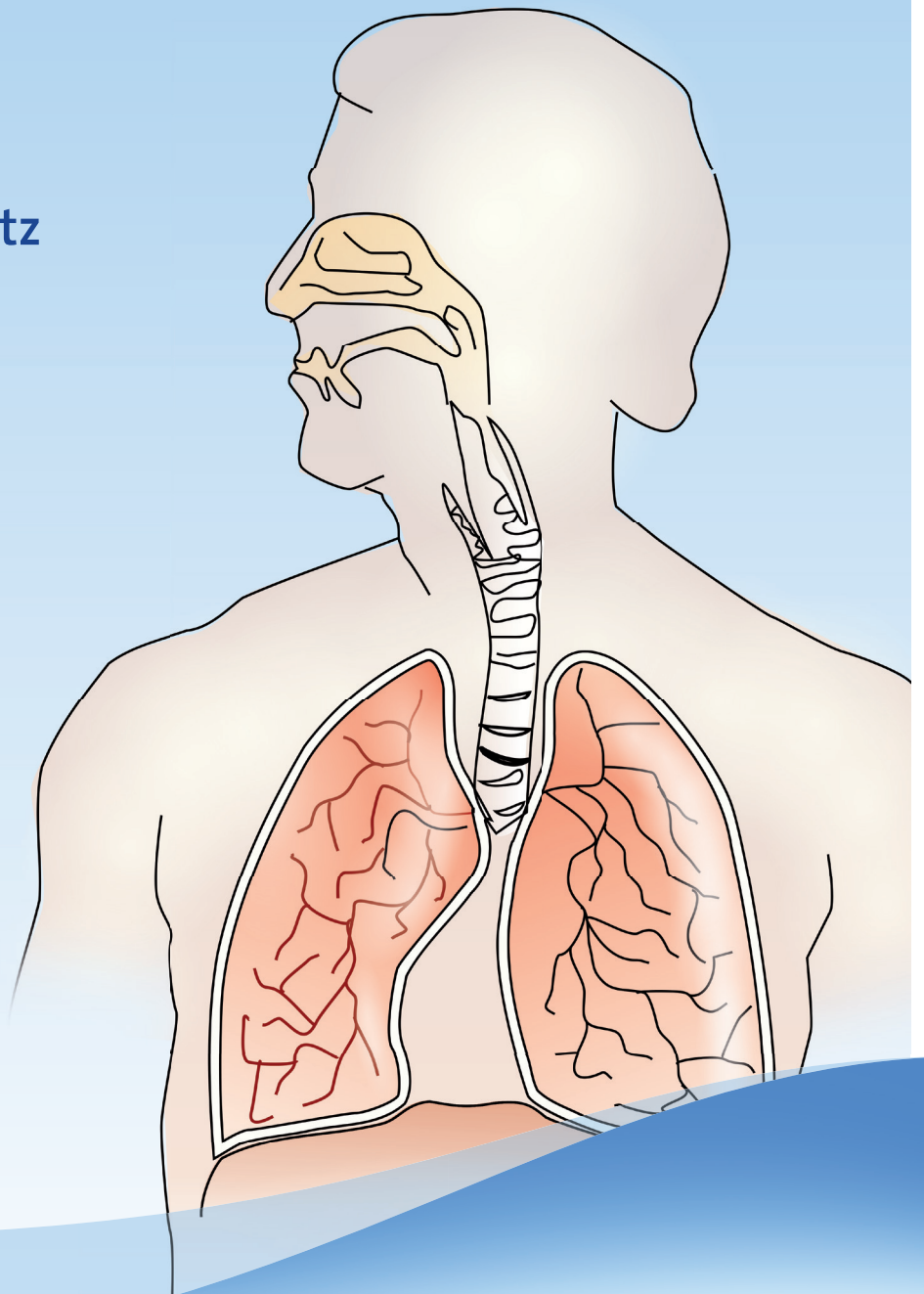


Bibliotheca Hevertica 14

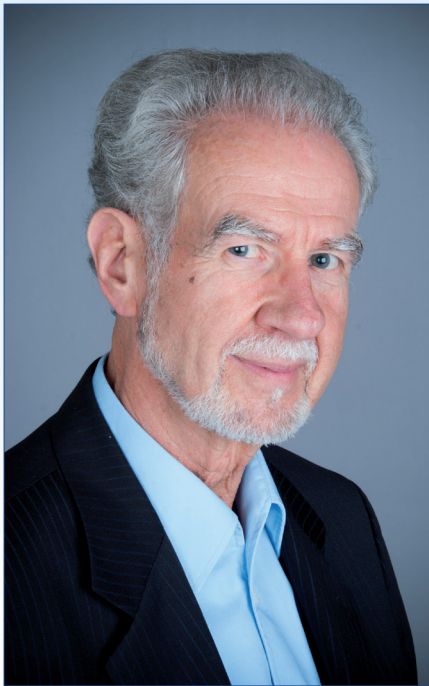
VITAMIN D

Die doppelte Speerspitze bei Atemwegserkrankungen

Prof. Dr. med. Jörg Spitz
Facharzt für Nuklear-,
Ernährungs- und
Präventionsmedizin



