die 1- α -Hydroxylase der Niere zu Calcitriol metabolisiert wird. Synthetisch hergestellte Prohormone, wie Alfacalcidol umgehen beispielsweise dieses Enzym, sind aber teurer und haben eine wesentlich engere therapeutische Breite (42,44,45). Bezüglich einer Obergrenze der Vitamin-D-Gabe gibt es verschiedene Empfehlungen. Diese werden meist hinsichtlich des Auftretens einer Hyperkalzämie festgelegt. Einerseits legt die Endocrine Society die obere Grenze der täglichen Dosis auf 10.000 IU fest, zum anderen empfehlen sowohl IOM als auch die EFSA einen Höchstwert von 4.000 IU/Tag (100 μ g), da sie einen Sicherheitsfaktor von 2,5 einberechnen (19,46).

Eine Studie von Vieth et al. (47) verglich die Dosierung von 1.000 IU pro Tag mit 4.000 IU pro Tag und stellte keinerlei Nebenwirkungen in Hinblick auf den Kalziumspiegel im Blut fest. In einer weiteren Studie von Billington et al. (48), in der 373 Personen mit einer Vitamin-D-Defizienz untersucht wurden, verabreichte man über einen Zeitraum von 36 Monaten täglich 400 IU, 4.000 IU oder 10.000 IU an Vitamin D. Zusätzlich wurde Kalzium verabreicht, falls der jeweilige Proband bzw. die Probandin weniger als 1.200 mg pro Tag mit der Nahrung zuführte. In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Studie dargestellt.

Verabreichte Dosis	Anteil der ProbandInnen mit Gesamtserumkalzium > 2,55 mmol/L in %	Anteil der ProbandInnen mit Harnausscheidung > 7,5 mmol pro Tag in %
400	0	17
4.000	3	22
10.000	9	31

Tabelle 3: Nebenwirkungsprofil verschiedener Vitamin-D-Dosen, in Anlehnung an Billington et al. (48)

In einer über mehrere Jahre geführten Untersuchung, bei der man 1.250 µg (50.000 I.E.) alle zwei Wochen verabreichte, was ca. 90 µg (3600 IE) täglich entspricht, wurde keine Hyperkalzämie oder andere Anzeichen einer Überdosierung entdeckt (19).

Personen mit bestimmten Mutationen im CYP24A1-Gen sind allerdings stark gefährdet, eine Hyperkalzämie zu entwickeln, da dieses Gen für das Enzym 24-Hydroxylase codiert, welches für den Abbau von Calcitriol und 25(OH)D verantwortlich ist. Durch das Akkumulieren dieser Substanzen kann es in weiterer Folge zur Nephrokalzinose und zur Entstehung von Nierensteinen kommen (49).

Bezüglich einer prophylaktischen Empfehlung kann zusammenfassend gesagt werden, dass in den meisten Fällen eine Dosierung von bis zu 50 µg (2.000 IU) sicher erscheint. Des Weiteren gilt 20 µg (800 IU) als niedrigste Dosis, die mit einem nachhaltigen Nutzen für die Knochen verbunden ist. Aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, eine tägliche Dosis von 20-50 µg (800-2.000 IU) zu empfehlen (19).

1.1.7.2 Dosierung bei Kritisch Kranken

Da es momentan keine einheitliche Richtlinie für die Dosierung von Vitamin D bei Kritisch Kranken gibt, sind die ideale Dosis und die Dosierungsintervalle bisher unklar. Weil bei dieser besonders vulnerablen Gruppe häufig bereits vor der schweren Erkrankung ein Vitamin D Mangel besteht, Komorbiditäten vorliegen und auch der Gastrointestinaltrakt oft nicht optimal funktioniert, erscheint eine höhere Dosis als bei gesunden Personen sowie eine Bolusdosis zu Beginn gerechtfertigt (19,42).

Eine Pilotstudie an 25 Kritisch Kranken in Graz zeigte ein rasches und gutes Ansprechen auf eine Bolusgabe von 540.000 IU Vitamin D3 (entspricht drei Fläschchen Oleovit®) im Vergleich zu Placebo (50).

In der größeren Folgestudie (n=480), der randomisierten VITdAL-ICU-Studie, wurde eine Bolusdosis von 540.000 IU Vitamin D3 verabreicht, gefolgt von monatlich 90.000 IU, was umgerechnet täglich ungefähr 3.000 IU entspricht. Es wurde ein Trend zu einer niedrigeren Krankenhausmortalität (28,3% vs. 35,3%) und 6-Monats-Mortalität (35% vs. 42,9%) in der Interventionsgruppe verzeichnet, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Es zeigte sich ein Benefit der Substitution für die Krankenhaus-Mortalität in der Subgruppe der PatientInnen mit schwerem Vitamin D Mangel (definiert als Serumspiegel ≤ 12 ng/mL). Hier starben in der Interventionsgruppe 28 von 98 (28,6%) Personen und in der Kontrollgruppe 47 von 102 Personen (46,1%). Wichtig ist zu erwähnen, dass nur bei einem

Prozent der insgesamt 475 PatientInnen eine leichte, asymptomatische Hyperkalzämie auftrat (19,42,51).

Da bei Kritisch Kranken PatientInnen häufig Einschränkungen der Nieren- und/oder Leberfunktion vorliegen können, sollte kritisch hinterfragt werden, ob Vitamin D₃, wie beispielsweise Cholecalciferol oder das bereits aktivierte Calcitriol gegeben werden sollte. Auch die verschiedenen Halbwertszeiten der jeweiligen Medikamente sind zu berücksichtigen. Aus diesen Gründen könnte auch eine kombinierte Gabe von nativem und aktivem Vitamin D in Erwägung gezogen werden (42).

Bezüglich des Dosierungsintervalls wurden in einer Metaanalyse mit individuellen PatientInnendaten (IPDMA) von Martineau et al. aus vorgehend publizierten randomisiert kontrollierten Studien 11.321 PatientInnen auf den Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Supplementierung und dem Auftreten von Atemwegsinfektionen untersucht. Es zeigte sich, dass Vitamin D gegen Atemwegsinfektionen schützt, aber nur bei denjenigen PatientInnen, die das Präparat täglich oder wöchentlich einnahmen, nicht bei denen, die Bolusdosen erhielten (52), und besonders bei PatientInnen mit schwerem Vitamin D - Mangel.

Aktuell läuft noch die internationale, multizentrische, doppelblinde VITDALIZE Studie zur Vitamin D Gabe bei ICU-PatientInnen mit einer hoch-dosierten initialen Bolusgabe gefolgt von täglichen Vitamin-D-Verabreichungen. In dieser Studie werden 2.400 PatientInnen mit einem Vitamin-D-Serumspiegel unter 12 ng/mL bzw. 30 nmol/L in eine Interventionsgruppe und eine Placebogruppe randomisiert. Erstere erhält eine initiale Bolusdosis von 540.000 IU an Cholecalciferol gefolgt von 4.000 IU täglich über 90 Tage hinweg (53).

Die VIOLET-Studie wurde 2019 im NEJM publiziert und ist das bisher größte RCT zum Thema Vitamin D bei Kritisch Kranken. Es wurde untersucht, ob die einmalige Gabe von 540.000 IU Cholecalciferol einen Effekt auf die 90-Tages-Mortalität hat. Die Studie wurde allerdings vor Erreichen der geplanten 3000 PatientInnen nach einer Interimsanalyse wegen „Futility“ nach Einschluss von 1.360 ICU-PatientInnen abgebrochen. Davon wurden jedoch nur 1078 ausgewertet, da diese das Einschlusskriterium mit einem Vitamin-D-Spiegel unter 20 ng/mL bzw. 50 nmol/L erfüllten. Es wurde also nur etwa ein Drittel der ursprünglich geplanten Fallzahl eingeschlossen. In der Interventionsgruppe waren nach 90

Tagen 125 von 531 Personen (23,5%) verstorben während in der Kontrollgruppe 109 von 528 Personen (20,6%) betroffen waren. Somit zeigte sich bezüglich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied. Die sekundären Endpunkte 28-Tages-Mortalität, 90-Tages-Krankenhaussterblichkeitsrate, die Aufenthaltsdauer in der Klinik/Gesundheitseinrichtung, die beatmungsfreien Tage und die Veränderung eines Gesundheits-Scores zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Problematisch an der VIOLET Studie ist vor allem die einmalige Bolusdosis von 540.000 IU Cholecalciferol (54), da die Bolusgabe in der IPDMA von Martineau et al. im Gegensatz zur täglichen oder wöchentlichen Gabe keinen Effekt zeigte, sie wird daher mittlerweile als obsolet gesehen (52).

1.1.7.3 Überdosierung/Intoxikation

Eine Überdosierung von Vitamin D kommt selten vor und ist gekennzeichnet durch gastrointestinale Symptome, wie Verstopfung, Erbrechen oder Appetitlosigkeit, aber auch Knochenschmerzen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Muskel- und Gelenkschmerz, häufiges nächtliches Wasserlassen und ein erhöhtes Durstgefühl. Weitere Konsequenzen einer zu hohen Dosis Vitamin-D-Dosis sind Dehydration, Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, sowie eine Hyperphosphatämie. Langfristig kann eine Nephrokalzinose auftreten bzw. Nierensteine entstehen (55,56).

Die häufigste Ursache für eine Toxizität ist die längere Einnahme von deutlich überhöhten Dosen. Dies kann durch Herstellungsfehler, Überdosierungen durch PatientInnen oder durch den verordneten Arzt bzw. die verordnete Ärztin verursacht sein. Hierbei gibt es keine einheitliche Grenze, jedoch kann bei ca. 10.000 IU/Tag eine Schwelle für bedenkliche Dosen gesetzt werden. Zusätzlich ist der 25(OH)D-Spiegel zu beachten, dieser sollte einen Wert von 200 ng/mL nicht überschreiten. Es gibt darüber hinaus weitere Ursachen, die allerdings weitaus seltener auftreten. Personen mit einer Mutation im CYP24A1-Gen können 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol nicht verstoffwechseln, weshalb sich dieses im Körper anreichert und hyperkalzämie Krisen auslösen kann. Andere Faktoren, wie eine hohe bzw. exzessive Kalziumaufnahme können eine Rolle spielen, da sie das Risiko für eine Hyperkalzämie erhöhen. Darüber hinaus kann auch eine überhöhte Eigenproduktion von Vitamin D für einen zu hohen Serumspiegel sorgen, beispielsweise, wenn granulomatöse Erkrankungen, wie Sarkoidose oder neoplastische Erkrankungen vorliegen. Hierbei wird dann eher von einem Vitamin-D-Hypersensitivitätssyndrom

gesprochen. Des Weiteren kann beispielsweise bei einem raschen Verlust von Körperfett eine hohe Menge an gespeichertem Vitamin D freigesetzt werden und so zu einem raschen Anstieg des Serumspiegels führen (19,42,46,55,56).

In der VITdAL-ICU-Studie von Amrein et al. wurden weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede bei den Kalzium-, Phosphat- und Nierenparametern festgestellt. Die höchsten Vitamin-D-Spiegel in der Behandlungsgruppe lagen an Tag sieben mit 107 ng/mL und nach sechs Monaten mit 106 ng/mL deutlich unter den oben genannten Grenzwerten. Auch Erkenntnisse aus anderen klinischen Studien zeigen, dass eine längere Einnahme von 250 µg (10.000 IU) Vitamin D3 pro Tag bei den meisten Menschen zu keiner Überdosierung führt (42,51,57), aber sich nicht selten eine Erhöhung der Calciumausscheidung im Harn einstellt (48).

1.2 COVID-19

1.2.1 Epidemiologie

1.2.1.1 Einordnung

Coronaviren (CoV) sind RNA-Viren und werden seit über 50 Jahren als Erreger von leichten und mittelschweren Atemwegsinfektionen beschrieben. Diese Virusgruppe wurde von vielen verschiedenen Tieren isoliert, jedoch gelten Fledermäuse als das wichtigste natürliche Reservoir für Coronaviren. Humane Coronaviren, wie beispielsweise CoV-OC43 und CoV-229E, die bei Menschen mit einem normalen Immunsystem milde Krankheitsverläufe auslösen, sind als Erreger von Erkältungskrankheiten bekannt. Das 2002 entdeckte Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) und das seit 2012 im Menschen auftretende Middle East Respiratory Syndrome related Coronavirus (MERS-CoV) haben jedoch alle bekannten Ansätze über diese Virusgruppe völlig verändert, da diese Viren schwere akute Atemwegsinfektionen und nosokomiale Ausbrüche verursachten.

Im Dezember 2019 tauchte in Wuhan (China), plötzlich ein neuartiges Coronavirus auf, das jetzt als SARS-CoV-2 bekannt ist und wie SARS-CoV und MERS-CoV zu den Beta-Coronaviren gehört. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erklärte die Epidemie am 30. Januar 2020 zum weltweiten Gesundheitsnotfall (58,59,60).

Coronaviren, welche zur Familie der Coronaviridae gehören, sind ungefähr 80 bis 160 nm große behüllte RNA-Viren mit einem Nukleokapsid. Rekombinationen von Coronaviren

sind sehr vielfältig, da die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRP) springt, und somit Transkriptionsfehler häufig auftreten, was zu einem genetischen Drift innerhalb desselben Stammes führen kann. CoVs sind zoonotische Viren, die sowohl beim Menschen als auch bei Tieren vorkommen und ein breites Spektrum an klinischen Symptomen verursachen. Dieses kann von asymptomatischen Verläufen bis hin zur Hospitalisierung und Todesfolge reichen (59).

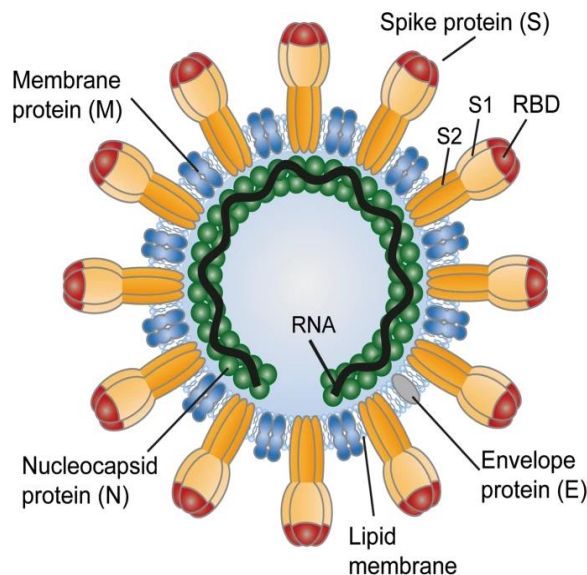


Abbildung 1:

SARS-CoV-2 mit Spike-Protein

von Franz X. Heinz and Karin Stiasny - Heinz, F.X., Stiasny, K. Profile of SARS-CoV-2. Wien Klin Wochenschr 132, 635–644 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01763-1>, CC-BY 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=99439509>

1.2.1.2 Ursprung

Die ersten Fälle der COVID-19-Erkrankung wurden mit einem Tiermarkt in Wuhan (China) in Verbindung gebracht. Frühe Untersuchungen legten nahe, dass der Ursprung von SARS-CoV-2 bei Fledermäusen liegen könnte. Zhou et al. wiesen nach, dass SARS-CoV-2 auf der Ebene des gesamten Genoms zu 96 % mit einem Fledermaus-Coronavirus identisch ist (58,61).

Auch deuten Ähnlichkeiten zwischen den Mutationsspektren von SARS-CoV-2 und dem Fledermaus-Coronavirus RaTG13, stark darauf hin, dass sich SARS-CoV-2 in einer zellulären Umgebung entwickelt hat, die der von Fledermäusen sehr ähnlich ist, bevor es auf den Menschen übertragen wurde. Somit kann auf einen natürlichen Ursprung von SARS-CoV-2 geschlossen werden (62).

Neuere Ergebnisse deuteten an, dass eine direkte Übertragung des Virus von der Fledermaus auf den Menschen unwahrscheinlich ist. In der Vergangenheit wurden auch

SARS-CoV und MERS-CoV von Fledermäusen auf den Menschen übertragen, und zwar über Zwischenwirte wie Schleichkatzen und Dromedare. Das SARS-CoV-2 wurde aus Schuppentieren isoliert und es zeigte sich, dass die von infizierten Menschen isolierten Stämme zu 99% übereinstimmen. Es wird somit vermutet, dass die Übertragung von Fledermäusen auf Schuppentiere als Zwischenwirte und dann auf den Menschen stattfand (60).

1.2.1.3 Übertragung

Wenngleich das neuartige Coronavirus seinen Ursprung bei Tieren hat, findet die Übertragung hauptsächlich von Mensch zu Mensch statt.

Hierbei steht die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel an erster Stelle. Diese entstehen beim Atmen, Husten, Sprechen, Singen oder Niesen. Es wird dabei zwischen größeren Tröpfchen und kleineren Aerosolen unterschieden, wobei der Übergang zwischen den zwei Formen fließend ist. Es sind vor allem die Aerosole, die über einen längeren Zeitraum in der Luft bleiben und in geschlossenen, unbelüfteten Räumen bei längerer Exposition Infektionen verursachen können. Während vor allem beim Schreien und Singen Aerosole ausgeschieden werden, entwickeln sich beim Husten und Niesen vermehrt größere Partikel. Das Virus wird des Weiteren sowohl durch direkten als auch durch indirekten Kontakt mit diversen Schleimhäuten, wie die der Augen, des Mundes oder der Nase übertragen. So kann sich eine Person mit SARS-CoV-2 möglicherweise anstecken, wenn sie mit der Hand eine kontaminierte Oberfläche berührt und sich danach beispielsweise die Nase oder die Augen reibt. Dieser Weg scheint allerdings nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (58,59,60,63).

Auch das Vorhandensein von Viren im Stuhl stellt eine theoretisch mögliche Infektionsgefahr dar. Zwar gibt es hier noch keine eindeutige Datenlage, jedoch sprechen der positive Nachweis von SARS-CoV-2 aus Stuhlproben, der Nachweis von vermehrungsfähigen Viren im Stuhl in einer Studie (64), sowie die Tatsache, dass infizierte PatientInnen oft Durchfälle haben für eine potentielle Infektionsquelle (58,60).

Die vertikale Übertragung ist ebenfalls möglich. In einem systematischen Review und Metaanalyse von Kotlyar et al. wurde die Übertragung von SARS-CoV-2 von infizierten Schwangeren auf den Nachwuchs untersucht. Bei den Neugeborenen wurde jeweils ein Nasen-Rachen-Abstrich durchgeführt. Dabei wurden 3,2% der Abstriche der Neugeborenen als positiv befundet. Somit kann gesagt werden, dass die vertikale Übertragung durchaus möglich ist, aber selten auftritt. Zusätzlich muss erwähnt werden,

dass die Daten von Kotlyar et al. in den meisten Fällen von Frauen aus dem dritten Trimenon stammen (65).

Bezüglich der Übertragung per Muttermilch kann keine eindeutige Aussage getroffen werden. Der Virus-Nachweis gelang zwar, jedoch ist bisher keine gelungene Virusanzucht bekannt. Somit spricht sich beispielsweise die WHO für das Stillen aus, wenn bestimmte hygienische Rahmenbedingungen eingehalten werden (58,60,63,66).