HEVERT
ARZNEIMITTEL



Prof. Dr. med. Jörg Spitz

Prof. Dr. med. Jörg Spitz

Facharzt für Nuklear-, Ernährungs- und Präventionsmedizin
Akademie für Menschliche Medizin
<https://spitzen-praevention.com>

Vitamin D – die doppelte Speerspitze bei Atemwegserkrankungen

September 2018

Bibliotheca Hevertica 14, 2018

Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG
In der Weiherwiese 1
D-55569 Nussbaum
info@hevert.de

Für die Richtigkeit der Ausführungen übernehmen wir keine Haftung, da der Autor grundsätzlich seine unabhängige Meinung und Erfahrung darstellt. Es gelten die Informationen der medizinischen Fach- bzw. Gebrauchsinformationen. Diese finden Sie im Fachkreisportal auf

www.hevert.de

(Benutzername und Passwort: vademecum)

Key Facts

Vitamin D moduliert das Immunsystem

- Vitamin D steigert die Aktivität des angeborenen Immunsystems (z. B. der Makrophagen) und führt zur vermehrten Produktion körpereigener Antibiotika.
- Es hemmt Teile des erworbenen Immunsystems (z. B. Th1-Zellen) und damit überschießende Immun- bzw. Entzündungsreaktionen.
- Vitamin D verbessert in der Summe die Abwehrleistung bei Infekten – nicht nur bei banalen Infekten – und reduziert gleichzeitig das Risiko für eine Autoimmunerkrankung.

Studien zeigen

- Vitamin D-Mangel erhöht das Risiko für akute Atemwegsinfekte sowie für Exazerbationen von Asthma und COPD. (Ginde et al. 2009)
- Gute Versorgung mit Vitamin D sorgt für weniger akute Atemwegsinfekte bei (ansonsten) Gesunden wie Kranken. (Matineau 2017)
- Vitamin D kann dosisabhängig die entzündlichen Veränderungen bei Asthma reduzieren. (Han Zhang et al. 2018)
- Schwerer Vitamin D-Mangel ist mit 30-fach erhöhtem Risiko für COPD-Exazerbation und 4-fach erhöhter Wahrscheinlichkeit für Krankenhausaufenthalt verbunden. (Malinowski et al. 2014)
- Vitamin D-Mangel kann für COPD-Patienten eine um zehn Jahre reduzierte Lebenserwartung bedeuten. (Færk et al. 2018)

Für die Praxis

- Vor Beginn und im Verlauf der Supplementation sollte der Vitamin D-Spiegel gemessen werden, unter anderem, da die „Verwertung“ (Sensitivität oder Resistenz) individuell sehr unterschiedlich sein kann.
- Die angemessene Dosis hängt auch vom Zielwert ab. Eine gute Vitamin D-Versorgung ist ab 30 ng/ml (75 nmol/l) gewährleistet.
- Die tägliche Gabe ist der wöchentlichen oder monatlichen Bolusgabe überlegen, gerade bei den Wirkungen aufs Immunsystem (und anderen nicht-endokrinen Wirkungen), dies belegen zahlreiche Studien, es sollte daher auch in der Praxis beachtet werden.

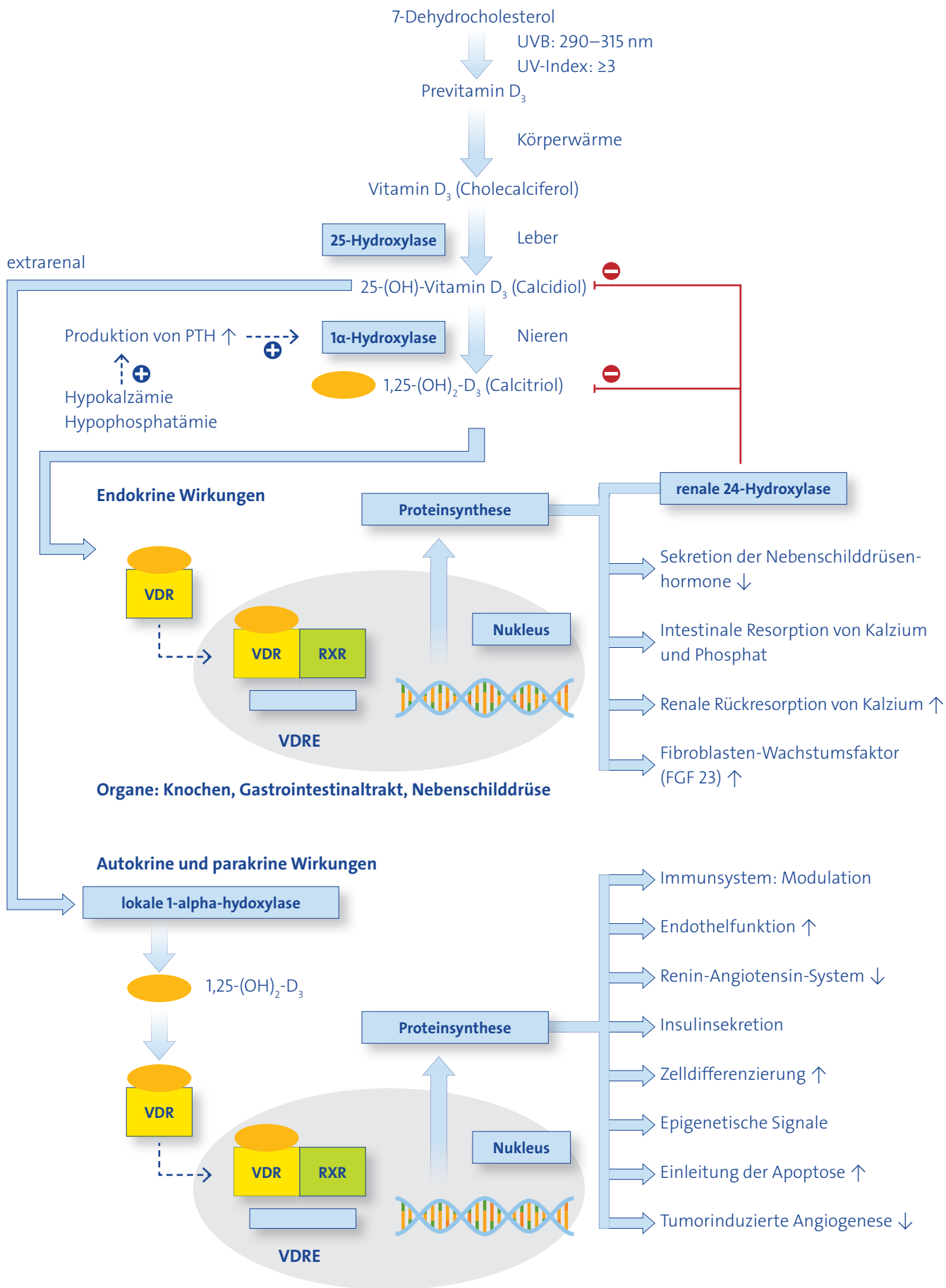
VITAMIN D

Die doppelte Speerspitze bei Atemwegserkrankungen

Zahlreiche Studien haben das Wissen um Vitamin D erheblich erweitert: Das Sonnenhormon ist nicht nur maßgeblich an der Regulation des Calcium- und Knochenhaushalts beteiligt, sondern hat ein Fülle von Wirkungen, möglicherweise auf nahezu alle Zellen, Gewebe- und Organfunktionen. Dabei sind die Effekte auf das Immunsystem prominent und mittlerweile gut belegt. Dies zeigt sich bei banalen Atemwegsinfekten, aber auch bei Asthma und COPD, deren Auftreten seit Jahrzehnten zunimmt. Der Artikel schildert anhand von Studiendaten die immunologischen Wirkungen und das Potenzial von Vitamin D bei den genannten Indikationen. Abschließend werden Dosisfragen diskutiert und auch Empfehlungen für die Praxis gegeben.

Eine gute Versorgung mit Vitamin D stellt eine doppelte Speerspitze im Kampf gegen die Volkskrankheiten Asthma und COPD dar. Die beiden synergistischen Wirkungsmechanismen von Vitamin D beruhen zum einen auf der Modulation des Entzündungsreizes in den Atemwegen der Lunge (entzündliche Infiltration) und zum andern auf der Verhinderung von „banalen“ Atemwegsinfekten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu belastenden Exazerbationen im ohnehin schon problematischen Alltag der Patienten führen.

Wie aber sieht es mit der Versorgungslage bei Vitamin D aus? Nach zahlreichen Büchern und zahllosen Vorträgen über Vitamin D in den zurückliegenden zehn Jahren könnte man meinen, dass das seinerzeit aufgezeigte Problem des Vitamin D-Mangels inzwischen längst beseitigt ist. Doch dem ist nicht so! Zwar haben die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zugenommen, erreichen jedoch nur einen Bruchteil der Bevölkerung, deren Mangel an Vitamin D auch in Deutschland offensichtlich weiter zunimmt [1].



Endothelzellen, Herz- und Skelettmuskulatur, Brust, Darm, Pankreas, Immunsystem (zum Beispiel Makrophagen) u. a.