Generell wird bei der Virusübertragung zwischen symptomatischen, präsymptomatischen und asymptomatischen PatientInnen unterschieden. Das RKI geht davon aus, dass die meisten Ansteckungen von symptomatischen und präsymptomatischen Personen ausgehen (63). In einer Studie von Du et al. (67) beispielsweise gingen ca. 13% der Ansteckungen von präsymptomatischen Personen aus. Durchwegs asymptomatische Personen sind zwar in der Lage, andere anzustecken, jedoch spielt dies aus epidemiologischer Sicht eine geringere Rolle (63).

Die Dauer der Virusausscheidung wurde in einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie mit 191 erwachsenen PatientInnen untersucht und lag im Schnitt bei 20 Tagen (58). Cevik et al. legten in einem systematischen Review mit Metaanalyse ähnliche Ergebnisse dar. Die durchschnittliche Dauer der Virusausscheidung betrug jeweils ca. 17 Tage in den oberen Atemwegen und im Stuhl, sowie ca. 16 Tage in Serumproben. Die maximale Ausscheidungsdauer wurde mit 83 Tagen im oberen Respirationstrakt, 126 Tagen im Stuhl und 60 Tagen im Serum angegeben (68).

1.2.1.4 Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beschreibt die Zeit zwischen der Infektion mit einem Krankheitserreger und dem Ausbruch der Erkrankung im Sinne des Symptombeginns. Aus epidemiologischer Sicht ist diese vor allem wichtig, um Quarantänezeiten abzuschätzen.

Die mediane Inkubationszeit liegt bei den meisten Untersuchungen bei fünf bis sechs Tagen, wobei diese zwischen zwei und 14 Tagen schwanken kann. Diverse Publikationen gaben an, dass nach zehn bis 14 Tagen ca. 95% der Infizierten Symptome zeigten. In einzelnen Fällen gibt es auch stark abweichende Werte, wie beispielsweise eine beschriebene Inkubationszeit von 24 Tagen (60,63,66).

1.2.2 Symptome

Die meisten Symptome der COVID-19-Erkrankung manifestieren sich an den Atemwegen. Dazu gehören Husten, Dyspnoe, Tachypnoe und Rhinitis, aber auch allgemeine Krankheitszeichen wie Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber, Myalgien und

Kopfschmerzen. Symptome, die den Gastrointestinaltrakt betreffen, wie beispielsweise Erbrechen oder Durchfall, können ebenfalls auftreten. Bei schweren Verläufen kann sich nach den initialen Symptomen, meistens in der zweiten Behandlungswoche, eine Pneumonie entwickeln, welche bis zum „acute respiratory distress syndrome (ARDS)“ führen kann. Auch ein septischer Schock und Blutgerinnungsstörungen, insbesondere Thromboembolien, können im Rahmen eines schwerwiegenden Verlaufs mit dem SARS-CoV-2 Virus auftreten. Laut Robert-Koch-Institut (RKI) sind die häufigsten Symptome Husten (42%), Schnupfen (31%) und Fieber (26%) (59,60,63,69).

Bei einer von Cui et al. durchgeführten Studie konnte festgestellt werden, dass bei Kindern Fieber (51%) und Husten (41%) am häufigsten auftraten. Auffällig war zudem, dass bei Kindern, die unter einem Jahr alt waren, auffallend häufig Erbrechen im Rahmen einer Infektion mit SARS-CoV-2 auftrat (70).

Neben den pulmonalen und gastrointestinalen Symptomen können zwar seltener, aber dennoch auch andere extrapulmonale Manifestationen der Infektion auftreten. COVID-19 kann sich auch kardial manifestieren. Hierbei können vor allem bei schweren Verläufen Symptome wie Myokarditis oder Myokardschäden entstehen. Die Beteiligung des Nervensystems ist auch keine Seltenheit. Der Verlust bzw. die Reduktion des Geruchs- und/oder Geschmackssinns, welcher in ca. 19% der Fälle auftritt, stellt ein sehr spezifisches Symptom dar. Auch schwerwiegende Erkrankungen, wie Meningitis oder Enzephalitis können sich entwickeln. Zudem können auch verschiedenste dermatologische Manifestationen auftreten, wie diverse Entzündungen oder Läsionen der Haut. Aus hämatologischer Sicht steht das neuartige Virus unter Verdacht, Gerinnungsstörungen zu verursachen. Tang et al. zeigten beispielsweise auf, dass PatientInnen, die an der COVID-19-Erkrankung verstarben, signifikant höhere D-Dimer Werte besaßen als PatientInnen, die die Infektion überlebten (63,69,71,72).

1.2.3 Verlauf und Prognose

Zu den Faktoren, die einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung begünstigen, gehören zum einen Vorerkrankungen, wie arterielle Hypertonie und andere kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes Mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), sowie akute Organschäden an Leber, Niere oder Herz. Laborwerte wie erhöhtes CRP, Procalcitonin oder D-Dimer, sowie Lymphozytopenie oder Thrombozytopenie sind ebenfalls Indikatoren für eine schlechtere Prognose. Auch andere Faktoren wie Rauchen, erhöhtes Alter oder männliches Geschlecht sind mit einem

schwereren Verlauf assoziiert. Das RKI geht, bezugnehmend auf eine Übersichtsarbeit, davon aus, dass Männer doppelt so häufig an einer Infektion mit SARS-CoV-2 sterben (63,73). Ortolan et al. stellten in ihrer Studie fest, dass Männer mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen schweren COVID-19-Verlauf entwickeln als Frauen. Die Sterblichkeit war bei Männern signifikant höher als bei Frauen (74).

Die Definition für einen schweren Verlauf ist in den meisten Studien unterschiedlich. In der Studie von Zhang et al. (75) wurde beispielsweise ein Verlauf als „schwer“ definiert, sobald eine der folgenden Bedingungen zutrifft:

1. Atemfrequenz über 30/Minute
2. Sauerstoffsättigung (SpO₂) ≤93% in Ruhe
3. Oxygenierungsindex (arterieller Sauerstoffpartialdruck / inspiratorische Sauerstofffraktion, PaO₂ / FiO₂) ≤ 300 mmHg

Im Vergleich dazu, wurde in der Studie von Shi et al. (76) zwischen milden, moderaten, schweren und kritischen Verläufen unterschieden.

Schweregrad	Kriterien
Mild	Kaum Symptome Keine Lungenbeteiligung in der Bildgebung
Moderat	Fieber und/oder Atemprobleme; multiple Verschattungen in der Bildgebung
Schwer	Dyspnoe und Atemfrequenz über 30/Minute; SPO ₂ in Ruhe < 95% oder PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 mmHg; Läsionen an mehreren Lappen oder Fortschreiten der Läsion um >50% innerhalb von 48 Stunden; SOFA-Score ¹ ≥ zwei Punkten; Pneumothorax und/oder andere kritische Zustände, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern
kritisch	Lungenversagen; Notwendigkeit einer Beatmung; septischer Schock

Tabelle 4: Einteilung der Schweregrade. Modifiziert nach Shi et al. (76)

¹ SOFA-Score: sequential organ failure assessment. Score, bei dem der Respirationstrakt, das Nervensystem, das Herz-Kreislauf-System, die Leber, die Nieren und die Blutgerinnung jeweils mit null bis vier Punkten bewertet werden. Dabei ist der Zustand des Patienten bzw. der Patientin umso kritischer, je höher der SOFA-Score ist (77).

Das RKI gibt an, dass bezogen auf die gesamte Bevölkerung 2,4% aller Personen mit einer COVID-19-Erkrankung sterben, während die Hospitalisierungsrate bei ca. zehn Prozent liegt. Dabei müssen durchschnittlich 14% aller hospitalisierten PatientInnen mit einer ICU-Aufnahme rechnen. Der Anteil der Verstorbenen unter den PatientInnen, die sich in stationärer Behandlung befanden, beläuft sich auf ca. 22%. Die Sterblichkeitsrate unter den COVID-19-PatientInnen auf der Intensivstation liegt bei ungefähr 30% (63).

Carbonell et al. verglichen die ICU-Sterblichkeit der ersten Welle mit der ICU-Sterblichkeit der zweiten bzw. dritten Welle. Dabei wurde die Schwere der Erkrankung anhand von verschiedenen Skalen, wie dem SOFA-Score festgestellt. Es zeigte sich, dass die Intensität der Erkrankung während der ersten Welle höher war. Es wurde allerdings erwähnt, dass sich die Behandlungsweise auf den Intensivstationen während der ersten Welle von der Behandlungsweise während der zweiten bzw. dritten Welle unterschied. Die Gesamtmortalität auf den Intensivstationen unterschied sich nur gering und wird insgesamt mit 30,7% angegeben (78).

1.2.4 Diagnostik

1.2.4.1 Labor

Die real time polymerase-chain-reaction-Testung (RT-PCR) stellt die beste Methode zur Identifikation von SARS-CoV-2 dar. Als das geeignetste Probenmaterial für die RT-PCR erwies sich das Sputum mit einer Sensitivität von ca. 97%, mit einer deutlich geringeren Sensitivität von Stuhl-, Urin- oder Blutproben (59,79,80). Antigen-Schnelltests stellen ebenfalls eine Möglichkeit zur Detektion des neuartigen Coronavirus dar. Diese liefern ein schnelles Ergebnis, haben aber im Vergleich zur RT-PCR-Methode eine geringere Sensitivität. Diese kann je nach Hersteller stark variieren (81).

In der Akutphase der COVID-19-Infektion werden vor allem Immunglobulin M (IgM)-Antikörper gegen SARS-CoV-2 gebildet. Eine durchgemachte Infektion wird durch das Vorhandensein von IgG-Antikörpern charakterisiert. In der Serumdiagnostik wird die Sensitivität und Spezifität von IgM mit ca. 80% und 96% angegeben, bei IgG sind es ca. 81% und 97% (82). Die Antikörperbestimmung wird meist mittels enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) durchgeführt. Die Antikörper richten sich dabei gegen Oberflächenbestandteile bzw. Strukturproteine des Virus, also beispielsweise gegen das Spike-Protein oder das Nukleokapsid-Protein (59,82,83).

Die generellen Laborveränderungen, die im Rahmen einer Infektion mit SARS-CoV-2 stattfinden, können sehr vielfältig sein. Es kann zu einem Anstieg, aber auch zum Abfall der Leukozyten bzw. der neutrophilen Granulozyten kommen. Ein Anstieg der Monozyten, eine Abnahme der Thrombozyten oder der Lymphozyten können ebenfalls auftreten. Die Leberparameter wie AST (Aspartat-Aminotransferase), ALT (Alanin-Aminotransferase) oder das gesamte Bilirubin können ansteigen und das Transportprotein und Anti-Akute-Phase-Protein Albumin abfallen. Wie auch bei anderen Infektionen können die Entzündungsmarker ansteigen. Dabei zeigen sich in erster Linie erhöhte Werte von CRP, Procalcitonin und IL-6. Andere Parameter wie Kreatinin, CK (Kreatinkinase) oder LDH (Laktatdehydrogenase) können ebenfalls verändert sein.

All diese Parameter können zwar im Rahmen der Infektion verändert sein, eignen sich jedoch nur bedingt zur Diagnosestellung, da sowohl Spezifität als auch Sensitivität der einzelnen Labortests gering sind (84).

1.2.4.2 Bildgebende Verfahren

Bei den bildgebenden Verfahren haben vor allem das Thorax-Röntgen und die Computertomografie (CT) des Thorax einen zentralen Stellenwert.

Mittels CT werden durchschnittlich zwischen 89-90% der erwachsenen SARS-CoV-2 positiven PatientInnen erkannt. Vor allem das Dünnschicht-CT liefert hierbei noch präzisere Resultate (85,86). Das häufigste Zeichen im CT sind Milchglastrübungen, welche in ca. 83% der Fälle auftreten. Weitere Auffälligkeiten sind Milchglastrübungen mit gemischter Konsolidierung, lokale Verdickung der Pleura, Verdickung der interlobulären Septen und positive Bronchopneumogramme, das crazy paving - Muster, Pleuraergüsse, und weitere Befunde (85).

Am häufigsten betroffen sind mit 81 bzw. 87% der linke bzw. der rechte Unterlappen. Etwas seltener waren die beiden Oberlappen beteiligt, während der rechte Mittellappen mit ungefähr 55% am seltensten betroffen ist. Bei ca. 70% der PatientInnen sind drei oder mehr Lungenlappen betroffen. Zudem kann gesagt werden, dass typischerweise auch periphere Auffälligkeiten in beiden Lungen zu finden sind.

Die aufgezählten Veränderungen sind typisch für virale Pneumonien und können deshalb differentialdiagnostisch auch bei Influenza, SARS-CoV oder MERS-CoV auftreten (80,85).

1.2.5 Therapie

1.2.5.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide stellen eine essenzielle Medikamentengruppe zur Behandlung von COVID-19-PatientInnen dar.

Die RECOVERY Collaborative Group führte eine open-label-RCT mit insgesamt 6.424 Personen durch, wobei 2.104 Personen der Interventionsgruppe zugeteilt wurde und 4.321 Personen der Kontrollgruppe. Erstere erhielt zusätzlich zur Standardbehandlung 6 mg Dexamethason täglich über zehn Tage, während die Kontrollgruppe lediglich die gängige Behandlung einer COVID-19-Infektion erhielt. Es zeigte sich bei der Gruppe, die Dexamethason erhielt, bei Personen, die zu Beginn mechanisch beatmet wurden oder Sauerstoff erhielten eine geringere 28-Tage-Mortalität als die Kontrollgruppe (87). Eine Metaanalyse von Paassen et al., welche 44 Studien (37 Beobachtungsstudien, zwei historisch kontrollierte Studien und fünf RCTs) inkludierte, zeigte positive Effekte auf die Mortalität und die Notwendigkeit der Beatmung von COVID-19-PatientInnen durch Kortikosteroide (88).

1.2.5.2 Antivirale Therapie

Es wurden initial antivirale Substanzen zur Behandlung herangezogen, die ursprünglich gegen andere Viruserkrankungen entwickelt worden sind.

Aufgrund positiver Erfahrungen bei der Behandlung von SARS und MERS wurde die Verwendung von Wirkstoffen, die gegen das humane Immundefizienz-Virus (HIV) eingesetzt werden, angedacht. Der Proteaseinhibitor Lopinavir wird mit Ritonavir kombiniert, welches durch die Hemmung von CYP450 dazu beiträgt, die Halbwertszeit von Lopinavir zu verlängern. In mehreren Studien zeigte die Kombination dieser beiden Substanzen allerdings keinen Effekt auf die Überlebenschancen von PatientInnen, die an COVID-19 erkrankt waren (59,89). Auch eine open-label-RCT von Cao et al., welche 199 Personen einschloss kam zu dem Schluss, dass weder die Mortalität noch die Erkrankungsdauer durch die kombinierte Gabe von Lopinavir und Ritonavir im Vergleich zur Standardtherapie verbessert wurde (90).

Remdesivir, ein Adenosin-Analogon, welches zur Behandlung von Ebola entwickelt worden war, zeigte in intubierten PatientInnen keinen Vorteil, allerdings besteht möglicherweise ein Nutzen bei PatientInnen an nicht-invasiver Beatmung oder mit Low- bzw. High-Flow Sauerstoff-Therapie. Die Nebenwirkungen der Substanz beinhalten diverse gastrointestinale Symptome, sowie Leberenzym erhöhungen (59,89). Zwei

randomisierte Studien, die den Effekt von Remdesivir auf COVID-19-PatientInnen untersuchten, stellten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe bezüglich der Mortalität und verschiedener Endpunkte, die die Schwere des Verlaufs betreffen, fest (91,92). Eine RCT von Beigel et al. zeigte dagegen einen Effekt von Remdesivir auf die Verkürzung der Erkrankungsdauer von COVID-19-PatientInnen mit manifester Infektion der unteren Atemwege. Während in der Behandlungsgruppe die mediane Genesungszeit zehn Tage betrug, belief sich diese in der Placebogruppe auf 15 Tage (93).

Auch Chloroquin bzw. Hydroxychloroquin wurden in der Behandlung von COVID-19 untersucht. Chloroquin wird normalerweise gegen Malaria eingesetzt und erhöht den pH-Wert in Lysosomen, wodurch Prozesse der viralen Replikation gestört werden. In vitro Studien zeigten positive Ergebnisse, jedoch zeigten diverse Metaanalysen keinen signifikanten positiven Effekt von Hydroxychloroquin in vivo auf Sterblichkeit und Hospitalisierung (59,60,76,89,94,95).

1.2.5.3 Antikörpertherapie

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit stellt die Antikörpertherapie dar.

Tocilizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor. Durch die Verhinderung der Bindung von IL-6 an seinen Rezeptor kommt es zu einer Hemmung der Entzündungsreaktion. Eine Beobachtungsstudie konnte retrospektiv bei COVID-19-PatientInnen eine Reduktion von Fieber und des CRP-Wertes verzeichnen, sowie einen reduzierten Beatmungsbedarf. Eine randomisierte kontrollierte Studie aus Dezember 2020 konnte zwar keine Verbesserung der Mortalität zeigen, jedoch eine verlangsamte Krankheitsprogression bei PatientInnen ohne mechanische Beatmung (59,96). In einer Kohortenstudie, die insgesamt 1.229 Personen inkludierte, wurde ein Effekt von Tocilizumab auf die Mortalität und die Häufigkeit der ICU-Aufnahme bei PatientInnen mit einem CRP-Wert $>150\text{mg/L}$ festgestellt (97). Eine randomisierte, kontrollierte, open-label-Studie der RECOVERY Collaborative Group teilte 4.116 PatientInnen mit vorbestehender Hypoxie ($\text{SpO}_2 < 92\%$ unter Raumluft oder O_2 -Notwendigkeit) und einem CRP-Wert $\geq 75\text{mg/L}$ in zwei Gruppen, die jeweils die Standardtherapie erhielten. Zusätzlich erhielt die Interventionsgruppe gewichtsabhängig 400 bis 800mg Tocilizumab. Wenn keine klinische Verbesserung auftrat, wurde innerhalb von 24h eine zweite Dosis verabreicht. Es zeigte sich, dass 57% der PatientInnen der Interventionsgruppe nach 28 Tagen entlassen werden konnten, während in der Kontrollgruppe nur 50% die Klinik in dieser Zeit

verlassen konnten. Des Weiteren wurde festgestellt, dass von jenen PatientInnen, die initial keine mechanische Beatmung hatten, signifikant weniger PatientInnen in der Interventionsgruppe eine invasive mechanische Beatmung benötigten oder starben (35% vs. 42%) (98).

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit stellt die Gabe von Blutplasma genesener Personen dar. Eine Beobachtungsstudie, welche an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurde, legte einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit rekonvaleszentem Blutplasma (CVP) und der 30 Tage-ICU-Überlebensrate dar. Während in der Gruppe, die CVP erhielt, 69 % am 30. Tag überlebten, war der Anteil in der Gruppe ohne CVP nur bei 54% (99). Ein systematisches Review von Piechotta et al. aus dem Jahr 2021 stellte keinen Effekt von CVP auf die Mortalität und einen marginalen bis keinen Effekt auf die Schwere des Verlaufs von Personen, die an COVID-19 erkrankt waren, fest (100). Festgehalten werden muss, dass ein flächendeckender Einsatz derzeit nicht empfohlen wird, in Einzelfällen eine Anwendung aber sinnvoll sein könnte.