VDRE = Vitamin D-Response-Element

Abb. 1: Entstehung und Ausmaß der Funktionalität des Sonnenhormons Vitamin D [3]



Die Ursachen hierfür sind vielfältig und reichen von dem ungenügenden Aufenthalt im Freien bis hin zur Verwendung von „Sonnen-Cremes“ mit immer höheren Schutzfaktoren. Nicht zuletzt spielt auch eine öffentlichkeitswirksame Strömung in Medizin und Ernährungswissenschaft eine Rolle: Ärzte und Wissenschaftler, die Vitamin D weiterhin fast ausschließlich als Knochen-Vitamin betrachten und zudem wider amtlichen epidemiologischen Zahlen behaupten, die Versorgungslage sei ausreichend. Daher sollen an dieser Stelle zunächst Grundlagen der Vitamin D-Produktion und Aktivierung und danach allgemeine klinische Aspekte der Vitamin D-Wirkungen komprimiert vorgestellt, bevor die speziellen Wirkungen im Immunsystem detailliert betrachtet werden.

Vitamin D-Aktivierung findet nicht nur in Leber und Niere statt

Aufgrund der unauflösbaren Beziehung zwischen der Sonne und dem Leben auf der Erde kommt dem Sonnenhormon Vitamin D sozusagen als Schutzschild des Lebens eine besondere Bedeutung zu. Dieser Zusammenhang ist wohl auch dafür verantwortlich, dass die Vorstufe des aktiven Hormons nicht irgendwo im Körper, sondern in unserer Haut unter dem Einfluss des Sonnenlichtes gebildet wird. Die Schäden, die durch die Einwirkung der hochenergetischen Sonnenstrahlung bedingt sind, werden sozusagen im Entstehen sogleich kompensiert.

Dabei wird Vitamin D mithilfe des Sonnenlichts (UV-B: 290 bis 315 nm) in der Haut aus der Vorstufe 7-Dehydrocholesterin (7-DHC) über die Zwischenstufe Provitamin D₃ gebildet. Provitamin D₃ wird durch Körperwärme in Vitamin D₃ (Cholecalciferol) umgewandelt. Bei exzessiver Sonnenlicht-Exposition werden Provitamin D₃ und Vitamin D₃ in inaktive Photoprodukte abgebaut, so dass eine übermäßige Bildung des Sonnenvitamins in der Haut verhindert wird. Die Leber wandelt Vitamin D₃ über

das mitochondriale Enzym 25-Hydroxylase (25-OHase: CYP27A1, CYP2R1) in 25-Hydroxy-Vitamin D (25(OH)D), Calcidiol genannt, um. Das mitochondriale CYP27A1 und das mikrosomale CYP2R1 sind die beiden wichtigsten Enzyme, die an der C-25 Hydroxylierung beteiligt sind, obwohl es mehrere CYP-Enzyme gibt, die eine 25-Hydroxylase (25-OHase) Aktivität zeigen, aber in diesen Fällen mit höherem K_m (Substratkonzentration) und geringerer V_{max} (Umsatzgeschwindigkeit). Der Serumwert 25(OH)D (1 ng/ml = 2,5 nmol/l) ist somit quasi das Barometer für die Labor-gestützte Einschätzung des Vitamin D-Status [2].

25(OH)D wird danach in den Nieren über das Enzym 25-Hydroxyvitamin D-1- α -Hydroxylase, auch bekannt als Cytochrom p450 27B1(1-OHase: CYP27B1), in das stoffwechselaktive Vitamin D-Hormon (1,25-(OH)₂-D) umgewandelt. Man bezeichnet dieses Enzym auch als renale 1-alpha-Hydroxylase, da es in der Niere vorkommt. Auf diesem Weg entsteht aktives Vitamin D für den Knochenstoffwechsel (endokrine Wirkung). Die renale Synthese von 1,25 (OH)₂D wird über mehrere Faktoren geregelt, dazu gehören der Serum-Wert für Phosphor und Calcium, der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF-23), das Parathormon (PTH) und der 1,25 (OH)₂D-Wert selbst [4].

Die Forschung der letzten Jahre hat allerdings ergeben, dass zusätzlich zu den Nieren eine Vielzahl von weiteren Geweben über eine lokale 1- α -Hydroxylase (1-OHase), also die Fähigkeit zu Bildung der aktiven Form des Sonnenhormons, verfügt. Die Zellen können demnach das biologisch aktive Vitamin D mit Hilfe ihrer lokalen 1-OHase selbst erzeugen – dies erklärt die in den vergangenen Jahren immer besser erforschten autokrinen und parakrinen Wirkungen von Vitamin D. 1 α ,25 (OH)₂D verhält sich wie die Sexualhormone (z. B. Estradiol) und Kortikosteroide (z. B. Cortison), die alle Steroidhormone sind. Über einen Rückkopplungsmechanismus, reguliert das 1 α ,25(OH)₂D-Niveau die Synthese von 1 α ,25 (OH)₂D und reduziert die Synthese und Sekretion von Parathormon in der Nebenschilddrüse. 1 α ,25 (OH)₂D induziert seine eigene Zersetzung durch die Aktivierung der 25-Hydroxy-Vitamin D-24-Hydroxylase (24-OHase: CYP24A1), die zum mehrstufigen Abbau sowohl von 25(OH)D als auch 1 α ,25(OH)₂D zu biologisch inaktiven, wasserlöslichen Metaboliten einschließlich Calcitriol-Säure führt [4].

Fülle von Wirkungen jenseits des Knochenstoffwechsels

Ein Vitamin D-Mangel äußert sich lange Zeit klinisch nur durch unspezifische Symptome (verstärkte Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Muskelschwäche, vermehrte Neigung zu Allergien etc.), sodass in aller Regel nicht die richtige Diagnose gestellt wird. Es erscheint daher ratsam, angesichts des weit verbreiteten Mangels in der Bevölkerung grundsätzlich die individuelle Versorgungssituation durch eine Blutuntersuchung abzuklären (siehe Praxisempfehlungen am Ende des Beitrags).

Inzwischen finden sich alleine in der internationalen Datenbank „pubmed“ unter dem Stichwort „Vitamin D“ rund 30.000 Beiträge. Die nachstehende Tabelle gibt lediglich die wesentlichsten klinischen Aspekte zu autokrinen und parakrinen Wirkungen von Vitamin D wieder.

Senkt den Blutdruck
Moduliert das angeborene und erworbene Immunsystem
Produziert körpereigene Antibiotika (AMP)
Schützt die Nervenzellen (zum Beispiel vor MS)
Bremst die Krebsentwicklung
Fördert und schützt eine Schwangerschaft
Verhindert eine Metastasenbildung
Verbessert die Überlebensrate von KHK-Patienten
Reduziert das Risiko für Diabetes Typ I und Typ II
Schützt vor peripherer arterieller Verschlusskrankung
Kräftigt die Muskulatur und verzögert die Pflegebedürftigkeit

Tab. 1: Bedeutung von Vitamin D für unsere Gesundheit (unvollständige Aufzählung, [5]).

Wie Vitamin D von klein auf das Immunsystem moduliert

Zwei der in der Tabelle genannten Eigenschaften bilden die Basis für die positive Wirkung von Vitamin D bei der „adjuvanten Therapie“ und Prävention von Asthma und COPD: zum einen die Modulation des Immunsystems und zum anderen die Bildung von körpereigenen Antibiotika. An beiden Eigenschaften ist die Interaktion von Vitamin D mit dem Immunsystem beteiligt, sodass dieses komplexe Zusammenspiel hier zunächst näher dargestellt werden soll. Dabei lassen sich vier Teilsysteme unterscheiden, die ineinandergreifen. Die unspezifische Abwehr ist angeboren und richtet sich gegen alle „Fremdlinge“ im Körper. Die Vorgänge der spezifischen Abwehr sind erworben und richten sich gegen bestimmte Antigene, die wiedererkannt werden. Diesen letzteren Teil des Systems nutzt die Medizin für Schutzimpfungen gegen ansteckende Erkrankungen (Tab. 2).

Beide Systeme verfügen über eine ganze Reihe von zellulären Bestandteilen, die hier ebenfalls erwähnt, im Einzelnen jedoch nicht weiter erläutert werden sollen: Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten. Letztere sind in der Lage, sich in verschiedene Zellen weiter zu entwickeln: Helferzellen, Gedächtniszellen, Supressorzellen und Killerzellen

Teilsysteme der Abwehr	Zellulär	Humoral
Spezifisch	T-Zellen T-Helferzellen T-Gedächtniszellen T-Suppressorzellen Zytotoxische T-Zellen	Antikörper (produziert von Plasmazellen und B-Gedächtniszellen)
Unspezifisch	NK-Zellen Makrophagen Neutrophile Granulozyten	Komplement Zytokine Lysozyme

Tab. 2: Vereinfachte Darstellung der Organisation des Immunsystems

Waren vor zehn Jahren die klinischen Erfahrungen noch begrenzt und die Mehrzahl der seinerzeit etwa 40 wissenschaftlichen Artikel überwiegend experimenteller Natur, so finden sich heute zahlreiche Beobachtungsstudien zum Thema Sonnenhormon und Immunsystem, ebenso wie therapeutische Studien zur gezielten Beeinflussung des Immunsystems. Diese Einflussnahme wird auch als „Immunmodulation“ bezeichnet. Dabei zeigt sich nicht nur eine Zunahme der Publikationen, sondern auch eine zunehmende Bedeutung von Vitamin D für die Funktion des sich immer komplexer darstellenden Immunsystems. Eine aktuelle Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2017 bezeichnet Vitamin D gar als „Überlebensmolekül“ [6], das auf zwei ganz unterschiedlichen Wegen das Immungeschehen steuert (Abb. 2).