2 Material und Methoden

Im Rahmen der Diplomarbeit erfolgte eine Literaturrecherche in Lehrbüchern und in der Datenbank Pubmed bis Dezember 2021. Vor endgültiger Fertigstellung der Diplomarbeit erfolgte ein Update der Vitamin D bezogenen Literatur zum Stand Juli 2022. Für die Suche wurden die Begriffe vitamin D deficiency, vitamin D, respiratory tract infection und COVID 19 verwendet. Es wurde systematisch nach RCTs mit der Suchstrategie ("Vitamin D" OR "25-hydroxyvitamin" OR cholecalciferol) AND ((COVID-19) OR (COVID 19) OR (SARS-CoV-2)) gesucht. Hierbei wurden die 23 Suchergebnisse manuell auf thematische Zugehörigkeit gescreent. Anhand von Titel und Abstract wurde überprüft, ob ein Artikel relevant für das Themengebiet der Diplomarbeit war. Elf RCTs wurden dadurch in diese Arbeit inkludiert. Zusätzlich konnten zwei weitere relevante RCTs per Internetrecherche gefunden werden, womit insgesamt 13 RCTs ausgewertet wurden.

Anschließend wurde die Suche mit oben angeführten Suchbegriffen nach Metaanalysen gefiltert. Nach manueller Sichtung auf Relevanz und thematische Zugehörigkeit konnten elf der 22 Suchergebnisse in die Arbeit aufgenommen werden.

Das Ziel der Arbeit war es, herauszufinden, ob Vitamin D die Endpunkte Inzidenz, Mortalität, Schwere des Verlaufs, ICU-Aufnahmen und Erkrankungsdauer der COVID-19-Erkrankung verbessern kann. Zusätzlich wurden auch Studien zu anderen Atemwegsinfektionen analysiert, um daraus potenzielle Rückschlüsse auf COVID-19 abzuleiten.

3 Ergebnisse

3.1 Einfluss von Vitamin D auf Atemwegsinfektionen

Im Folgenden werden Metaanalysen und ausgewählte RCTs präsentiert, die den Effekt von Vitamin D auf Non-COVID-19-Atemwegsinfektionen untersuchen. Insgesamt ergibt sich ein gemischtes Bild.

Yang et al. untersuchten 2021 in ihrer Metaanalyse von 13 RCTs mit insgesamt 4.786 TeilnehmerInnen die Wirkungen von Vitamin D Gabe auf PatientInnen mit Pneumonie. Bei allen Studien wurde in der Interventionsgruppe Cholecalciferol verabreicht, allerdings in verschiedenen Mengen und Dosierungsintervallen. Es existierten mehrere primäre Endpunkte. Drei RCTs mit 935 TeilnehmerInnen untersuchten die Dauer bis zur Genesung und stellten hierbei keinen signifikanten Unterschied fest. Sechs RCTs mit 1.152 PatientInnen legten die Dauer des Krankenhausaufenthaltes als primären Endpunkt fest und stellten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied fest. Die Rate an Genesungen von Pneumonien wurde von drei Studien als primärer Endpunkt untersucht. Es zeigte sich ein positiver Trend für die Vitamin-D-Gabe, der Unterschied war aber nicht signifikant. Sekundäre Endpunkte waren die Häufigkeit von wiederholtem Auftreten einer Pneumonie, die Rate an ICU-Aufnahmen bzw. Hospitalisierungen, die Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen, die Mortalität, die Zeit bis zum Verschwinden von Fieber und die Zeit bis zum Absinken von Entzündungsparametern im Blut. Für alle sekundären Endpunkte zeigte sich kein Effekt durch Vitamin D, bis auf die Häufigkeit von wiederholtem Auftreten von Pneumonien. Hier zeigte sich für die Vitamin-D-Gabe ein relatives Risiko von 0,68 mit einem statistisch signifikanten Unterschied. In Subgruppenanalysen zeigte sich dieser Effekt besonders bei Kindern.

Bei dieser Metaanalyse muss allerdings erwähnt werden, dass lediglich bei vier Studien der Vitamin-D-Serumspiegel evaluiert wurde und bei drei von diesen ein Mangel vorlag (101).

Im Februar 2017 veröffentlichten Martineau et al. ein systematisches Review mit Metaanalyse, in dem 25 doppelt-verblindete, placebokontrollierte RCTs mit einer gesamten PatientInnenanzahl von 10.933 beleuchtet wurden. Es handelte sich dabei um eine Analyse, bei der die individuellen PatientInnendaten vorhanden waren und analysiert werden konnten, was den großen Vorteil einer viel detaillierteren Analysemöglichkeit mit sich bringt.

Alle Interventionsstudien untersuchten dabei den Zusammenhang der Supplementierung einer Form von Vitamin D mit der Inzidenz von Atemwegserkrankungen. Die Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass sich durch die Einnahme von Vitamin D das Risiko, mindestens eine akute Atemwegsinfektion zu erleiden, deutlich und signifikant reduzierte (number needed to treat (NNT) =33). Zudem konnte in Subgruppenanalysen ein besonders protektiver Effekt bei Teilnehmenden mit schwerem Vitamin D Mangel zu Beginn (25(OH)D-Spiegel < 25 nmol/L oder < 10ng/mL) festgestellt werden (NNT=8). Dieser protektive Effekt war nur bei täglichen oder wöchentlichen Verabreichungen vorhanden, nicht bei Bolusdosen. Darüber hinaus wurden diverse sekundäre Endpunkte definiert, die alle keinen signifikanten Unterschied zeigten (52).

Jolliffe et al. publizierten 2021 ein Update dieser Metaanalyse: 43 doppelt-verblinde RCTs mit insgesamt 48.488 TeilnehmerInnen, wurden in die Analyse inkludiert. Die Dosierungsintervalle der einzelnen Studien reichten von täglicher Gabe bis hin zur Bolusgabe alle drei Monate. Der primäre Endpunkt war das Auftreten von mindestens einer Atemwegsinfektion. Während in der Interventionsgruppe 61,3% diesen Endpunkt erreichten, waren es in der Placebogruppe 62,3% und der Unterschied war statistisch signifikant. Es wurde bezüglich des Anteils der TeilnehmerInnen, die mindestens an einer Atemwegsinfektion erkrankten, kein signifikanter Unterschied zwischen höheren (68,2%) und geringeren Dosierungen (64,6%) an Vitamin D festgestellt. Es wurde ebenfalls kein signifikanter Effekt der Vitamin-D-Supplementierung bei PatientInnen mit einem initialen Serumspiegel von < 25 nmol/L beobachtet. Auch wurde beobachtet, dass bei PatientInnen, denen täglich Vitamin D verabreicht wurde ein signifikanter Effekt bestand, während dies bei wöchentlicher Gabe oder noch größeren Dosierungsintervallen nicht der Fall war. Insgesamt wurde der größte Effekt bei PatientInnen zwischen einem und 16 Jahren bei einer Dosierung von 400 bis 1.000 IU täglich über eine Gesamtdauer von maximal 12 Monaten beobachtet. Darüber hinaus wurden diverse sekundäre Endpunkte definiert, deren Analyse allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe zeigte.

Zusammenfassend ist der Effekt, der in dieser Metaanalyse durch die Gabe von Vitamin D festgestellt wurde, zwar als gering, jedoch signifikant einzustufen. Im Vergleich zur ersten Metaanalyse von Martineau et al. fällt zudem auf, dass der protektive Effekt von Vitamin D bei Personen mit einem initialen Mangel nicht wieder bewiesen wurde. Allerdings muss

gesagt werden, dass es sich bei der Studie von Jolliffe et al. nicht um eine IPDMA handelt, sondern um eine Metaanalyse von aggregierten Daten auf Studienebene. (52,102)

In einer Studie von Crowe et al. wurde bei 3.046 Kindern der Effekt von 3-monatlichen Vitamin-D-Gaben auf das Wachstum oder Rachitis untersucht. Diese Bolusdosen hatten keinen Effekt auf die Rachitis (103).

Eine Studie aus dem Jahr 2012 konnte bei 120 mongolischen Kindern mit einem initialen Vitamin-D-Spiegel von <50 nmol/L (<20 ng/mL), die über einen Zeitraum von sechs Monaten 800IU Vitamin D täglich erhielten eine Tendenz zu weniger Tuberkulin-Hauttest-Konversionen feststellen. In einer größer angelegten Studie mit einer wöchentlichen Dosis von 14.000 IU bei mongolischen Kindern mit einem Mangel zeigte sich kein Effekt auf die Rate an Tuberkulose-Diagnosen oder Hospitalisation aufgrund einer akuten Atemwegsinfektion. Es wird vermutet, dass der nachteilige Effekt von hohen Bolusdosen darin liegt, dass hohe Serumkonzentrationen von 25(OH)D die Aktivität von Enzymen, die Vitamin D in aktiviertes Vitamin D umwandeln, hemmen (103,104,105).

Zusammenfassend kann ein Effekt von Vitamin D auf die Häufigkeit von Pneumonien und anderen Atemwegsinfektionen dargelegt werden. Das Vitamin zeigte besondere Wirkung bei engmaschigen Dosierungsschemata, wie täglicher oder wöchentlicher Supplementierung.

3.2 Einfluss von Vitamin D auf COVID-19-Erkrankung

3.2.1 Allgemeines

Aufgrund der Dynamik in der Datenlage ist zu erwarten, dass rasch weitere Studien zum aktuellen Stand (Juli 2022) hinzukommen werden.

Laut aktueller Datenlage existieren zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und der COVID-19-Erkrankung zahlreiche Beobachtungsstudien und Reviews, aber nur wenige Metaanalysen und RCTs. Die nachfolgenden Tabellen geben eine Zusammenfassung aller bisher verfügbaren Metaanalysen und RCTs.

3.2.2 RCTs

RCTs							
Name Erstautor	Datum der Publikation	Land	Rekrutierungszeitraum	Σn	Endpunkte	Baseline Vitamin-D-Spiegel	Intervention
Rastogi (106)	November 2020	Indien	keine Angabe	40	- Anteil der PatientInnen, bei denen vor Tag 21 nach Aufnahme keine Virus-RNA mehr nachweisbar war -Veränderung von diversen Entzündungsparametern im Serum	8,6 vs. 9,5 ng/mL	60.000 IU täglich Vitamin D oral über 7 Tage vs. Placebo
Elamir (107)	September 2021	USA	September bis Dezember 2020	50	- Bedarf einer Intubation, Krankenhaus-Aufenthaltsdauer , ICU-Aufnahme, Mortalität, Wiederaufnahme in die Klinik innerhalb von 30 Tagen	-	0,5µg Calcitriol täglich über 14 Tage oder bis zur Entlassung
De Niet (108)	Juli 2022	Belgien	August 2020 bis August 2021	50	- Mortalität - ICU-Aufnahmen - Dauer des Klinikaufenthaltes	17,9 vs. 16,9 ng/ml	25.000 IU Cholecalciferol täglich über 4 Tage hintereinander

					- Zeit bis zum Verschwinden von Fieber, sowie diverse Parameter, die sich auf den Sauerstoffbedarf beziehen - WHO-Stufenschema zur Einschätzung des Verlaufs der COVID-19-Infektion		+ wöchentlich 25.000 IU Cholecalciferol über 6 Wochen vs. Placebo
Soliman (109)	September 2021	Ägypten	März bis Mai 2020	56	- Mortalität innerhalb von 6 Wochen nach Diagnose - Bedarf einer Intubation - Erholung von der Infektion	10,4 vs. 21,2 ng/mL	200.000 IU Vitamin D intramuskulär einmalig vs. Placebo
Sabico (110)	Juni 2021	Saudi-Arabien	Juli bis September 2020	69	- Prim: Tage bis zur Symptomfreiheit - Sek: Mortalität, Rate an ICU-Aufnahmen, Tage bis zur Entlassung	-	5000 IU vs. 1000 IU Vitamin D3 oral über 14 Tage
Enteras Castillo (111)	August 2020	Spanien	keine Angabe	76	- Anzahl der ICU-Aufnahmen - Mortalität	-	0,532mg Calcifediol oral am Tag der Aufnahme + 0,266mg Calcifediol oral am Tag 3, 7 und dann wöchentlich

							bis zur Entlassung vs. kein Placebo
Karonova (112)	Januar 2022	Russland	Keine Angabe	91	- Inzidenz - Schwere des Verlaufs - Mortalität	18,4 vs. 18,5 ng/mL	50.000 IU wöchentlichen über 2 Wochen+ anschließend 5.000 IU täglich über 10 Wochen Vs. 2.000 IU Cholecalciferol täglich über 12 Wochen
Maghbooli (113)	Oktober 2021	Iran	Mai 2020 bis Oktober 2020	106	- Schwere des Verlaufs - Krankenhaus-Aufenthaltsdauer - Sauerstoffbedarf - Mortalität - Lymphozytenzahl - Änderung des Vitamin-D-Serumspiegels	18,4 vs. 18,5 ng/mL	25 µg Calcifediol oral täglich über 30 bzw. 60 Tage (entspricht ca. 3000 IU bis 6000 IU Vitamin D3) vs. Placebo
Mariani (114)	Mai 2022	Argentinien	August 2020 bis Juni 2021	218	- Mortalität - ICU-Aufnahmen - Aufenthaltsdauer in der Klinik und auf Intensivstation	32,5 vs. 30,5 ng/ml	Einmalig 500.000 IU Cholecalciferol oral vs. Placebo

					- rSOFA-Score, Quick SOFA-Score, sowie diverse Parameter den Sauerstoffbedarf betreffend		
Murai (115)	März 2021	Brasilien	Juni 2020 bis August 2020	240	- Prim: Krankenhaus-Aufenthaltsdauer - Sek: Mortalität, Anzahl der ICU-Aufnahmen, Beatmungspflichtigkeit, Dauer der Beatmung, Serumwerte von Vitamin D und diversen Blutparametern	21,2 vs 20,6 ng/mL	Einmalig 200.000 IU Vitamin D oral vs. Placebo
Annweiler (116)	Mai 2022	Frankreich	April 2020 bis Dezember 2020	254	- Prim: Mortalität innerhalb von 14 Tagen nach Randomisierung - Sek: Gesamtmortalität innerhalb von 28 Tagen, Mortalität durch COVID-19 an Tag 14 und 28	53 vs. 43 nmol/L	Einmalig 400.000 IU oral vs. einmalig 50.000 IU Cholecalciferol oral
Villasis-Keever (117)	Juni 2022	Mexiko	Juli 2020 bis Dezember 2020	321	- Inzidenz - Schwere des Verlaufs - Mortalität	18,3 vs. 17,1 ng/ml	4.000 IU Cholecalciferol täglich oral über 30 Tage vs. Placebo

Cannata-Andía (118)	Februar 2022	Spanien	Keine Angabe	543	- Mortalität - ICU-Aufnahmen - Dauer des Klinikaufenthaltes	17 vs. 16,1 ng/ml	Einmalig 100.000 IU Cholecalciferol oral
---------------------	--------------	---------	--------------	-----	---	-------------------	--

Tabelle 5: Bisher verfügbare RCTs zu COVID-19 und Vitamin D, sortiert nach Stichprobengröße, Bolus-Only-Studien wurden grau schattiert

Im November 2020 wurde eine kleine Studie von *Rastogi et al.* veröffentlicht. 40 SARS-CoV-2 positive TeilnehmerInnen mit milden oder keinen Symptomen und einem Vitamin-D-Serumspiegel von <50 nmol/L (<20 ng/mL) wurden in eine Interventionsgruppe (n=16) und eine Kontrollgruppe (n=24) eingeteilt. Die Interventionsgruppe erhielt über sieben Tage hinweg 60.000 IU Vitamin D3 täglich oral, während die Kontrollgruppe über denselben Zeitraum ein orales Placebo erhielt. Nach sieben Tagen wurde der Vitamin-D-Spiegel in beiden Gruppen gemessen. Dabei erhielten PatientInnen der Vitamin-D-Gruppe, wenn das Vitamin-D-Level <50 nmol/L war für weitere sieben Tage täglich 60.000 IU und wenn der Spiegel >50 nmol/L war noch eine wöchentliche Dosis von 60.000 IU. Insgesamt wurden die PatientInnen über 21 Tage beobachtet (106).

Elamir et al. verabreichten im Rahmen einer randomisierten open-label-Studie über 14 Tage hinweg 0,5 µg Calcitriol pro Tag. Untersucht wurde dabei der Effekt auf 50 hospitalisierte erwachsene COVID-19-PatientInnen in Hinblick auf Sauerstoffbedarf, Dauer des Krankenhausaufenthalts, ICU-Aufnahmen, Sterblichkeit und Wiederaufnahme in die Klinik. Da es sich um eine open-label-Studie handelte, erhielten 25 Personen das Präparat und die anderen 25 PatientInnen bildeten die Kontrollgruppe, erhielten aber kein Placebo (107).

Die randomisierte, doppelblinde placebo-kontrollierte Pilotstudie von *De Niet et al.*, welche im Juli 2022 publiziert wurde, untersuchte den Effekt von Vitamin D auf die Mortalität, auf die Aufenthaltsdauer in der Klinik, auf die Häufigkeit von ICU-Aufnahmen, sowie auf verschiedene Parameter, die die Schwere des Verlaufs widerspiegeln. Von 50 TeilnehmerInnen mit einem Vitamin-D-Serumspiegel ≤ 20 ng/ml wurden 26 in die Interventionsgruppe randomisiert. Diese erhielt an 4 Tagen hintereinander 25.000 IU Cholecalciferol und anschließend 25.000 IU wöchentlich. Die 24 Personen der Kontrollgruppe erhielten ein Placebo in denselben Dosierungsintervallen. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich dabei über sechs Wochen, gefolgt von einer 3-wöchigen Follow-up-Periode. 43 TeilnehmerInnen (21 Personen der Vitamin-D-Gruppe und 22 Personen der Placebogruppe) beendeten die Studie und wurden in die Analyse mit aufgenommen (108).

Soliman et al. publizierten im September 2021 eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie, bei welcher der Effekt von einer einmaligen intramuskulären Gabe von 200.000 IU Vitamin D3 auf die Mortalität von Personen über 60 Jahren mit vorbestehendem Diabetes Typ 2, einem Vitamin D-Mangel (<50 nmol/L) und COVID-19-Erkrankung untersucht wurde. 40 Personen wurden in die Interventionsgruppe eingeteilt und 16 Personen erhielten ein Placebo. Die PatientInnen wurden über sechs Wochen hinweg beobachtet und die Sterblichkeit und weitere Parameter evaluiert (109).

Eine im Juni 2021 veröffentlichte Studie von *Sabico et al.* verglich die Wirkung von Vitamin D in unterschiedlichen Dosen auf PatientInnen mit einer COVID-19-Erkrankung. Die multizentrische klinische Studie randomisierte 69 PatientInnen mit leichten bis moderaten Symptomen in zwei Gruppen. Über einen Zeitraum von 14 Tagen erhielt die erste Gruppe täglich 5.000 IU orales Cholecalciferol, während die zweite Gruppe 1.000 IU Cholecalciferol erhielt. Eine Verblindung fand dabei nicht statt. Der Vitamin-D-Spiegel wurde zu Beginn und am siebten Tag bzw. am Entlassungstag gemessen (110).