Dabei beginnt die besondere Bedeutung von Vitamin D für das Immunsystem bereits in der Schwangerschaft: während dieser Zeit wird das angeborene kindliche Immunsystem moduliert. Verfügt die Mutter über ausreichend Vitamin D, erfolgt die Modulation dahingehend, dass aus den Vorläufern die benötigten T-Zellen in einem ausgewogenen Verhältnis gebildet werden. Liegt dagegen ein Vitamin D-Mangel bei der Mutter vor, führt die Modulation (aus bislang unbekanntem Gründen) zur bevorzugten Ausbildung von Th1-Zellen, die entzündliche Prozesse im Körper fördern. Damit ist der entstehende kindliche Organismus prädestiniert, im späteren Leben eine Autoimmunerkrankung auszubilden, angefangen von dem hier zu besprechenden Asthma über die Multiple Sklerose und rheumatoide Arthritis bis hin zu Diabetes Typ 1. Cantorna und Mahon haben bereits 2004 die Modulation des angeborenen kindlichen Immunsystems während der Schwangerschaft unter der Einwirkung von Vitamin D bzw. Vitamin D-Mangel beschrieben: In Abwesenheit von ausreichenden Vitamin D-Spiegeln favorisiert das Immunsystem anstelle einer ausgewogenen Aktivierung verschiedener T-Zellen die verstärkte Entwicklung von selbst-reaktiven T-Zellen und damit Autoimmunreaktionen [7]. Mittlerweile stellt sich dieses Konzept wesentlich komplexer dar – mit zahlreichen weiteren Immunzellen und den von ihnen in Abhängigkeit von Vitamin D produzierten Botenstoffen (Zytokinen) [8].

Inverse Korrelation zwischen Vitamin D-Status und Atemwegsinfekten

Die moderne Medizin tut sich nach wie vor sehr schwer, Erkrankungen wie Asthma bronchiale und COPD zu erklären – da ist von diversen Anlagen, möglichen Faktoren und Auslösern die Rede. Bei der Therapie sieht es nicht viel besser aus: Hier dominieren Kortikosteroide in allen Varianten. Beide Erkrankungen gelten als nicht heilbar. An dieser Stelle sollen einige aktuelle Publikationen zur doppelten Wirkungsweise von Vitamin D bei Erkrankungen der Atemwege vorgestellt werden.

In einer US-amerikanischen Studie an 18.883 Personen (Alter > zwölf Jahre) – repräsentativer Querschnitt der US-Bevölkerung („3rd National Health and Nutrition Examination Survey“) – wurde der Zusammenhang zwischen dem 25(OH)D-Spiegel im Serum und der Anfälligkeit für Infekte der oberen Atemwege in Bezug auf die Jahreszeit untersucht. Dabei korrelierte der Vitamin D-Status invers mit der Infektrate der oberen Atemwege: Gegenüber den Probanden mit einem 25-(OH)D-Status ≥ 30 ng/ml hatten die Probanden mit einem insuffizienten Status (10 bis 30 ng/ml) eine 1,24-fach erhöhte Infektrate und die Probanden mit einem ausgeprägten Vitamin D-Mangel (< 10 ng/ml) eine 1,36-fach erhöhte Infektrate. Bei Patienten mit Asthma bronchiale oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) war die Infektrate sogar 2,26-fach bzw. 5,67-fach erhöht ($p = 0,007$) [14].

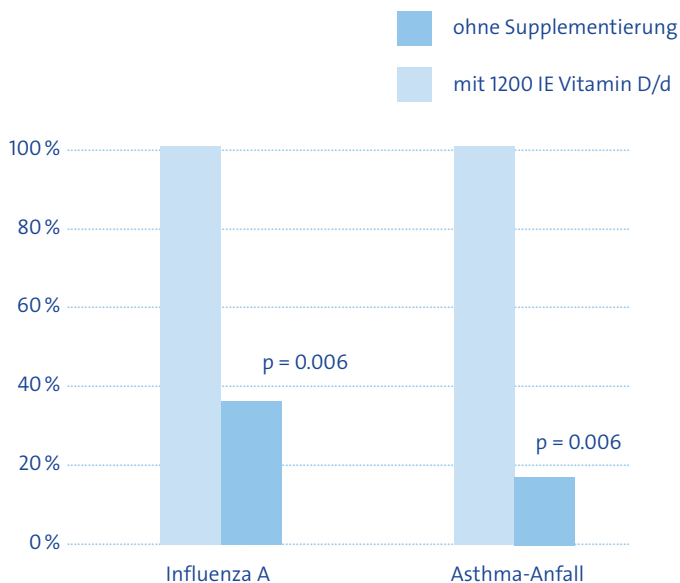


Abb. 3: Infektionen der Atemwege und Vitamin D: Relative Risikoreduktion durch Supplementierung von 1.200 IE Vitamin D3 täglich von Dezember 2008 bis März 2009 im Vergleich zu Placebo bei Influenza A und Asthmaanfällen bei Schulkindern [16].