Die randomisierte Pilotstudie von *Castillo et al.* untersuchte 76 SARS-CoV-2-positive symptomatische hospitalisierte PatientInnen mit positiver Bildgebung. Die PatientInnen wurden im Verhältnis von 2:1 in die Interventionsgruppe (n=50) und Kontrollgruppe (n=26) randomisiert, wobei beide Gruppen die zum Studienzeitpunkt beste verfügbare Therapie für COVID-19 erhielten. Die Interventionsgruppe erhielt am ersten Tag zusätzlich 0,532 mg Calcifediol (25(OH)D) oral, was 21.280 IU entspricht. Die Kontrollgruppe erhielt kein Placebo und es erfolgte keine Verblindung. Am dritten und am siebten Tag folgte für die Interventionsgruppe die Hälfte der initialen Dosis, nämlich 0,266 mg (10.640 IU), welche dann bis zu Entlassung, zur ICU-Aufnahme oder zum Tod einmal wöchentlich verabreicht wurde (111).

Karonova et al. publizierten im Januar 2022 eine randomisierte, kontrollierte open-label-Studie, welche die Effekte der Vitamin-D-Gabe an 91 SARS-CoV-2-negativen MitarbeiterInnen des Gesundheitssystems untersuchte. Inkludiert waren Ärzte, Pflegepersonal und medizinisches Hilfspersonal. Die TeilnehmerInnen, welche im Vorhinein maximal präventive Dosen an Vitamin D zu sich nehmen durften, wurden im Verhältnis 1:1 in eine Hochdosisgruppe und eine Standarddosisgruppe randomisiert. Über

einen Studienzeitraum von drei Monaten erhielt erstere in den ersten beiden Wochen jeweils einmalig 50.000 IU an Cholecalciferol und anschließend 5.000 IU täglich. Die Standarddosisgruppe erhielt von Beginn an 2.000 IU Vitamin D täglich. Von 114 Personen, bei denen der initiale Vitamin-D-Serumspiegel gemessen wurde, hatten 55% der TeilnehmerInnen einen Vitamin-D-Serumspiegel von < 20 ng/ml. Nach Ausschluss von Personen mit einem positiven Antikörper-Titer blieben noch 78 Personen übrig, welche in die finale Analyse miteinbezogen wurden. Evaluiert wurde der Einfluss von Vitamin D auf die Häufigkeit und Schwere der Infektionen, sowie die Mortalität. Alle TeilnehmerInnen waren zum Zeitpunkt der Durchführung ungeimpft (112).

Die randomisierte Studie von *Maghbooli et al.* wurde im Oktober 2021 publiziert. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-verblindete placebo-kontrollierte Studie. 106 PatientInnen mit einem insuffizienten Vitamin-D-Spiegel (<75 nmol/L) und einer akuten COVID-19-Erkrankung wurden in einem 1:1-Verhältnis in eine Placebogruppe und eine Interventionsgruppe eingeteilt. Letztere erhielt 25 µg Calcifediol täglich, was ca. 3.000 bis 6.000 IU Vitamin D3 entspricht. Das jeweilige Präparat wurde ab dem Aufnahmezeitpunkt über 30 Tage hinweg verabreicht. Danach wurde im Rahmen des Follow-up Prozesses den PatientInnen, die entlassen wurden und nach den 30 Tagen die Ambulanz der Klinik aufsuchten, weitere 30 Kapseln in selber Dosierung zur täglichen Einnahme verabreicht (113).

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie von *Mariani et al.*, welche im Mai 2022 veröffentlicht wurde, untersuchte den Einfluss von Vitamin D auf die Schwere des Verlaufs der COVID-19-Infektion, die Dauer des Krankenhausaufenthalts, die Sterblichkeit und den Anteil der ICU-Aufnahmen. Alle inkludierten PatientInnen hatten eine bestätigte akute milde bis moderate COVID-19-Infektion mit einer Sauerstoffsättigung $\geq 90\%$ und mindestens einem Risikofaktor. Als Risikofaktoren wurden ein Alter von mindestens 45 Jahren, Diabetes, COPD oder Asthma, kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie ein BMI ≥ 30 definiert. Von 218 TeilnehmerInnen wurden 115 der Vitamin-D-Gruppe zugeteilt und 103 der Placebogruppe. Erstere erhielt einmalig oral 500.000 IU Cholecalciferol, während die Kontrollgruppe ebenfalls einmalig ein orales Placebo erhielt. Der Untersuchungszeitraum endete nach 30 Tagen (114).

Eine weitere Studie wurde von *Murai et al.* durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, doppelt-verblindete, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie. 240 hospitalisierte COVID-19-PatientInnen mit moderaten bis schweren Symptomen wurden jeweils zur Hälfte in eine Kontrollgruppe und eine Interventionsgruppe eingeteilt. Letztere erhielt eine Bolusdosis von einmalig oral 200.000 IU Cholecalciferol (115).

Annweiler et al. publizierten im Mai 2022 eine multizentrische, randomisierte open-label-Studie mit insgesamt 254 SARS-CoV-2 positiven PatientInnen. Diese waren mindestens 65 Jahre alt und wiesen zusätzlich mindestens einen von mehreren festgelegten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf auf. Letztere waren definiert als ein Alter von ≥ 75 Jahren und/oder eine schlechte Sauerstoffversorgung. Die Einnahme von bis zu 800 IU Vitamin D war für alle TeilnehmerInnen erlaubt. 127 Personen wurden der Hochdosisgruppe zugeteilt, welche einmalig oral 400.000 IU Cholecalciferol erhielt. 127 Personen der Standarddosisgruppe erhielten einmalig oral 50.000 IU Cholecalciferol. Primärer Endpunkt war die Sterblichkeit nach 14 Tagen, sekundäre Endpunkte beinhalteten unter anderem die Sterblichkeit nach 28 Tagen, sowie die COVID-19-Sterblichkeit nach 14 bzw. 28 Tagen (116).

Im Juni 2022 wurde die randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde, Studie von *Villasis-Keever et al.* veröffentlicht. 321 MitarbeiterInnen des Gesundheitssystems (ÄrztInnen und Pflegepersonal) ohne akute COVID-19-Infektion, welche mit COVID-19-PatientInnen arbeiteten und bis dato keine Vitamin-D-Supplementierung einnahmen, wurden inkludiert. Diese wurden im Verhältnis 1:1 in eine Interventionsgruppe und eine Placebogruppe eingeteilt. Während Letztere täglich über 30 Tage hinweg ein orales Placebo einnahm, erhielt die Vitamin-D-Gruppe täglich oral 4.000 IU Cholecalciferol. Evaluiert wurde der Effekt von Vitamin D auf die Inzidenz und die Schwere der Erkrankung. Es wurde eine Intention-to-treat-Analyse und eine Per-Protokoll-Analyse durchgeführt. In letzterer waren 94 Personen der Vitamin-D-Gruppe und 98 Personen der Placebogruppe involviert. Alle StudienteilnehmerInnen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht geimpft (117).

Im Februar 2022 wurde von *Cannata-Andía et al.* eine multizentrische randomisierte open-label-Studie publiziert, welche den Effekt von Vitamin D an 543 COVID-19-erkrankten Personen untersuchte. Diese wurden 1:1 in eine Interventionsgruppe, welcher einmalig oral

100.000 IU Cholecalciferol verabreicht wurde und eine Kontrollgruppe, welche nichts einnahm. Als Endpunkte wurden die Sterblichkeit, die Dauer des Klinikaufenthaltes, und die Rate an ICU-Aufnahmen evaluiert. Alle TeilnehmerInnen hatten dabei einen mittelschweren Verlauf, der einen Klinikaufenthalt erforderte. Die PatientInnen hatten mittelschwere grippeähnliche Symptome, eine Sauerstoffsättigung <94% bei Raumluft und/oder zusätzliche Risikofaktoren wie beispielsweise Hypertonie (118).

Im Anschluss wird noch die Nachfolgestudie Barna-COVIDIOL von *Nogues et al.* zur Studie von Castillo et al. angeführt, welche als Kohortenstudie im Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (JCEM) veröffentlicht wurde. Erwähnenswert ist hier, dass diese Studie ursprünglich als RCT im Preprint publiziert und intensiv diskutiert wurde. Erst nach Review wurde sie als Kohortenstudie klassifiziert und publiziert, da sie die offiziellen Kriterien eines RCT nicht erfüllte. Zwischen März 2020 und Mai 2020 wurden 838 PatientInnen inkludiert, wovon 447 Calcifediol erhielten. Diese erhielten 532 µg initial, gefolgt von 266 µg an den Tagen drei, sieben, 15, und 30. Die restlichen 391 PatientInnen wurden initial nicht mit Calcifediol behandelt. 53 Personen davon, welche auf die Intensivstation aufgenommen wurden, wurden dann auch mit Calcifediol behandelt. Von den Teilnehmenden, welche die Therapie erhielten, mussten 20 (4,5 %) auf der Intensivstation behandelt werden, verglichen mit 82 (21 %) von 391 PatientInnen ohne Vitamin-D-Therapie. In der Analyse mittels logistischem Regressionsmodell zeigte sich für PatientInnen mit Calcifediol ein geringeres Risiko, auf die Intensivstation aufgenommen werden zu müssen. Auch bei der Mortalität zeigte sich ein geringeres Risiko für die Behandlungsgruppe. In dieser starben 21 (4,7 %) von 447 Personen, während von den 391 Personen ohne Behandlung 62 (15,9 %) starben (119).

Zuletzt wird noch eine RCT erwähnt, welche bereits angelaufen ist.

Die doppelblinde VIVID-Studie von *Wang et al.* schließt 2.700 PatientInnen in den USA ein, davon 1.500 bestätigt SARS-CoV-2-Infizierte und 1.200 Kontaktpersonen. Alle TeilnehmerInnen werden im Verhältnis 1:1 in eine Interventionsgruppe und eine Placebogruppe randomisiert. Die Interventionsgruppe erhält eine initiale Bolusdosis und anschließend 3.200 IU Cholecalciferol täglich über vier Wochen. Primäre Endpunkte sind die Hospitalisierungsrate und Sterblichkeit, sekundäre Endpunkte sind Schwere der Symptome und Dauer bis zur Serokonversion der Kontaktpersonen (120). Bei dieser

interessanten und großen Studie besteht leider wieder das häufige Problem einer fehlenden Selektion für Vitamin D Mangel.

Die randomisierte Studie von *Lakkireddy et al.* wurde ursprünglich in diese Arbeit aufgenommen, allerdings wurde diese im April 2022 zurückgezogen. Grund war eine mangelhafte Randomisierung, wodurch die Ergebnisse ihre Validität verloren (121).

3.2.3 Metaanalysen

Metaanalysen					
Name	Jahr	$\sum n$	Inkludierte Studien	Endpunkte	Suchstrategie
Munshi (122)	Juli 2020	376	6 Retrospektive Studien	-Mortalität -ICU-Aufnahmen -Schwere des Verlaufs	Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, Scopus, Web of Science, MedRxiv bis Juni 2020
Rawat (123)	Juni 2021	467	3 RCTs 2 "quasi-experimentelle" Studien	-Mortalität bis zur längsten Follow-up-Periode -ICU-Aufnahmen -Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung	PubMed, Embase, Scopus bis Mai 2021
Shah (124)	Januar 2021	532	2 RCTs 1 Fall-Kontroll-Studie	-Mortalität -ICU-Aufnahmen	MEDLINE, Google Scholar, Preprint Server bis Dezember 2020
Oscanoa (125)	April 2021	2.692	23 Beobachtungsstudien	-Mortalität -Schwere des Verlaufs	PubMed, EMBASE, Google Scholar, Cochrane Library bis Dezember 2020
Ghasemian (126)	August 2021	11.901	23 Beobachtungsstudien	-Mortalität -Schwere des Verlaufs -Inzidenz	PubMed, Scopus, Embase, Web of Science bis Dezember 2020
Szarpak (127)	Juli 2021	14.485	13 Beobachtungsstudien	-Inzidenz	PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, Scopus bis Mai 2021
Kazemi (128)	September 2021	18.606	2 RCTs 37 Beobachtungsstudien	-Mortalität -Inzidenz -Häufigkeit der ICU-Aufnahmen	PubMed, Scopus, Web of Science, die ersten 500 Google Scholar Suchergebnisse bis November 2020

				-Schwere der Erkrankung	
Bassatne (129)	Juni 2021	18.780	3 RCTs 31 Beobachtungsstudien	-Mortalität -Häufigkeit der ICU-Aufnahmen -Dauer des Aufenthalts an der Klinik -Schwere des Verlaufs -Inzidenz	Medline, Embase, CINAHL, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov bis Januar 2021
Teshome (130)	März 2021	91.120	14 Beobachtungsstudien	-Inzidenz	PubMed, Cochrane Library, Wiley library, Scopus, SciELO bis Dezember 2020
Liu (131)	Januar 2021	376.596	10 Fall-Kontroll-Studien	Inzidenz	PubMed, Embase, Cochrane Library bis September 2020
Petrelli (132)	Juli 2021	612.601	1 RCT 42 Beobachtungsstudien	-Mortalität -Schwere des Verlaufs -Inzidenz	PubMed, Cochrane Library, EMBASE bis Januar 2021

Tabelle 6: Bisher verfügbare Metaanalysen zu Vitamin D und COVID-19, sortiert nach Stichprobengröße

Munshi et al. publizierten im Juli 2020 eine Metaanalyse, für die sie Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, Scopus, Web of Science, und MedRxiv bis Juni 2020 durchsuchten. Es wurde die Prognose einer COVID-19-Erkrankung in Abhängigkeit vom Vitamin-D-Serumspiegel der Personen untersucht. In den sechs inkludierten Studien retrospektiver Natur mit einer Gesamtzahl von 376 PatientInnen wurde dabei die Schwere des Verlaufs, die ICU-Aufnahmen und die Mortalität gemessen. Die Endpunkte wurden nicht im Einzelnen ausgewertet, sondern unter dem Begriff „Prognose“ zusammengefasst. Da es sich hierbei um einen kumulativen Endpunkt handelt, ist eine genauere Auswertung im Rahmen der Diplomarbeit nicht möglich. Es stellte sich heraus, dass PatientInnen mit schlechter Prognose einen signifikant geringeren Vitamin-D-Spiegel hatten als Personen mit günstiger Prognose (122).

Bei der im Juni 2021 publizierten Metaanalyse von *Rawat et al.* wurden PubMed, Embase und Scopus nach RCTs und quasi-experimentelle Studien bis Mai 2021 durchsucht. Neben den drei RCTs von Castillo et al., Rastogi et al. und Murai et al. (siehe oben) wurden noch zwei weitere quasi-experimentelle Studien von Annweiler G. et al., sowie von Annweiler C. et al. in die Metaanalyse inkludiert. Es wurden die Endpunkte Mortalität, ICU-Aufnahmen und Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung evaluiert. Laut dem GRADE-Ansatz (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) ist die Evidenzsicherheit bezüglich der drei Endpunkte allerdings als sehr gering einzustufen. Auch die Heterogenität (I^2) wird als zu hoch eingestuft (123).

Für die Metaanalyse von *Shah et al.*, die im Januar 2021 veröffentlicht wurde, wurden MEDLINE, Google Scholar, und Preprint Server bis Dezember 2020 durchsucht. Drei Studien mit insgesamt 532 Personen wurden in die Analyse einbezogen. Zwei davon waren die RCTs von Castillo et al. und von Murai et al. (siehe oben). Die dritte Studie war eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie von Hernández und KollegInnen. Untersucht wurden die Mortalität und die ICU-Aufnahmen (124).

Oscanoa et al. durchsuchten für ihre Metaanalyse PubMed, EMBASE, Google Scholar und Cochrane bis Dezember 2020 und publizierten diese dann im April 2021. Die Analyse enthielt 23 Studien, darunter Kohortenstudien, Querschnittsstudien und Fall-Kontroll-Studien, welche insgesamt 2.692 TeilnehmerInnen umfassten. Hierbei wurden die Parameter Mortalität und die Schwere des Verlaufs bei SARS-CoV-2-positiven

PatientInnen in Zusammenhang mit dem Vitamin-D-Spiegel untersucht. Als suffizient galt ein Spiegel von mindestens 50 nmol/L, alles darunter wurde als Mangel deklariert. Werte < 30 nmol/L galten als schwerer Mangel (125).

Ghasemian et al. publizierten im August 2021 eine Metaanalyse, bei der sie aus 23 Studien mit insgesamt 11.901 TeilnehmerInnen Daten erhoben. Dabei wurden PubMed, Scopus, Embase und Web of Science bis Dezember 2020 durchsucht. Sowohl prospektive als auch retrospektive Studien waren enthalten. Neben anderen Endpunkten wurde der Einfluss von einem Vitamin-D-Mangel auf Mortalität, Häufigkeit einer SARS-CoV-2 Infektion und Schwere der COVID-19-Erkrankung untersucht. Bei dieser Metaanalyse wurde ein Vitamin-D-Spiegel > 75 nmol/L als suffizient beschrieben, unter 50 nmol/L wurde ein Mangel definiert. Der Bereich dazwischen galt als insuffizient (126).

Szarpak et al. durchsuchten für ihre Metaanalyse die Datenbanken PubMed, EMBASE, das Web of Science, Cochrane und Scopus bis Mai 2021. Um den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Infektion mit SARS-CoV-2 und Vitamin-D-Spiegel zu beleuchten, wurden insgesamt 13 Studien mit 14.485 PatientInnen ausgewertet, darunter sowohl retrospektive Studien als auch bevölkerungsbasierte Studien und prospektive Kohortenstudien (127).

Kazemi et al. führten im September 2021 eine Metaanalyse durch, bei der 39 Studien (2 RCTs und 37 Beobachtungsstudien) aus verschiedenen Regionen ausgewertet wurden. PubMed, Scopus, und Web of Science, sowie die ersten 500 Google Scholar Suchergebnisse bis November 2020 wurden in die Recherche miteinbezogen. Der Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegel und COVID-19-Erkrankung wurde im Hinblick auf Mortalität, Inzidenz, Häufigkeit der ICU-Aufnahmen und Schwere der Erkrankung untersucht. Bei den StudienteilnehmerInnen handelte es sich überwiegend um erwachsene Personen, einzelne Studien wurden auch an Kindern oder schwangeren Frauen durchgeführt. Aus der Metaanalyse von zehn Studien geht hervor, dass TeilnehmerInnen, die positiv auf das Virus getestet wurden, einen um durchschnittlich 7 ng/mL geringeren Vitamin-D-Serumspiegel hatten als gesunde Personen (128).

Die im Juni 2021 veröffentlichte Metaanalyse von *Bassatne et al.* untersuchte 31 Beobachtungsstudien und drei RCTs in Bezug auf den Vitamin-D-Status von COVID-19-

erkrankten Personen. Dafür wurden Medline, Embase, CINAHL, Cochrane und ClinicalTrials.gov bis Januar 2021 durchsucht. Die Endpunkte waren unter anderem Mortalität, Häufigkeit der ICU-Aufnahmen, Dauer des Krankenhausaufenthalts, Schwere des Verlaufs und die Inzidenz (129).

Teshome et al. publizierten im März 2021 eine Metaanalyse, bei der die Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen in Abhängigkeit von der Vitamin-D-Versorgung evaluiert wurde. Dazu wurden bis Dezember 2020 die online Datenbanken PubMed, Cochrane, Wiley library, Scopus und SciELO durchsucht. 14 Studien wurden zusammengetragen, darunter Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien, Kohortenstudien und Studienzwischenauswertungen (130).