In einer randomisierten Doppelblind-Studie mit 247 mongolischen Schulkindern wurde der Effekt der täglichen Einnahme von Vitamin D in angereicherter Milch ausgewertet. Zu Beginn der Studie betrug der mediane Serum 25(OH)D-Spiegel 7 ng/ml, am Ende der Studie war der mittlere 25(OH)D-Spiegel von Kindern in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Vitamin D-Gruppe signifikant unterschiedlich (7 vs. 19 ng/ml; $p < 0,001$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe, berichteten Kinder aus der Vitamin D-Gruppe während der Studiendauer deutlich weniger von akuten Atemwegsinfektionen (OR: 0,52). Eine Vitamin D-Supplementierung reduziert somit signifikant das Risiko von Atemwegserkrankungen im Winter bei mongolischen Kindern mit Vitamin D-Mangel [15]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie mit japanischen Schulkindern in Bezug auf die Wirkung von Vitamin D auf die Häufigkeit von Infekten mit Influenza-Viren (Abb. 3). Zusätzlich wurde hier eine deutliche Reduktion der Häufigkeit von Asthmaanfällen bei den dokumentierten Kindern nachgewiesen [16].

Körpereigenes „Antibiotikum“ Cathelicidin könnte einen Teil der Effekte erklären

In einer systematischen Überprüfung und Meta-Analyse von 11 randomisierten kontrollierten Studien mit 5660 Patienten aus dem Jahr 2013 zeigte Vitamin D eine schützende Wirkung gegen Atemwegserkrankungen (OR 0,6). Die schützende Wirkung war in Studien bei täglicher Dosierung im Vergleich zu intermittierenden Bolusdosen deutlich stärker (OR = 0,51 vs OR = 0,86, $p = 0,01$) [17]. Diese wichtige Beobachtung findet sich auch in anderen Publikationen und soll daher näher beleuchtet werden.

Die positiven Auswirkungen einer Vitamin D-Supplementation auf akute Atemwegsinfekte zeigt auch eine 2017 erschienene Übersichtsarbeit [18]. Sie umfasst 25 evidenzbasierte Studien mit über 10.000 Teilnehmern. Die statistische Auswertung aller Patienten mit einer Vitamin D-Supplementation ergab eine Risikoreduktion von 12% für eine akute Erkrankung der Luftwege. Eine Subgruppenanalyse ergab dabei für die Patienten unter einer täglichen oder wöchentlichen Vitamin D-Gabe sogar noch eine deutlichere Risikoreduktion von 19%. Damit bestätigt diese Auswertung die Beobachtungen von B. Hollis bezüglich der höheren Effektivität täglicher Vitamin D-Gaben [19]. Ferner profitierten diejenigen Patienten von der Vitamin D-Gabe am meisten, die einen sehr niedrigen Vitamin D-Ausgangswert hatten. Bei einem Ausgangswert von < 10 ng/ml Vitamin D im Blut betrug die Risikoreduktion 25% – im Vergleich zu 12% im Gesamtkollektiv [18]. Auch dies ist ein Erkenntnis, die in zahlreichen anderen Studien bestätigt wurde.