Liu et al. führten eine Metaanalyse durch, bei der PubMed, Embase, und die Cochrane Library bis September 2020 untersucht wurden. Zehn Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 376.596 TeilnehmerInnen wurden im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und einer COVID-19-Erkrankung untersucht. Den primären Endpunkt stellte die Inzidenz dar. Personen, die SARS-CoV-2-positiv und keinen suffizienten Vitamin-D-Spiegel ($\leq 72,5$ nmol/L) hatten, wurden mit Personen ohne COVID-19-Erkrankung verglichen. Der Stichprobenumfang der einzelnen Studien variierte von 102 bis 348.598 Personen stark (131).

In der Metaanalyse von *Petrelli et al.*, welche im Juli 2021 publiziert wurde, sind 42 Beobachtungsstudien und retrospektive Studien, sowie eine randomisierte Studie untersucht worden. Mit einer gesamten PatientInnenzahl von 612.601 wurde die Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Status und der Mortalität, der Schwere des Verlaufs und der Inzidenz von COVID-19 geprüft. Dazu wurden PubMed, Cochrane Library und EMBASE bis Januar 2021 durchsucht (132).

In den folgenden Kapiteln sollen die einzelnen Endpunkte in Bezug auf die angeführten Studien erläutert werden.

3.2.4 Mortalität

Mortalität in RCTs			
Name	∑n	Interventionsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)
Elamir (107)	50	0 von 25 Personen (0%)	3 von 25 Personen (12%)
De Niet (108)	50	4 von 21 Personen (19%)	3 von 22 Personen (14%)
Soliman (109)	56	7 von 40 Personen (17,8%)	3 von 16 Personen (18,8%)
Sabico (110)	69	1 von 36 Personen (2,7%)	0 von 33 Personen (0%)
Castillo (111)	76	0 von 50 Personen (0%)	2 von 26 Personen (7,7%)
Karonova (112)	91	Keine Angabe	Keine Angabe
Maghbooli (113)	106	3 von 53 Personen (6%)	5 von 53 Personen (9%)
Mariani (114)	218	5 von 115 Personen (4,3%)	2 von 103 Personen (1,9%)
Murai (115)	240	9 von 119 Personen (7,6%)	6 von 118 Personen (5,1%)
Annweiler (116)	254	Tag 14: 8 von 127 Personen (6%) Tag 28: 19 von 126 Personen (15%)	14 von 127 Personen (11%) 21 von 126 Personen (17%)
Villasis-Keever (117)	321	0 von 160 Personen (0%)	0 von 161 Personen (0%)
Cannata-Andía (118)	543	22 von 274 Personen (8%)	15 von 269 Personen (5,6%)

Tabelle 7: Mortalität in den einzelnen RCTs.

Elamir et al. (107) stellten bezüglich der Mortalität keinen signifikanten Unterschied fest ($p=0,23$). In der Interventionsgruppe starb keiner der 25 TeilnehmerInnen (0%) während in der Kontrollgruppe 3 von 25 Personen starben (12%).

Die Gesamtsterblichkeit in der Interventionsgruppe bei *De Niet et al. (108)* belief sich in der Vitamin-D-Gruppe auf 19% (4/21) und in der Kontrollgruppe auf 14% (3/22). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,286$). Die Mortalität durch COVID-19 unterschied sich ebenfalls nicht signifikant ($p=0,129$). In der Interventionsgruppe starb eine von 21 Personen (4,8%), während in der Kontrollgruppe 3 von 22 Personen (12%) starben.

Die Mortalität bei der Studie von *Sabico et al. (110)* war weder primärer noch sekundärer Endpunkt, wurde aber dennoch protokolliert. Dabei zeigte sich ein einzelner Todesfall in der Gruppe, die 5.000 IU erhielt und keiner in der Standarddosisgruppe mit 1.000 IU. Aus den Daten der Studie geht hervor, dass die Vitamin-D-Spiegel durchschnittlich bereits vor der Intervention, sowohl bei der ersten (mit 63,0 nmol/L), als auch bei der zweiten Gruppe (mit 53,4 nmol/L) relativ hoch waren, bzw. kein starker Mangel vorlag. Somit wäre ein potenzieller Effekt von zusätzlichem Vitamin D abgeschwächt.

Bezüglich der Sterblichkeit kam es in der Studie von *Castillo et al. (111)* bei der Kontrollgruppe zu zwei Todesfällen, während in der Interventionsgruppe keine Person verstarb. Allerdings hat auch diese Studie Einschränkungen in ihrer Aussagekraft. Beispielsweise fand keine Placebokontrolle statt und es wurde weder zu Beginn noch während dem Verabreichungszeitraum oder nach der Intervention der Vitamin-D-Serumspiegel bestimmt.

In der Studie von *Karonova et al. (112)* konnte kein Zusammenhang zwischen der Mortalität und der Gabe von Vitamin D bestätigt werden.

Die Mortalität stellte bei der Studie von *Maghbooli et al. (113)* einen der Endpunkte dar. In der Vitamin-D-Gruppe starben 6% der TeilnehmerInnen, während in der Placebogruppe die Mortalität bei 9 % lag. Der Unterschied wurde als nicht signifikant beschrieben.

Mariani et al. (114) stellten bezüglich der Mortalität in der Klinik keinen signifikanten Unterschied fest ($p=0,451$). In der Gruppe, die Vitamin D erhielt, starben 5 von 115 Personen (4,3%) und in der Placebogruppe 2 von 103 Personen (1,9%).

Bei der Studie von *Murai et al. (115)* war die Mortalität neben anderen Größen einer der sekundären Endpunkte. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Interventionsgruppe und der Placebogruppe (7,6% vs. 5,1%).

Die Studie von *Annweiler et al. (116)* zeigte bei der Hochdosisgruppe, dass 8 von 127 Personen (6%) an Tag 14 verstorben waren, während in der Standarddosisgruppe 14 von 127 Personen (11%) verstorben waren. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die Mortalität nach 28 Tagen unterschied sich nicht signifikant mit 15% (19/127 Personen) von der Standarddosisgruppe mit 17% (21/127 Personen).

Die Mortalität bei *Cannata-Andía et al. (118)* unterschied sich nicht signifikant. In der Vitamin-D-Gruppe starben 22 von 274 Personen (8%) und in der Kontrollgruppe 15 von 269 Personen (5,6%).

Mit Ausnahme der randomisierten Studie von *Rastogi et al. (106)* wurde die Mortalität in allen anderen Studien der Metaanalyse von *Rawat et al. (123)* untersucht. Insgesamt war die Mortalität bei PatientInnen, die Vitamin D erhalten haben, um 3,4% geringer, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

In Bezug auf die Mortalität stellte die Metaanalyse von *Shah et al. (124)* keinen signifikanten Effekt durch die Gabe von Vitamin D fest.

Die Metaanalyse von *Oscanoa et al. (125)* kam zu dem Ergebnis, dass ein Vitamin-D-Mangel mit einer höheren Mortalität assoziiert war. Subgruppenanalysen offenbarten zudem, dass Personen unter 60 Jahren, Männer, und Personen mit einem geringen Vitamin-D-Spiegel mit einem höheren Risiko für einen schweren Verlauf bzw. einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert waren.

Die Metaanalyse von *Ghasemian et al. (126)* berichtete von keinem signifikanten Einfluss von Vitamin D hinsichtlich der Mortalität.

Bezüglich der Sterblichkeit bei der Metaanalyse von *Kazemi et al. (128)* zeigten sowohl die gepoolte Analyse von Studien, die eine Cox-Survival-Methode verwendeten wie auch die Studien mit unbereinigter Odds-ratio eine signifikante Assoziation von Vitamin-D-Mangel und Mortalität. In Studien, die gemäß einer logistischen Regression adjustiert wurden, wurde kein solcher Zusammenhang entdeckt. Das Cox-Modell, welches die momentane Sterbewahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt einstuft, hat tendenziell eine größere statistische Aussagekraft, um die Auswirkung einer Intervention zu erkennen, als die logistische Regression, welche eine kumulative Wahrscheinlichkeit abbildet (133). Darüber hinaus zeigten sechs Studien auf, dass der Vitamin-D-Spiegel bei PatientInnen, die an SARS-CoV-2 verstarben, um ca. 9 ng/mL geringer war als bei denen, die überlebten. Insgesamt unterstützt diese Metaanalyse die positive Wirkung eines adäquaten Vitamin-D-Spiegels auf die Sterblichkeit von an COVID-19-erkrankten Personen.

Die Sterblichkeit stellte bei der Metaanalyse von *Bassatne et al. (129)* den primären Endpunkt dar. Von den 13 Querschnittsstudien und sieben Kohortenstudien ließen sieben Studien Aussagen bezüglich der Mortalität zu, während 13 Studien aus verschiedenen Gründen wie fehlenden numerischen Ergebnissen ausgeschlossen werden mussten. Diese verbleibenden sieben Studien (fünf Querschnittsstudien und zwei Kohortenstudien) beinhalteten 945 TeilnehmerInnen. Von 657 Personen mit einem Vitamin-D-Spiegel <20 ng/mL starben 158 Personen (24%) im Gegensatz zu 30 von 288 Personen (10,4%) mit einem suffizienten Vitamin-D-Spiegel. Zwar zeichnete sich ein Trend zur inversen Korrelation von Vitamin-D-Serumspiegel und Sterblichkeit ab, jedoch wurde die Aussagekraft dieser Ergebnisse bezüglich der Mortalität wegen der hohen Heterogenität und dem breiten Konfidenzintervall als gering eingestuft. Die Heterogenität der Studien zeigte sich beispielsweise in den Zeitpunkten der Messung des Vitamin-D-Gehaltes im Blut. Der Zeitraum erstreckte sich vom Tag der Aufnahme, über die ersten 48 Stunden bis hin zu sieben Tagen nach der Aufnahme ins Krankenhaus. Drei Studien dieser Metaanalyse, die einheitlich eine höhere Obergrenze (75 nmol/L) bezüglich der insuffizienten Vitamin-D-Versorgung festlegten, zeigten eine signifikant höhere Sterblichkeit bei PatientInnen, deren Spiegel unter diesem Grenzwert lag.

Bei der Metaanalyse von *Petrelli et al. (132)* wurde die Mortalität, welche als sekundärer Endpunkt definiert wurde, von acht Studien begutachtet. Sieben davon zeigten eine Reduktion der Todesfälle bei PatientInnen, die Vitamin D erhielten. Zudem zeigte die Metaanalyse, dass Individuen mit einem Vitamin-D-Mangel eine signifikant höhere Sterblichkeit aufwiesen als Personen mit adäquatem Status.

3.2.5 Inzidenz

Inzidenz der RCTS			
Name	Σn	Interventionsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)
Karonova (112)	91	10 von 38 Personen (26%)	18 von 40 Personen (45%)
Villasis-Keever (117)	321	7 von 150 Personen (4,7%)	26 von 152 Personen (17,1%)

Tabelle 8: COVID-19 Inzidenz in den RCTs.

In der RCT von *Karonova et al. (112)* wurde über einen Zeitraum von drei Monaten bei 10 von 38 Personen (26%), welche Vitamin D in höherer Dosierung erhielten, eine COVID-19-Infektion festgestellt. In der Standarddosierungsgruppe wurde bei 18 von 40 Personen (45%) eine Infektion festgestellt.

Die randomisierte Studie von *Villasis-Keever et al. (117)* zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion mit SARS-CoV-2 bei Personen aus der Vitamin-D-Gruppe signifikant geringer war ($p=0,001$). Hier infizierten sich laut Intention-to-treat-Analyse 7 von 150 Personen (4,7%) und laut Per-Protokoll-Analyse 6 von 94 Personen (6,4%). In der Placebogruppe waren dies 26 von 152 Personen (17,1%) in der Intention-to-treat-Analyse und in der Per-Protokoll-Analyse 24 von 98 Personen (24,5%).

Die von *Ghasemian et al. (126)* publizierte Metaanalyse stellte bei Personen mit einem Vitamin-D-Spiegel unter 50 nmol/L eine bis zu 3,3-mal höhere Wahrscheinlichkeit fest, mit SARS-CoV-2 infiziert zu werden.

Die Metaanalyse von *Szarpak et al. (127)* zeigte eine signifikante Assoziation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der SARS-CoV-2-Infektion. Positiv auf das Virus getestete

Personen hatten im Durchschnitt einen Vitamin-D-Spiegel von 14,1 ng/mL, während dieser bei negativ getesteten Personen signifikant höher bei 17,7 ng/mL lag.

In der Metaanalyse von *Kazemi et al. (128)* wurden acht Studien im Hinblick auf die Ansteckungswahrscheinlichkeit analysiert. Bei Individuen mit einem Vitamin D Mangel war die Wahrscheinlichkeit erhöht, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren. Die Analyse von zehn Studien zeigte zudem, dass Individuen, die mit SARS-CoV-2 infiziert waren im Vergleich zu gesunden TeilnehmerInnen einen um durchschnittlich 7 ng/mL signifikant niedrigeren Vitamin-D-Serumspiegel hatten.

Die Metaanalyse von *Bassatne et al. (129)* konnte bei 163 von 1.239 TeilnehmerInnen (13,2%) mit einem Vitamin-D-Mangel eine SARS-Cov-2 Positivität feststellen, während 753 von 7.209 Personen (10,4%) mit suffizientem Vitamin-D-Spiegel infiziert waren. Das relative Risiko wurde dabei mit 1,35 (95% Konfidenzintervall: 0,93-1,96) angegeben.

Acht von 14 Studien der Metaanalyse von *Teshome et al. (130)* befassten sich mit der Inzidenz von COVID-19-Infektionen im Zusammenhang mit dem Vitamin-D-Serumspiegel. Die Metaanalyse zeigte für Personen mit einem insuffizientem Vitamin-D-Spiegel eine ca. 80% höhere Wahrscheinlichkeit, sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren. Ein Mangel bzw. eine Insuffizienz wurde bei einem Cut-Off-Wert von unter 50 nmol/L bzw. 72,5 nmol/L festgelegt. Insgesamt wurde die Heterogenität der Studien als hoch eingestuft ($I^2 = 79.1\%$).

Vier von zehn untersuchten Studien der Metaanalyse von *Liu et al. (131)* stellten eine erhöhte Inzidenz der COVID-19-Erkrankung bei Personen mit einem Vitamin-D-Serumspiegel $\leq 72,5$ nmol/L fest. Zudem wurde in acht Studien bei SARS-CoV-2 positiven Personen ein durchschnittlich signifikant geringerer Vitamin-D-Spiegel beobachtet als bei Personen, die negativ auf SARS-CoV-2 getestet wurden.

Petrelli et al. (132) untersuchten in ihrer Metaanalyse in 43 Studien als primären Endpunkt die Inzidenz von COVID-19 in Abhängigkeit des Vitamin-D-Spiegels. Es stellte sich heraus, dass jene mit einem Vitamin-D-Mangel ein höheres Ansteckungsrisiko hatten als Personen mit suffizientem Vitamin-D-Spiegel. Die Grenze zum Mangel war in den Studien

unterschiedlich definiert und reichte von 15 bis 30 ng/mL. Es zeigte sich eine um 50% erhöhte Wahrscheinlichkeit sich mit SARS-CoV-2 zu infizieren, wenn der Spiegel unter 20 ng/mL lag im Vergleich zu jenen mit nicht-defizienten Werten.

3.2.6 Verkürzung der Erkrankungsdauer

Verkürzung der Erkrankungsdauer der RCTs			
Name	Σn	Interventionsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)
Rastogi (106)	40	10 von 16 Personen (62,5%) wurden innerhalb von 21 Tagen seronegativ	5 von 24 Personen (20,8%)
Elamir (107)	50	5,5 Tage Aufenthaltsdauer in der Klinik	9,2 Tage
De Niet (108)	50	4 Tage mittlere Aufenthaltsdauer in der Klinik 4 Tage mittlere ICU- Aufenthaltsdauer	8 Tage 12,8 Tage
Sabico (110)	69	6,2 Tage bis zum Abklingen des Hustens 11,4 Tage bis zur Rückkehr des Geschmackssinns	9,1 Tage 16,4 Tage
Maghbooli (113)	106	7 Tage Aufenthaltsdauer auf ICU	11 Tage
Mariani (114)	218	9 Tage	9 Tage

		mediane Aufenthaltsdauer in der Klinik	
Murai (115)	240	7 Tage Aufenthaltsdauer in der Klinik	7 Tage
Cannata-Andia (118)	543	10 Tage mediane Dauer des Klinikaufenthalts	9,5 Tage

Tabelle 9: Verkürzung der Erkrankungsdauer der einzelnen RCTs.

In der Studie von *Rastogi et al. (106)* wurde untersucht, wie viele PatientInnen jeweils in der Vitamin-D-Gruppe und in der Placebogruppe innerhalb von 21 Tagen SARS-CoV-2-negativ wurden. In der Interventionsgruppe wurde ein größerer Anteil (62,5%) verglichen mit der Kontrollgruppe (20,8%) negativ getestet. Dieser Unterschied war mit einem $p=0.018$ statistisch signifikant. Die durchschnittliche Zeit bis zum negativen PCR-Ergebnis war allerdings in beiden Gruppen mit 17,6 Tagen gleich.

In der Studie von *Elamir et al. (107)* war die mittlere Aufenthaltsdauer in der Klinik bei der Interventionsgruppe 5,5 Tage und bei der Kontrollgruppe 9,2 Tage. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant.

De Niet et al. (108) stellte einen signifikanten Unterschied bei der Verkürzung der Erkrankungsdauer fest ($p=0,003$). Die mittlere Aufenthaltsdauer in der Klinik belief sich in der Interventionsgruppe auf 4 Tage und in der Kontrollgruppe auf 8 Tage. Die mittlere ICU-Aufenthaltsdauer war 4 Tage in der Interventionsgruppe und 12,8 Tage in der Kontrollgruppe, unterschied sich allerdings nicht signifikant ($p=0,472$). Des Weiteren wurde der Anteil der hospitalisierten PatientInnen an diversen Tagen gemessen. An Tag 7 war zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe mit 19% (4 von 21 Personen) und der Placebogruppe mit 54% (12 von 22 Personen). An den Tagen 14, 21, 28 und 36 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Sabico et al. (110), die in ihrer Studie als primären Endpunkt die Anzahl der Tage bis zum Verschwinden der Symptome der COVID-19-Erkrankung untersuchten, stellten lediglich bei zwei einzelnen von elf untersuchten Symptomen einen signifikanten Unterschied fest.

In der Hochdosisgruppe dauerte es durchschnittlich 6,2 Tage bis der Husten abklang und 11,4 Tage bis der Geschmackssinn wieder vorhanden war, während dies in der Standarddosisgruppe durchschnittlich 9,1 und 16,9 Tage dauerte ($p=0,007$ und $p=0,035$). Als weiterer Endpunkt wurden auch die Tage bis zur Entlassung evaluiert. In der Standarddosisgruppe (1.000 IU) waren es im Schnitt sieben Tage, während in der Hochdosisgruppe (5.000 IU) die Aufenthaltsdauer durchschnittlich sechs Tage betrug. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Maghbooli et al. (113) verzeichneten in ihrer Studie bezüglich der Zeitspanne der ICU-Aufenthaltsdauer keinen signifikanten Unterschied. Während in der Interventionsgruppe die PatientInnen maximal sieben Tage auf der Intensivstation verbrachten, war die Zeitspanne bei den PatientInnen der Placebogruppe bei bis zu elf Tagen.

Mariani et al. (114) stellten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Aufenthaltsdauer in der Klinik fest. Der Median lag in beiden Gruppen bei sechs Tagen ($p=0,632$). Bei der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation wurde ebenfalls kein Unterschied festgestellt. Hier lag der Median jeweils bei 9 Tagen ($p=0,909$).

Murai et al. (115) untersuchten als primären Endpunkt die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer von COVID-19-PatientInnen. Die Anzahl der Tage unterschied sich zwischen der Interventionsgruppe (sieben Tage) und der Placebogruppe (sieben Tage) nicht.

Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts bei *Cannata-Andía et al. (118)* lag in der Interventionsgruppe bei 10 Tagen und bei der Kontrollgruppe bei 9,5 Tagen. Dies stellte keinen signifikanten Unterschied dar.

Laut der Metaanalyse von *Bassatne et al. (129)* zeigte eine Querschnittsstudie, dass PatientInnen mit einem Serumspiegel unter 50 nmol/L eine signifikant höhere mediane Aufenthaltsdauer hatten (zwölf vs. acht Tage). Zwei weitere Studien legten die Grenze bei 75 nmol/L fest und konnten bei diesem Cut-Off-Wert keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Krankenhaus-Aufenthaltsdauer zwischen den Gruppen ausmachen.

3.2.7 Häufigkeit der ICU-Aufnahme

Häufigkeit der ICU-Aufnahme in RCTs			
Name	Σn	Interventionsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)
Elamir (107)	50	5 von 25 Personen (20%)	8 von 25 Personen (32%)
De Niet (108)	50	2 von 21 Personen (9,5%)	5 von 22 Personen (23%)
Sabico (110)	69	2 von 36 Personen (5,5%)	3 von 33 Personen (9%)
Castillo (111)	76	1 von 50 Personen (2%)	13 von 26 Personen (50%)
Maghbooli (113)	106	6 von 53 Personen (11%)	10 von 53 Personen (19%)
Mariani (114)	218	9 von 115 Personen (7,8%)	11 von 103 Personen (10,7%)
Murai (115)	240	19 von 120 Personen (16%)	25 von 120 Personen (21,2%)
Cannata-Andía (118)	543	47 von 274 Personen (17,2%)	44 von 269 Personen (16,4%)

Tabelle 10: Häufigkeit der ICU-Aufnahmen der einzelnen RCTs.

Bei der Studie von *Elamir et al. (107)* wurde die Häufigkeit der ICU-Aufnahmen kontrolliert. Fünf Fälle in der Vitamin-D-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant von acht Fällen aus der Kontrollgruppe.

Bei der Interventionsstudie von *De Niet et al. (108)* lag die ICU-Aufnahmerate bei der Interventionsgruppe bei 9,5% (2 von 21 Personen) und bei der Kontrollgruppe bei 23% (5 von 22 Personen), was keinen signifikanten Unterschied darstellte ($p=0,412$).

Von den fünf ICU-Aufnahmen aus der Studie von *Sabico et al. (110)* entfielen drei auf die 1.000 IU Gruppe und zwei auf die 5.000 IU Hochdosisgruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht.

Die Interventionsstudie von *Castillo et al. (111)* zeigte einen signifikanten Unterschied in der Rate an ICU-Aufnahmen zwischen den Gruppen. Von 50 Personen der Vitamin-D-Gruppe kam es zu einer einzigen ICU-Aufnahme (2%), während in der Kontrollgruppe von 26 Personen 13 (50%) auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten.

In der Studie von *Maghbooli et al. (113)* wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit von ICU-Aufnahmen festgestellt. In der Gruppe, die das Vitamin-D-Präparat erhielt, wurden 11% auf die Intensivstation verlegt, während der Anteil in der Placebogruppe bei 19% lag.

Bei der Studie von *Mariani et al. (114)* lag die Anzahl der ICU-Aufnahmen der Interventionsgruppe bei 7,8% (9 von 115 Personen) und in der Placebogruppe bei 10,7 % (11 von 103 Personen) mit einem P-Wert von 0,622.

Die Studie von *Murai et al. (115)* untersuchte als sekundären Endpunkt die Häufigkeit der ICU-Aufnahmen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe (16%) und der Placebogruppe (21,2%).

Bei *Cannata-Andía et al. (118)* lag die Zahl der ICU-Aufnahmen bei der Interventionsgruppe bei 17,2% und bei der Kontrollgruppe bei 16,4%. Somit wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

In zwei Studien der Metaanalyse von *Rawat et al. (123)* konnte die Aufnahme auf die Intensivstation analysiert werden. Dabei wurden Personen, welche Vitamin D supplementierten um 14,6% seltener auf die Intensivstation verlegt; dies war allerdings statistisch nicht signifikant.

Hinsichtlich der ICU-Aufnahmen konnte bei der Metaanalyse von *Shah et al. (124)* festgestellt werden, dass die Interventionsgruppen ein geringeres Risiko hatten, auf die Intensivstation aufgenommen zu werden als die Kontrollgruppen. In der Interventionsgruppe waren es 21 von 189 Personen, während in der Kontrollgruppe 88 von 343 Personen auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten. Je nach verwendetem statistischem Modell war das Ergebnis signifikant oder nicht signifikant.

Bei der Metaanalyse von *Kazemi et al. (128)* befassten sich drei Studien mit der ICU-Aufnahme. Es zeigte sich, dass Personen mit einem Vitamin-D-Mangel kein signifikant höheres Risiko hatten, auf die Intensivstation aufgenommen zu werden.

Insgesamt wurden in der Metaanalyse von *Bassatne et al. (129)* bezüglich der ICU-Aufnahme fünf Studien untersucht, wovon aber nur zwei Kohortenstudien und eine Querschnittsstudie mit insgesamt 480 TeilnehmerInnen für die Auswertung herangezogen werden konnten. Die Untersuchung zeigte einen nicht-signifikanten Trend zu einem erhöhten Risiko einer ICU-Aufnahme bei PatientInnen mit einem Cholecalciferol-Spiegel unter 50 nmol/L. 110 von 351 Personen (31,3%) mit Vitamin-D-Mangel wurden auf die Intensivstation aufgenommen, während nur acht von 129 Personen (6,2%) mit adäquatem Vitamin-D-Spiegel betroffen waren. Auch hier zeigte sich eine große Breite des Konfidenzintervalls wie auch eine niedrige Qualität der verfügbaren Studien.

3.2.8 Schwere des Verlaufs

Schwere des Verlaufs in RCTs			
Name	Σn	Interventionsgruppe n (%)	Kontrollgruppe n (%)
Elamir (107)	50	Notwendigkeit der Intubation: 0 von 25 Personen (0%) Anstieg des SaO ₂ /FIO ₂ - Quotienten: 91 Punkte	2 von 25 Personen (8%) 13 Punkte
De Niet (108)	50	- Dauer der konventionellen Sauerstofftherapie: 4 Tage	7 Tage
Soliman (109)	56	Notwendigkeit der Intubation: 14 von 40 Personen (35%)	4 von 16 Personen (25%)

Karonova (112)	91	0 Personen waren symptomatisch	9 Personen hatten einen milden Verlauf, die anderen 9 waren asymptomatisch
Maghbooli (113)	106	Sauerstoffbedarf: 32 von 53 Personen (60%) Notwendigkeit zur Beatmung/Intubation: 2 von 53 Personen (4%)	34 von 53 Personen (64%) 5 von 53 Personen (9%)
Mariani (114)	218	Änderung rSOFA-Score: 0% Änderung Quick-SOFA-Score: 0% Änderung SpO2: -1% Abfall der SpO2 \leq 90%: 22 von 115 Personen (19,1%) Mechanische Beatmung notwendig bei: 5 von 115 Personen (4,3%) Sauerstoffzufuhr >40%/nicht-invasiver mechanischer Beatmung/invasiver mechanischer Beatmung: 17 von 115 Personen (14,8%)	0% 0% -1% 14 von 103 Personen (13,1%) 6 von 103 Personen (5,8%) 15 von 103 Personen (14,6%)

Murai (115)	240	Notwendigkeit mechanischer Beatmung: 9 von 120 Personen (7,6%) Mittlere Dauer der Beatmung: 15 Tage	17 von 120 Personen (14,4%) 12,8 Tage
Villasis-Keever (117)	321	Keine von 150 Personen suchte die Klinik auf	Eine von 152 Personen suchte bei schwerem Verlauf die Klinik auf

Tabelle 11: Schwere des Verlaufs der einzelnen RCTs.

Elamir et al. (107) konnten zum Teil einen Effekt von Calcitriol auf die Schwere des Verlaufs feststellen. Der Anteil der PatientInnen, bei denen eine Intubation notwendig war, betrug in der Interventionsgruppe 0% und in der Kontrollgruppe 8%. Dies stellte allerdings keinen signifikanten Unterschied dar. Daneben wurde auch der SaO₂/FIO₂-Quotient erhoben, welcher als Maß für den Sauerstoffbedarf der PatientInnen galt. Dieser wurde am Tag der Entlassung mit dem Wert am Tag der Aufnahme verglichen. In der Kontrollgruppe verbesserte sich der Wert um 13 Punkte, während er in der Interventionsgruppe um 91 anstieg (p=0,03).

De Niet et al. (108) untersuchte diverse Parameter bei 50 Erkrankten, die die Schwere des Verlaufs widerspiegeln. Der Anteil der Personen, die eine Form der Sauerstofftherapie benötigten, war in der Vitamin-D-Gruppe mit 62% (13 von 21 Personen) geringer als in der Kontrollgruppe mit 86% (19 von 22 Personen, p=0,054). Bei der Dauer der konventionellen Sauerstofftherapie ließ sich ein signifikanter Unterschied feststellen (p=0,012). Die durchschnittliche Dauer in der Interventionsgruppe war 4 Tage und in der Kontrollgruppe 7 Tage. Des Weiteren wurde die Dauer der nicht-invasiven Beatmung, der nasalen high-flow Sauerstofftherapie, der invasiven mechanischen Beatmung oder der zusätzlichen Organunterstützung evaluiert. Diese lag in der Interventionsgruppe bei durchschnittlich 0,3 Tagen und in der Kontrollgruppe bei durchschnittlich 1,3 Tagen. Der Unterschied war nicht signifikant (p=0,306). Zuletzt wurde noch die Zeit bis zum

Verschwinden von Fieber für mindestens 48h ohne den Einsatz von Antipyretika gemessen (Vitamin-D-Gruppe: 7,7 Tage, Interventionsgruppe: 14,1 Tage, p-Wert 0,059).

Zusätzlich wurde die Schwere des Verlaufs noch anhand einer Skala der WHO für die klinische Verbesserung bewertet, welche zwischen Infektionsfreiheit, mildem, moderatem, schwerem Verlauf und Tod unterschied. Es konnte festgestellt werden, dass Personen der Vitamin-D-Gruppe am siebten Tag eine signifikante klinische Verbesserung aufwiesen ($p=0,005$). Während am ersten Tag 95% (20 von 21 Personen) an einem moderaten Verlauf litten, waren es am siebten Tag noch 19% (4 von 21 Personen). In der Kontrollgruppe waren ebenfalls 95% (21 von 22 Personen) von einem moderaten Verlauf betroffen, während es am Tag sieben noch 63% waren (14 von 22 Personen).

Bei der randomisierten Studie von *Soliman et al. (109)* wurde der Anteil der beatmeten PatientInnen untersucht. Dieser unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen der Interventionsgruppe (35%) und der Placebogruppe (25%).

Bei der Studie von *Karonova et al. (112)* wurden bei StudienteilnehmerInnen aus der Hochdosisgruppe ausschließlich asymptomatische Verläufe festgestellt, während in der Standarddosisgruppe 9 von 18 infizierten Personen einen milden Verlauf hatten und die anderen 9 Personen asymptomatisch waren.

Die Intensität des COVID-19-Verlaufs wurde in der Studie von *Maghbooli et al. (113)* ebenfalls bestimmt. Der Anteil der PatientInnen, die Sauerstoff benötigten, war in der Interventionsgruppe (60%) niedriger als in der Kontrollgruppe (64%). Auch der Anteil der Personen, die intubiert bzw. beatmet werden mussten, war geringer (4% vs. 9%). Beide Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Die Schwere des Verlaufs wurde in der Studie von *Mariani et al. (114)* mittels diverser Parameter erhoben. Der respiratory SOFA-Score (rSOFA-Score) änderte sich im Durchschnitt in den ersten sieben Tagen weder in der Interventionsgruppe noch in der Placebogruppe ($p=0,825$). Selbiges gilt für den quick SOFA-Score ($p=0,990$). Die Sauerstoffsättigung sank in beiden Gruppen jeweils um 1% durchschnittlich ($p=0,952$). Bei 22 von 115 Personen (19,1%) der Interventionsgruppe konnte ein Abfall der Sauerstoffsättigung $\leq 90\%$ festgestellt werden und bei 14 von 103 Personen (13,1%) der Placebogruppe ($p=0,359$). Mechanische Beatmung war notwendig bei 5 von 115 Personen

(4,3%) der Interventionsgruppe und bei 6 von 103 Personen (5,8%) der Placebogruppe ($p=0,851$). Der kombinierte Endpunkt von Sauerstoffzufuhr $>40\%$, nicht-invasiver mechanischer Beatmung oder invasiver mechanischer Beatmung zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p=1,0$). In der Interventionsgruppe benötigten 14,8% (17 von 115 Personen) diese Form der Atemunterstützung und in der Placebogruppe 14,6% (15 von 103 Personen). Akutes Nierenversagen manifestierte sich in beiden Gruppen zweimal ($p=1,0$).

In der Studie von *Murai et al. (115)* wurde auch die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung evaluiert. 7,6% der PatientInnen in der Vitamin-D-Gruppe und 14,4% in der Kontrollgruppe mussten beatmet werden. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant. Ebenfalls zeigte die einmalige Gabe von Vitamin D keinen signifikanten Effekt auf die mittlere Dauer der Beatmung. Diese betrug in der Interventionsgruppe 15 Tage und in der Kontrollgruppe 12,8 Tage. Dabei sollte allerdings erwähnt werden, dass in dieser Studie die Vitamin-D-Gabe durchschnittlich erst 10,3 Tage nach Symptombeginn erfolgte. Dadurch könnte die potentielle Wirkung von Vitamin D nicht gänzlich ausgeschöpft worden sein.

Bei der Studie von *Villasis-Keever et al. (117)* wurde in der Interventionsgruppe kein Klinikaufenthalt benötigt, während in der Placebogruppe eine Person mit schwerem Verlauf die Klinik aufsuchte.

Die Metaanalyse von *Rawat et al. (123)* untersuchte die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung bei den teilnehmenden PatientInnen. Es zeigte sich eine um 9% reduzierte Häufigkeit in der Interventionsgruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Dies stellte jedoch keinen signifikanten Unterschied dar.

Oscanoa et al. (125) stellten in ihrer Metaanalyse fest, dass Personen mit einem Vitamin-D-Spiegel < 50 nmol/L öfter schwer erkrankten.

Die Metaanalyse von *Ghasemian et al. (126)* fand heraus, dass bei Personen mit einem Vitamin-D-Mangel (<50 nmol/L) eine ungefähr 5-fache Erhöhung des Risikos für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Infektion vorliegt.

Bei der Metaanalyse von *Kazemi et al. (128)* wurden acht Studien ausgewertet, welche sich mit verschiedenen pulmonalen Komplikationen, wie beispielsweise der Notwendigkeit einer Beatmung oder dem Auftreten eines ARDS, befassten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in vier Studien ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel und einer pulmonalen Komplikation gefunden wurde, während in den weiteren vier Studien kein Zusammenhang festgestellt werden konnte. Die Analyse von zwölf Studien in der Metaanalyse, welche den Vitamin-D-Spiegel bei SARS-CoV-2-positiven PatientInnen mit schwerem Verlauf und mildem Verlauf verglichen, zeigten einen um 7,2 ng/mL geringeren Vitamin-D-Wert bei Personen mit schwerem Verlauf.

Bezüglich der Schwere des Verlaufs einer SARS-CoV-2-Infektion wurden in der Metaanalyse von *Bassatne et al. (129)* mehrere Größen erhoben, u.a die Notwendigkeit einer invasiven und einer nicht-invasiven Beatmung und die Schwere der Krankheit. Von fünf Studien konnten zwei eingeschlossen werden und berichteten über einen Trend für ein erhöhtes Risiko für eine invasive Beatmung bei PatientInnen (41/199, 20,6%) mit einem Vitamin-D-Mangel <20 ng/mL im Vergleich zu sieben von 48 (14,6%) PatientInnen mit darüber liegendem Vitamin-D-Spiegel. Bei der nicht-invasiven Beatmung zeigten zwei Studien eine signifikant häufigere nicht-invasive Beatmung bei Personen, deren Vitamin-D-Spiegel unter 12 ng/mL war. Zwei weitere Studien, die PatientInnen unter 20 ng/mL untersuchten, identifizierten keinen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und der Notwendigkeit zur nicht-invasiven Beatmung. Letztere wurde bei 18 von 199 (9%) PatientInnen ohne benötigt und bei vier von 48 (8,3%) Personen mit ausreichendem Vitamin-D-Spiegel. Sowohl Studien zu invasiver, als auch nicht-invasiver Beatmung waren allerdings von geringer Qualität. Die Schwere der Erkrankungen wurde in verschiedenen Studien unterschiedlich definiert. Zwei Studien sprachen von einem schweren Verlauf, wenn die Sauerstoffsättigung unter 93% fiel, Atembeschwerden oder Lungeninfiltrate >50% innerhalb von 24 bis 48 h auftraten oder Lungenversagen bzw. anderes Organversagen vorkam. Dabei wurde festgestellt, dass PatientInnen mit einem Serumspiegel von unter 30 ng/mL einen Trend zu einem schwereren Verlauf hatten.

Ein sekundärer Endpunkt der Metaanalyse von *Petrelli et al. (132)* war die Schwere des Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung. Es zeigte sich einerseits ein reduziertes Risiko eines schweren Verlaufs bei Personen mit suffizientem Vitamin-D-Spiegel, andererseits

wurde auch ein reduziertes Risiko für einen schweren Verlauf der Infektion bei Personen festgestellt, die Vitamin D supplementierten.

3.2.9 Synthese

Bei Betrachtung aller RCTs und Metaanalysen fällt auf, dass viele Metaanalysen einen signifikanten Zusammenhang zeigen und die negative Auswirkung von niedrigen Vitamin-D-Spiegeln auf den jeweiligen Endpunkt stützen, während einzelne RCTs keinen Benefit zeigten. Die einzelnen Studien sind jedoch zumeist klein (<100 ProbandInnen), wurden in der Regel akademisch ohne nennenswerte Finanzierung durchgeführt, sodass in aller Regel von einer unzureichenden Power/Fallzahl für die untersuchten Endpunkte ausgegangen werden muss. Des Weiteren sollte beachtet werden, dass mittlerweile ähnlich viele Metaanalysen wie RCTs vorliegen. Die vorhandenen Metaanalysen haben also oft die gleichen RCTs etwas unterschiedlich ausgewertet bzw. wurde jeweils nach Hinzukommen von einem RCT eine neue Auswertung durchgeführt.

Bezugnehmend auf die Mortalität zeigte eines der zwölf RCTs einen Effekt. Bei den Metaanalysen fanden sich allerdings Hinweise auf negative Einflüsse eines niedrigen Vitamin-D-Spiegels in Bezug auf die Mortalität. Der Effekt der Vitamin-D-Supplementierung wurde in einzelnen Metaanalysen untersucht, hier zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse zum Einfluss der Supplementierung auf die Sterblichkeit. Die Inzidenz wurde von zwei RCTs bei Mitarbeitern des Gesundheitssystems untersucht, welche jeweils einen Effekt zeigten. Bezüglich der Verkürzung der Erkrankungsdauer zeigen drei von acht RCTs einen signifikanten Effekt durch Vitamin D. Allerdings muss angemerkt werden, dass die durchschnittliche Zeit bis zur negativen PCR in einer der drei positiven Studien gleich war und dass der Großteil der Symptome in der zweiten Studie nicht signifikant unterschiedlich war. Lediglich eines von acht RCTs zeigte einen signifikanten Vorteil einer Vitamin-D-Gabe in Bezug auf die ICU-Aufnahme. In den Metaanalysen konnte ebenfalls ein vorteilhafter Trend von Vitamin-D-Gabe bzw. suffizienten Vitamin-D-Spiegeln auf die Häufigkeit der ICU-Aufnahme gefunden werden. Eine mögliche positive Wirkung auf die Schwere des Verlaufs kann durch drei von sieben RCTs gestützt werden. Allerdings zeigte sich in einer Studie nur in einem Endpunkt (SaO₂/FiO₂-Anstieg) ein signifikanter Effekt, eine andere Studie zeigte auch lediglich in zwei von 5 Endpunkten (Anteil der hospitalisierten PatientInnen an Tag 7 und Dauer der

konventionellen Sauerstofftherapie) einen signifikanten Effekt. Bei den Metaanalysen fanden sich aber Hinweise, dass ein insuffizienter Vitamin-D-Spiegel mit einem schwereren Verlauf einhergeht. Insgesamt kann festgehalten werden, dass solide Evidenz für einen Effekt von Vitamin D auf einen der oben gelisteten Parameter rar ist und die bisher durchgeführten/publizierten RCTs zu klein sind, um eine abschließende Beurteilung zu erlauben.

4 Diskussion

In dieser Literaturlarbeit wurde eine Übersicht über die aktuelle Datenlage zu Vitamin D und der aktuellen COVID-19-Pandemie erstellt (letzte Literaturlsuche: Juli 2022).

Es wurden einige, auch sehr große Beobachtungsstudien und Metaanalysen gefunden, von denen viele einen negativen Effekt von Vitamin-D-Defizienz auf diverse Endpunkte von PatientInnen mit Atemwegsinfektionen bzw. COVID-19-PatientInnen implizierten. Das Problem, das Beobachtungsstudien mit sich bringen, liegt jedoch darin, dass diese keine Kausalität, sondern nur eine Korrelation darlegen können. Theoretisch wären mehrere Szenarien denkbar, um die Ergebnisse der Korrelationsstudien zu begründen. Es könnte einerseits tatsächlich sein, dass ein verringerter Vitamin-D-Spiegel beispielsweise zu einer erhöhten Entzündungsreaktion führt, die dann einen schwereren Verlauf nach sich zieht. Andererseits wäre aber auch ein umgekehrtes Szenario möglich, indem eine initiale Infektion zu einer Entzündung führt, die dann wiederum zu einem Abfallen des Vitamin-D-Spiegels führt. Der Vitamin-D-Spiegel könnte dann aber zumindest als Surrogatmarker für die Erkrankungsschwere fungieren. Allerdings gibt es Studien, die zeigen, dass das Absinken des Vitamin-D-Levels keine Konsequenz einer akuten Infektion bzw. Entzündung ist (134). Selbstverständlich ist es auch möglich, dass der geringere Vitamin-D-Spiegel bei PatientInnen mit einer COVID-19-Infektion ein Phänomen ohne direkten Zusammenhang ist. So könnte beispielsweise argumentiert werden, dass die PatientInnen, die wegen eines schweren COVID-19-Verlaufs in die Klinik aufgenommen werden müssen, tendenziell älter sind und somit von Grund auf einen geringeren Vitamin-D-Spiegel haben. Auch im umgekehrten Szenario kann der „healthy-user-Effekt“ eine maßgebliche Rolle spielen. Dieser suggeriert in diesem Fall, dass Personen mit einem höheren bzw. suffizienten Vitamin-D-Spiegel häufiger an der frischen Luft sind, sich mehr bewegen, vitaler sind und dementsprechend seltener an Übergewicht, Hypertonie und anderen Risikofaktoren für einen schweren Verlauf leiden (125).

Um Kausalität zu beweisen, muss daher der Blick auf randomisierte Studien gelegt werden. Bei der Betrachtung der Non-COVID-19 bedingten Atemwegsinfektionen wurde klar gezeigt, dass Vitamin-D einen Effekt auf die Häufigkeit von wiederholtem Auftreten von Pneumonien hatte. Auch große Metaanalysen fanden einen positiven Effekt von Vitamin-D-Supplementierung auf das Auftreten von akuten Atemwegsinfektionen. Dieser

Effekt zeigte sich einerseits bei Personen mit einem initial geringem Vitamin-D-Spiegel, aber nur bei täglicher oder wöchentlicher Gabe, jedoch nicht bei selteneren Bolusgaben. Dieser fehlende Effekt einer unphysiologischen Bolus -Vitamin D Gabe wurde mittlerweile sogar für Rachitis und Tuberkulose bei Kindern bestätigt. Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass bei Vitamin-D-Supplementierung kurzzeitige, physiologische Dosierungsintervalle mit täglicher oder höchstens wöchentlicher Verabreichung eine wichtige Grundvoraussetzung sind.

Betrachtet man für den Zusammenhang von Vitamin D und COVID-19 die Metaanalysen, so gibt es zu jedem Endpunkt mindestens zwei Metaanalysen, die einen Zusammenhang bestätigen. Blickt man jeweils auf die RCTs für die einzelnen Endpunkte, so kann man feststellen, dass von zwölf RCTs, die die Mortalität auswerteten, nur eine Studie einen signifikanten positiven Effekt von Vitamin D beschreibt. Allerdings zeigten einige Metaanalysen ein positives Signal von suffizienten Vitamin-D-Spiegeln in Bezug auf die Mortalität. Bezüglich der Inzidenz wurden in den Metaanalysen durchgehend positive Ergebnisse gefunden, auch die zwei RCTs legten einen Effekt dar. Bezüglich der Verkürzung der Erkrankungsdauer berichteten drei von acht RCTs über einen vorteilhaften Effekt. Die Studie von Sabico et al. zeigte die positive Wirkung von Vitamin D allerdings nur bei zwei von elf untersuchten Symptomen. Betrachtet man die Häufigkeit der ICU-Aufnahmen, so konnte in einem von acht RCTs eine signifikant reduzierte Häufigkeit der Aufnahmen auf die Intensivstation festgestellt werden. Drei von sieben RCTs zeigten eine signifikante Wirkung bezüglich der Schwere des Verlaufs. In Zusammenschau der Literatur und unter Berücksichtigung der Metaanalysen ist nach aktuellem Stand anzunehmen, dass ein Vitamin-D-Mangel wahrscheinlich mit einem schwereren Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion einhergeht.

Mit Blick auf die einzelnen Endpunkte, welche in dieser Arbeit untersucht wurden, war beispielsweise zu erwarten, dass die Vitamin-D-Medikation mehr Einfluss auf die Schwere des Verlaufs als auf die Mortalität hat, da die meisten Personen, die versterben, einen schweren Verlauf hatten, allerdings nicht jeder schwere Verlauf den Tod zur Konsequenz hat. Auf die Mortalität haben Faktoren wie Vorerkrankungen, Alter oder Übergewicht schlichtweg einen proportional höheren Einfluss als der Vitamin-D-Spiegel. Ein etwaiger Effekt von Vitamin D ist also sicher klein, aber in Anbetracht der Veränderbarkeit und der hohen Fallzahlen dennoch höchst relevant.

Auch eine reduzierte Wahrscheinlichkeit für Menschen, sich überhaupt mit SARS-CoV-2 anzustecken, könnte ein relevanter Faktor im Zusammenhang mit steigenden COVID-19-Fallzahlen sein.

Auch in einem Blogartikel von Daniele Fanelli von der London School of Economics, welcher über einen Aufruf zu einer großflächigeren Verwendung von Vitamin D berichtet, wurde die Supplementierung von einem Großteil der befragten Ärzte befürwortet (135). Randomisierte Studien, die eine gewinnbringende Wirkung von Vitamin D auf die COVID-19-Erkrankung zeigen, sind allerdings rar. Die einzelnen Studien sind jedoch heterogen sowohl in ihrem Design als auch bezüglich der verwendeten Vitamin D Metaboliten und sind ebenfalls zum Teil von geringer Qualität. Limitationen sind die kleine Stichprobengröße (oft nur 50 ProbandInnen, meistens < 100), fehlende Placebo-Gabe, fehlende Verblindung, fehlende Selektion von PatientInnen mit Vitamin D Mangel oder überhaupt fehlende initiale Vitamin-D-Messung. Auch die größte bisher geplante und bereits angelaufene randomisierte kontrollierte Studie, die VIVID-Studie von Wang et al., welche eine geplante Stichprobengröße von 2.700 TeilnehmerInnen hat, selektioniert nicht für Vitamin D Mangel und wird daher vermutlich auch keine wesentliche Wissenserweiterung mit sich bringen.

Ein häufiger Konflikt bei der Gabe von Vitamin D stellt die Entscheidung zwischen Bolusgaben oder täglichen bzw. wöchentlichen Gaben dar. Auffällig ist allerdings, dass bei allen RCTs, bei denen eine positive Wirkung auf einen Endpunkt beobachtet wurde, eine kontinuierliche Supplementierung vorgenommen wurde. Eine Ausnahme bildet hier lediglich die Studie von Annweiler et al. (116). Die alleinige Bolusgabe von Vitamin D scheint also keinen nennenswerten Effekt zu haben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die meisten angeführten Metaanalysen positive Effekte eines suffizienten Vitamin-D-Spiegels auf verschiedene Endpunkte zeigten. Deshalb sollte auch im Hinblick auf die hohe Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels und die geringen Kosten, sowie dem verhältnismäßig seltenen Auftreten von Nebenwirkungen eine Vitamin-D-Supplementierung bei Personen mit einem Vitamin-D-Mangel empfohlen werden.

Laienzusammenfassung

Vitamin D ist bereits seit einiger Zeit dafür bekannt, positive Auswirkungen auf die Gesundheit des Menschen zu haben, insbesondere auf die Knochen und das Immunsystem. Im Kontext einer weltweiten Pandemie erscheint es deshalb vorteilhaft, sich einen möglichen Effekt bei der Behandlung von COVID-19 zu Nutze zu machen. Ein Benefit von Vitamin D auf Atemwegsinfektionen ist bekannt. Dabei stellte man jedoch fest, dass die tägliche oder wöchentliche Einnahme von Vitamin D längeren Dosierungsabständen klar überlegen ist. In dieser Arbeit wurde der Effekt auf verschiedene Parameter bezüglich der COVID-19 Erkrankung betrachtet. Untersucht wurden dabei die Sterblichkeit, die Schwere des Verlaufs, die Erkrankungsdauer, die Wahrscheinlichkeit an COVID-19 zu erkranken und die Wahrscheinlichkeit auf die Intensivstation aufgenommen zu werden. Dabei konnte in vielen Studien ein Zusammenhang zwischen einem adäquaten Vitamin-D-Spiegel im Blut und besseren Ergebnissen bezüglich der COVID-19-Erkrankung bzw. einem reduzierten Vitamin-D-Spiegel und schlechteren Ergebnissen hergestellt werden. Doch Zusammenhang bedeutet nicht automatisch Ursache. Es gibt nur wenige Studien, die zeigten, dass Vitamin D auch tatsächlich für einen besseren Verlauf oder mildere Symptome hilft. Es gibt also Hinweise, dass durch die Gabe von Vitamin D der Krankheitsverlauf milder wird, die Erkrankungsdauer etwas verkürzt wird. Für die Zukunft sollten bereits angelaufene Studien mit einer hohen Anzahl an TeilnehmerInnen mehr Klarheit bringen. Vitamin D ist somit sicher kein Allheilmittel, kann jedoch aufgrund seiner geringen Kosten, des seltenen Auftretens von Nebenwirkungen und seines potentiellen Nutzens bei Personen mit reduzierten Vitamin-D-Spiegeln in üblicher täglicher oder wöchentlich Dosis empfohlen werden.

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut. Antworten des Robert-Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D [homepage on the internet]. 2019 [cited 2022 July 27]. Available from: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html
2. Chiang CM, Ismaeel A, Griffis RB, Weems S. Effects of Vitamin D Supplementation on Muscle Strength in Athletes: A Systematic Review. *J Strength Cond Res.* 2017 Feb;31(2):566-574. doi: 10.1519/JSC.0000000000001518. PMID: 27379960.
3. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005 Aug;26(5):662-87. doi: 10.1210/er.2004-0002. Epub 2005 Mar 29. PMID: 15798098.
4. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011 Aug;59(6):881-6. doi: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755. PMID: 21527855; PMCID: PMC3166406.
5. Horn F. *Biochemie des Menschen*, 6. Auflage: Thieme; 2015.
6. Dötsch J. Vitamin-D-Stoffwechsel [document on the internet]. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 2014 [cited 2022 July 27]. available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1377755>
7. Robert-Koch-Institut. Ist zu viel Vitamin D schädlich? [homepage on the internet]. 2018 [cited 2022 July 27]. available from: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/FAQ11.html
8. National institutes of health, office of Dietary Supplements. Vitamin D Fact Sheet for Health Professionals [homepage on the internet]. 2021. [updated 2022 June 02; cited 2022 July 27]. available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Vitamin%20D-HealthProfessional/>
9. Robert-Koch-Institut. Wie wird der Vitamin-D-Status bestimmt und beurteilt? [homepage on the internet]. 2019 [cited 2022 July 27]. available from: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/FAQ07.html
10. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D [homepage on the internet]. 2012 [cited 2022 July 27]. available from: <https://www.dge.de/wissenschaft/weitere-publikationen/faqs/vitamin-d/?L=0#1m>
11. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal* 2016; 14(10):4547, 145 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4547
12. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):53-8. doi: 10.1210/jc.2010-2704. Epub 2010 Nov 29. PMID: 21118827; PMCID: PMC3046611.
13. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Jan;62(1):147-52. doi: 10.1111/jgs.12631. Epub 2013 Dec 18. PMID: 24350602.
14. Bundesamt für Strahlenschutz. Konsentierete Empfehlung zu UV-Strahlung und Vitamin D [homepage on the internet]. 2022 [cited 2022 July 27]. available from: <https://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/wirkung/akut/empfehlung-vitamin-d.html>

15. Schweizerische Eidgenossenschaft, Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV. Fachinformation zu Vitamin D [document on the internet].
16. Amrein K, Christopher KB, McNally JD. Understanding vitamin D deficiency in intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2015 Nov;41(11):1961-4. doi: 10.1007/s00134-015-3937-4. Epub 2015 Jul 4. PMID: 26142054.
17. Macdonald HM, Mavroeidi A, Fraser WD, Darling AL, Black AJ, Aucott L, et al. Sunlight and dietary contributions to the seasonal vitamin D status of cohorts of healthy postmenopausal women living at northerly latitudes: a major cause for concern? *Osteoporos Int.* 2011 Sep;22(9):2461-72. doi: 10.1007/s00198-010-1467-z. Epub 2010 Nov 18. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2011 Sep;22(9):2473-4. PMID: 21085934.
18. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016 Apr;103(4):1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26864360; PMCID: PMC5527850.
19. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Nov;74(11):1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31959942; PMCID: PMC7091696.
20. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jan;106(1):14-29. doi: 10.1007/s00223-019-00559-4. Epub 2019 May 8. PMID: 31069443.
21. Robert-Koch-Institut. Welche Folgen kann ein Vitamin-D-Mangel haben? [homepage on the internet] 2019 [cited 2022 July 27]. available from: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/FAQ05.html;jsessionid=2A1793AC1C03E6C6BB A2736FB16E603D.internet091
22. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3908. PMID: 21646368.
23. Pape HC., Kurtz A., Silbernagl S. *Physiologie*, 7. Auflage: Georg Thieme Verlag; 2014.
24. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Dec 5;347(1-2):25-9. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.038. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21664413; PMCID: PMC3405161.
25. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003 May;89(5):552-72. doi: 10.1079/BJN2003837. PMID: 12720576.
26. Pilz S, Verheyen N, Grübler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Jul;13(7):404-17. doi: 10.1038/nrcardio.2016.73. Epub 2016 May 6. PMID: 27150190.
27. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002 Jul;110(2):229-38. doi: 10.1172/JCI15219. PMID: 12122115; PMCID: PMC151055.

28. Li YC, Pirro AE, Amling M, Delling G, Baron R, Bronson R, et al. Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D-dependent rickets type II with alopecia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Sep 2;94(18):9831-5. doi: 10.1073/pnas.94.18.9831. PMID: 9275211; PMCID: PMC23277.
29. Husemoen LL, Skaaby T, Martinussen T, Jørgensen T, Thuesen BH, Kistorp C, et al. Investigating the causal effect of vitamin D on serum adiponectin using a Mendelian randomization approach. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Feb;68(2):189-95. doi: 10.1038/ejcn.2013.233. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24219894.
30. Leong A, Rehman W, Dastani Z, Greenwood C, Timpson N, Langsetmo L, et al. The causal effect of vitamin D binding protein (DBP) levels on calcemic and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2014 Oct 28;11(10):e1001751. doi: 10.1371/journal.pmed.1001751. PMID: 25350643; PMCID: PMC4211663.
31. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Grübler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015 Jun;65(6):1195-201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05319. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25801871.
32. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, et al. Clinical review: Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3551-60. doi: 10.1210/jc.2014-2136. Epub 2014 Jul 25. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):3219. PMID: 25062463; PMCID: PMC4483466.
33. Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, et al. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun 7;67(22):2593-603. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.508. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27058906; PMCID: PMC4893154.
34. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415629; PMCID: PMC6425757
35. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 10;(1):CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub3. PMID: 24414552.
36. Jain S, Dash P, Minz AP, Satpathi S, Samal AG, Behera PK, et al. Lipopolysaccharide (LPS) enhances prostate cancer metastasis potentially through NF- κ B activation and recurrent dexamethasone administration fails to suppress it in vivo. *Prostate*. 2019 Feb;79(2):168-182. doi: 10.1002/pros.23722. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30264470.
37. Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JW, et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev*. 2011 Oct;10(12):733-43. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.002. Epub 2011 May 18. PMID: 21621002.

38. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer*. 2014 May;14(5):342-57. doi: 10.1038/nrc3691. Epub 2014 Apr 4. PMID: 24705652.
39. Keum N, Giovannucci E. Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 Aug 26;111(5):976-80. doi: 10.1038/bjc.2014.294. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24918818; PMCID: PMC4150260.
40. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 23;(6):CD007469. doi: 10.1002/14651858.CD007469.pub2. PMID: 24953955..
41. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013 Jul 5;5(7):2502-21. doi: 10.3390/nu5072502. PMID: 23857223; PMCID: PMC3738984.
42. Amrein K, Papinutti A, Mathew E, Vila G, Parekh D. Vitamin D and critical illness: what endocrinology can learn from intensive care and vice versa. *Endocr Connect*. 2018 Dec 1;7(12):R304-R315. doi: 10.1530/EC-18-0184. PMID: 30352414; PMCID: PMC6240147.
43. European Food Safety Authority. Höchstaufnahmewerte für Vitamin D und Calcium überprüft [blog on the internet]. 2012 [cited 2022 July 27]. available from: <https://www.efsa.europa.eu/de/press/news/120727-0>
44. www.arztme.de. Lernmodul Sturzprävention Basiskurs [document on the internet]. 2022 [cited 2022 July 27]. available from: <https://www.arztme.de/elearning/sturzpraevention-basiskurs/#!page=lernmodul/natives-vitamin-d-oder-alfacalcidola>
45. Baxter. Fachinformation zu Vitalipid Adult [document on the internet]. 2015 [cited 2022 July 27]. available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwif98ap07XzAhWly6QKHx2wA_wQFnoECAoQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.baxter.de%2Fsites%2F%2Ffiles%2Febysai1301%2Ffiles%2F2019-01%2Fvitalipid_adult_fs.pdf&usg=AOvVaw30PEcB-cvWej7HOtYwUwRx
46. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging Clin Exp Res*. 2021 Jan;33(1):19-24. doi: 10.1007/s40520-020-01678-x. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32857334; PMCID: PMC7897606.
47. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr*. 2001 Feb;73(2):288-94. doi: 10.1093/ajcn/73.2.288. PMID: 11157326.
48. Billington EO, Burt LA, Rose MS, Davison EM, Gaudet S, Kan M, et al. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr 1;105(4):dgz212. doi: 10.1210/clinem/dgz212. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 25;106(4):e1932. PMID: 31746327.
49. Azer SM, Vaughan LE, Tebben PJ, Sas DJ. 24-Hydroxylase Deficiency Due to *CYP24A1* Sequence Variants: Comparison With Other Vitamin D-mediated Hypercalcemia Disorders. *J Endocr Soc*. 2021 Jul 2;5(9):bvab119. doi: 10.1210/jendso/bvab119. PMID: 34337279; PMCID: PMC8317629.

50. Amrein K, Sourij H, Wagner G, Holl A, Pieber TR, Smolle KH, et al. Short-term effects of high-dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care*. 2011;15(2):R104. doi: 10.1186/cc10120. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21443793; PMCID: PMC3219377.
51. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Oct 15;312(15):1520-30. doi: 10.1001/jama.2014.13204. Erratum in: *JAMA*. 2014 Nov 12;312(18):1932. PMID: 25268295.
52. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583. PMID: 28202713; PMCID: PMC5310969.
53. Amrein K, Parekh D, Westphal S, Preiser JC, Berghold A, Riedl R, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on 28-day mortality in adult critically ill patients with severe vitamin D deficiency: a study protocol of a multicentre, placebo-controlled double-blind phase III RCT (the VITDALIZE study). *BMJ Open*. 2019 Nov 12;9(11):e031083. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031083. PMID: 31722941; PMCID: PMC6858186.
54. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, Finck L, Banner-Goodspeed VM, et al. Early High-Dose Vitamin D₃ for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2529-2540. doi: 10.1056/NEJMoa1911124. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31826336; PMCID: PMC7306117.
55. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients*. 2013 Sep 13;5(9):3605-16. doi: 10.3390/nu5093605. PMID: 24067388; PMCID: PMC3798924.
56. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients*. 2018 Jul 24;10(8):953. doi: 10.3390/nu10080953. PMID: 30042334; PMCID: PMC6115827.
57. Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res*. 2007 Dec;22 Suppl 2:V64-8. doi: 10.1359/jbmr.07s221. PMID: 18290725.
58. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020 Apr 21;50(SI-1):563-570. doi: 10.3906/sag-2004-172. PMID: 32299206; PMCID: PMC7195982.
59. Amawi H, Abu Deiab GI, Aljabali AA, Dua K, Tambuwala MM. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Ther Deliv*. 2020 Apr;11(4):245-268. doi: 10.4155/tde-2020-0035. Epub 2020 May 12. PMID: 32397911; PMCID: PMC7222554.
60. Garosi VH, Tanhaie S, Chaboksavar F, Kamari T, Gheshlaghi PA, Toghrolri R, et al. An overview of 2019 novel coronavirus COVID-19 pandemic: A review study. *J Educ Health Promot*. 2021 Jul 30;10:280. doi: 10.4103/jehp.jehp_1403_20. PMID: 34485577; PMCID: PMC8395953.
61. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32015507; PMCID: PMC7095418.

62. Shan KJ, Wei C, Wang Y, Huan Q, Qian W. Host-specific asymmetric accumulation of mutation types reveals that the origin of SARS-CoV-2 is consistent with a natural process. *Innovation* (N Y). 2021 Aug 30;100159. doi: 10.1016/j.xinn.2021.100159. Epub ahead of print. PMID: 34485968; PMCID: PMC8405235.
63. Robert-Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 [homepage on the internet]. 2021 [cited 2022 July 27]. available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=D5D1AD6F62FA988B2B367E3FEB74CA67.internet071?nn=13490888#doc13776792bodyText2
64. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786. PMID: 32159775; PMCID: PMC7066521.
65. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jan;224(1):35-53.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.049. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32739398; PMCID: PMC7392880.
66. Kang Y, Xu S. Comprehensive overview of COVID-19 based on current evidence. *Dermatol Ther*. 2020 Sep;33(5):e13525. doi: 10.1111/dth.13525. Epub 2020 May 22. PMID: 32378801; PMCID: PMC7267400.
67. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6):1341-1343. doi: 10.3201/eid2606.200357. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32191173; PMCID: PMC7258488.
68. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021 Jan;2(1):e13-e22. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30172-5. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33521734; PMCID: PMC7837230.
69. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging*. 2020 Oct;66:35-41. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.05.013. Epub 2020 May 18. PMID: 32425338; PMCID: PMC7233216.
70. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1057-1069. doi: 10.1002/jmv.26398. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32761898; PMCID: PMC7436402.
71. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol*. 2020 Aug;45(8):100618. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32439197; PMCID: PMC7187881.
72. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32073213; PMCID: PMC7166509.
73. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct;50(10):e13362. doi: 10.1111/eci.13362. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32726868.

74. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 Oct;99:496-504. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.076. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32800858; PMCID: PMC7422797.
75. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Jul;75(7):1730-1741. doi: 10.1111/all.14238. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32077115.
76. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020 May;21(5):343-360. doi: 10.1631/jzus.B2000083. Epub 2020 May 8. PMID: 32425000; PMCID: PMC7205601.
77. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care.* 2019 Nov 27;23(1):374. doi: 10.1186/s13054-019-2663-7. PMID: 31775846; PMCID: PMC6880479.
78. Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, Bodí M, Martín-Loeches I, Solé-Violán J, et al. Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: A multicentre retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Dec;11:100243. doi: 10.1016/j.lanep.2021.100243. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34751263; PMCID: PMC8566166.
79. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control.* 2021 Jan;49(1):21-29. doi: 10.1016/j.ajic.2020.07.011. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32659413; PMCID: PMC7350782.
80. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar-Apr;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179124; PMCID: PMC7102608.
81. Robert-Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 17/21 [document on the internet]. 2021 [cited 2022 July 27]. available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/17_21.pdf?__blob=publicationFile
82. Moura DTH, McCarty TR, Ribeiro IB, Funari MP, Oliveira PVAG, Miranda Neto AA, et al. Diagnostic Characteristics of Serological-Based COVID-19 Testing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75:e2212. doi: 10.6061/clinics/2020/e2212. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32785570; PMCID: PMC7410353.
83. Kumavath R, Barh D, Andrade BS, Imchen M, Aburjaile FF, Ch A, et al. The Spike of SARS-CoV-2: Uniqueness and Applications. *Front Immunol.* 2021 Jul 8;12:663912. doi: 10.3389/fimmu.2021.663912. PMID: 34305894; PMCID: PMC8297464.
84. Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, Holtman GA, Yang B, Davenport C, et al. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Nov 19;11(11):CD013787. doi: 10.1002/14651858.CD013787. PMID: 33211319; PMCID: PMC8078159.

85. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020 Jun;17(6):701-709. doi: 10.1016/j.jacr.2020.03.006. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32283052; PMCID: PMC7151282.
86. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, Tong B, Wong C, Rieck B, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Sep-Oct;37:101825. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101825. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763496; PMCID: PMC7402237.
87. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
88. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020 Dec 14;24(1):696. doi: 10.1186/s13054-020-03400-9. PMID: 33317589; PMCID: PMC7735177.
89. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020 Mar 28;30(3):313-324. doi: 10.4014/jmb.2003.03011. PMID: 32238757
90. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187464; PMCID: PMC7121492.
91. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2022 Feb;22(2):209-221. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34534511; PMCID: PMC8439621.
92. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264556; PMCID: PMC7727327.
93. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
94. Kashour Z, Riaz M, Garbati MA, AlDosary O, Tlayjeh H, Gerberi D, et al. Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Jan 1;76(1):30-42. doi: 10.1093/jac/dkaa403. PMID: 33031488; PMCID: PMC7665543.
95. Elavarasi A, Prasad M, Seth T, Sahoo RK, Madan K, Nischal N, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020 Nov;35(11):3308-3314. doi: 10.1007/s11606-020-06146-w. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32885373; PMCID: PMC7471562.

96. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332779; PMCID: PMC7781101.
97. Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron R, Herrera S, Pérez-Molina JA, Moreno S, et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):238-243. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.021. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32979572; PMCID: PMC7510451.
98. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355.
99. Hatzl S, Posch F, Sareban N, Stradner M, Roszkopf K, Reisinger AC, et al. Convalescent plasma therapy and mortality in COVID-19 patients admitted to the ICU: a prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2021 May 12;11(1):73. doi: 10.1186/s13613-021-00867-9. PMID: 33978844; PMCID: PMC8114671.
100. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, Valk SJ, Kimber C, Dorando E, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 20;5(5):CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.pub4. PMID: 34013969; PMCID: PMC8135693.
101. Yang C, Lu Y, Wan M, Xu D, Yang X, Yang L, et al. Efficacy of High-Dose Vitamin D Supplementation as an Adjuvant Treatment on Pneumonia: Systematic Review and a Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Nutr Clin Pract*. 2021 Apr;36(2):368-384. doi: 10.1002/ncp.10585. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33037694.
102. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 May;9(5):276-292. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00051-6. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798465.
103. Crowe FL, Mughal MZ, Maroof Z, Berry J, Kaleem M, Abburu S, et al. Vitamin D for Growth and Rickets in Stunted Children: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 2021 Jan;147(1):e20200815. doi: 10.1542/peds.2020-0815. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33386335.
104. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Quinton R, Rhodes J, et al. Perspective: Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):e144-e149. doi: 10.7861/clinmed.2021-0035. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33593830; PMCID: PMC8002781.
105. Ketha H, Thacher TD, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Kumar R. Comparison of the effect of daily versus bolus dose maternal vitamin D₃ supplementation on the 24,25-dihydroxyvitamin D₃ to 25-hydroxyvitamin D₃ ratio. *Bone*. 2018 May;110:321-325. doi: 10.1016/j.bone.2018.02.024. Epub 2018 Feb 24. PMID: 29486367; PMCID: PMC5878742.

106. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*. 2022 Feb;98(1156):87-90. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139065. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33184146.
107. Elamir YM, Amir H, Lim S, Rana YP, Lopez CG, Feliciano NV, et al. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients. *Bone*. 2021 Sep 8;154:116175. doi: 10.1016/j.bone.2021.116175. Epub ahead of print. PMID: 34508882; PMCID: PMC8425676.
108. De Niet S, Trémège M, Coffiner M, Rousseau AF, Calmes D, Frix AN, et al. Positive Effects of Vitamin D Supplementation in Patients Hospitalized for COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2022 Jul 26;14(15):3048. doi: 10.3390/nu14153048. PMID: 35893907; PMCID: PMC9330587.
109. Soliman AR, Abdelaziz TS, Fathy A. Impact of Vitamin D Therapy on the Progress COVID-19: Six Weeks Follow-Up Study of Vitamin D Deficient Elderly Diabetes Patients. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2021 Sep. doi:10.1177/20101058211041405.
110. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH, et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2021 Jun 24;13(7):2170. doi: 10.3390/nu13072170. PMID: 34202578; PMCID: PMC8308273.
111. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, 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 Oct;203:105751. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32871238; PMCID: PMC7456194.
112. Karonova TL, Chernikova AT, Golovatyuk KA, Bykova ES, Grant WB, Kalinina OV, et al. Vitamin D Intake May Reduce SARS-CoV-2 Infection Morbidity in Health Care Workers. *Nutrients*. 2022 Jan 24;14(3):505. doi: 10.3390/nu14030505. PMID: 35276863; PMCID: PMC8839300.
113. Maghbooli Z, Sahraian MA, Jamalimoghadamsiahkali S, Asadi A, Zarei A, Zendehtdel A, et al. Treatment With 25-Hydroxyvitamin D₃ (Calcifediol) Is Associated With a Reduction in the Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Marker of Disease Severity in Hospitalized Patients With COVID-19: A Pilot Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Trial. *Endocr Pract*. 2021 Dec;27(12):1242-1251. doi: 10.1016/j.eprac.2021.09.016. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34653608; PMCID: PMC8511889.
114. Mariani J, Antonietti L, Tajer C, Ferder L, Insera F, Sanchez Cunto M, et al. High-dose vitamin D versus placebo to prevent complications in COVID-19 patients: Multicentre randomized controlled clinical trial. *PLoS One*. 2022 May 27;17(5):e0267918. doi: 10.1371/journal.pone.0267918. PMID: 35622854; PMCID: PMC9140264.
115. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1053-1060. doi: 10.1001/jama.2020.26848. PMID: 33595634; PMCID: PMC7890452.

116. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Gonsard J, Boucher S, Chapelet G, et al. High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): A multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. *PLoS Med.* 2022 May 31;19(5):e1003999. doi: 10.1371/journal.pmed.1003999. PMID: 35639792; PMCID: PMC9154122.
117. Villasis-Keever MA, López-Alarcón MG, Miranda-Navales G, Zurita-Cruz JN, Barrada-Vázquez AS, González-Ibarra J, et al. Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 in Frontline Healthcare Workers. A Randomized Clinical Trial. *Arch Med Res.* 2022 Jun;53(4):423-430. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.04.003. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35487792; PMCID: PMC9013626.
118. Cannata-Andía JB, Díaz-Sottolano A, Fernández P, Palomo-Antequera C, Herrero-Puente P, Mouzo R, et al. A single-oral bolus of 100,000 IU of cholecalciferol at hospital admission did not improve outcomes in the COVID-19 disease: the COVID-VIT-D-a randomised multicentre international clinical trial. *BMC Med.* 2022 Feb 18;20(1):83. doi: 10.1186/s12916-022-02290-8. PMID: 35177066; PMCID: PMC8853840.
119. Nogue X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, et al. Calcifediol Treatment and COVID-19-Related Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Sep 27;106(10):e4017-e4027. doi: 10.1210/clinem/dgab405. PMID: 34097036; PMCID: PMC8344647.
120. Wang R, DeGruttola V, Lei Q, Mayer KH, Redline S, Hazra A, et al. The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemp Clin Trials.* 2021 Jan;100:106176. doi: 10.1016/j.cct.2020.106176. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33045402; PMCID: PMC7547023.
121. Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, Karra ML, Raju ISSVPM, Ragini, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Sci Rep.* 2021 May 20;11(1):10641. doi: 10.1038/s41598-021-90189-4. Erratum in: *Sci Rep.* 2021 Aug 30;11(1):17652. PMID: 34017029; PMCID: PMC8138022.
122. Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021 Feb;93(2):733-740. doi: 10.1002/jmv.26360. Epub 2020 Oct 10. PMID: 32716073.
123. Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK. "Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis". *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Jul-Aug;15(4):102189. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102189. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34217144; PMCID: PMC8236412.
124. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis. *QJM.* 2021 May 19;114(3):175-181. doi: 10.1093/qjmed/hcab009. PMID: 33486522; PMCID: PMC7928587.
125. Oscanoa TJ, Amado J, Vidal X, Laird E, Ghashut RA, Romero-Ortuno R. The relationship between the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection and 25-hydroxyvitamin D concentration - a metaanalysis. *Adv Respir Med.* 2021;89(2):145-157. doi: 10.5603/ARM.a2021.0037. PMID: 33966262.
126. Ghasemian R, Shamshirian A, Heydari K, Malekan M, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin*

- Pract. 2021 Nov;75(11):e14675. doi: 10.1111/ijcp.14675. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34322971; PMCID: PMC8420549.
127. Szarpak L, Rafique Z, Gasecka A, Chirico F, Gawel W, Hernik J, et al. A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19. *Cardiol J*. 2021;28(5):647-654. doi: 10.5603/CJ.a2021.0072. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34308537; PMCID: PMC8428943.
128. Kazemi A, Mohammadi V, Aghababae SK, Golzarand M, Clark CCT, Babajafari S. Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Nutr*. 2021 Oct 1;12(5):1636-1658. doi: 10.1093/advances/nmab012. Erratum in: *Adv Nutr*. 2021 Oct 1;12(5):2040-2044. PMID: 33751020; PMCID: PMC7989595.
129. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2021 Jun;119:154753. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154753. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33774074; PMCID: PMC7989070.
130. Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2021 Mar 5;9:624559. doi: 10.3389/fpubh.2021.624559. PMID: 33748066; PMCID: PMC7973108.
131. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar;104:58-64. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.077. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33401034; PMCID: PMC7833186.
132. Petrelli F, Luciani A, Perego G, Dognini G, Colombelli PL, Ghidini A. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021 Jul;211:105883. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105883. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33775818; PMCID: PMC7997262.
133. George B, Seals S, Aban I. Survival analysis and regression models. *J Nucl Cardiol*. 2014 Aug;21(4):686-94. doi: 10.1007/s12350-014-9908-2. Epub 2014 May 9. PMID: 24810431; PMCID: PMC4111957.
134. Haugen J, Chandyo RK, Ulak M, Mathisen M, Basnet S, Brokstad KA, et al. 25-Hydroxy-Vitamin D Concentration Is Not Affected by Severe or Non-Severe Pneumonia, or Inflammation, in Young Children. *Nutrients*. 2017 Jan 17;9(1):52. doi: 10.3390/nu9010052. PMID: 28106720; PMCID: PMC5295096.
135. Fanelli D. Are public health policies keeping up with shifting scientific consensus? The case of vitamin D [blog on the internet]; 2022, Feb 4 [cited 2022 Sep 09]. Available from: <https://blogs.lse.ac.uk/covid19/2022/02/04/are-public-health-policies-keeping-up-with-shifting-scientific-consensus-the-case-of-vitamin-d/>.