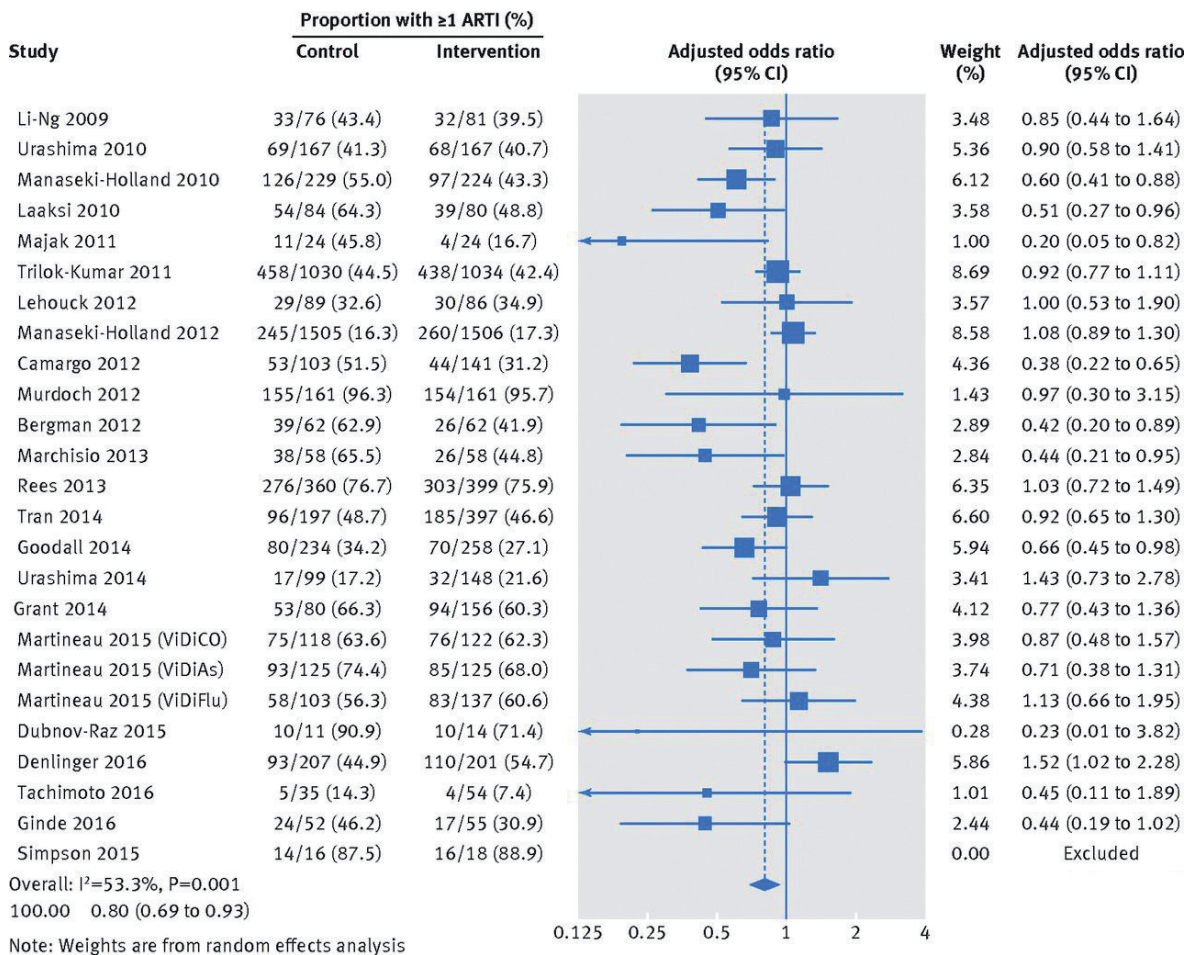


Abb. 4: Vitamin D-Supplementation zur Verhinderung akuter Atemwegsinfekte. Der systematische Review zeigt, dass die Mehrzahl der Publikationen über einen positiven Effekt von Vitamin D auf die Atemwegserkrankungen berichten: Bei guter Vitamin D-Versorgung sinkt das Risiko für einen Infekt – zum Teil sehr deutlich und auch im Mittel beachtlich – unter 1 [18].

Dabei erlauben die beachtlichen Fortschritte in der Labordiagnostik zusätzliche Einblicke in die pathophysiologischen Zusammenhänge, wie eine im August 2018 (vorab elektronisch) publizierte Arbeit zeigt: Bei 86 Patienten kam es unter der Behandlung mit Vitamin D zu einem signifikanten Anstieg der Serumspiegel von IL-10 und IFN γ , während IL-5, IL-9, and IL-13 als Ausdruck der Immunmodulation durch Vitamin D signifikant abnahmen. In der behandelten Gruppe sank die Anzahl von Atemwegsinfekten deutlich und war verbunden mit dem Anstieg von IL-10 und IFN γ im Serum sowie einem Anstieg des körpereigenen „Antibiotikums“ Cathelicidin im Speichel [20].

COPD: (nochmals) deutliche reduzierte Lebenserwartung bei Vitamin D-Mangel

Auch wenn die Ätiologie der COPD von der des Asthmas verschieden ist, so profitieren doch auch die Patienten mit einer COPD deutlich von einer regelrechten Versorgung mit Vitamin D. Die Arbeitsgruppe von Zhu veröffentlichte 2015 eine Übersichtsarbeit, in der 18 Studien zusammengefasst wurden. Sie berichtet, dass in den epidemiologischen Studien die Häufigkeit eines Vitamin D-Mangels mit dem Ausmaß der Erkrankung signifikant zunahm. Die vier prospektiven Studien zeigten positive Effekte einer Vitamin D-Supplementation auf das Krankheitsgeschehen [21]. Eine 2018 publizierte, umfangreiche Studie aus Dänemark mit 35.153 Bürgern im Alter von 20–100 Jahren findet ebenfalls eine deutliche Beziehung zum klinischen Bild, in diesem Fall zwischen dem Vitamin D-Gehalt und einer erhöhten Mortalität bei COPD-Patienten. Ist die Diagnose COPD spirometrisch gesichert, beträgt die mittlere Lebenserwartung 70,2 Jahre bei einem Vitamin D-Spiegel von $< 12,5$ nmol/L und 80,3 Jahre bei den Patienten, die einen Vitamin D Spiegel ≥ 50 nmol/L aufwiesen. Dies bedeutet für die Patienten mit Vitamin D-Mangel eine reduzierte Lebenserwartung von glatt zehn Jahren [22].

Eine italienische Arbeitsgruppe fand bei knapp 100 Patienten mit COPD folgende Situation: 96% der Patienten hatten einen Mangel und 36% einen schweren Mangel an Vitamin D. Ein schwerer Mangel an Vitamin D war verbunden mit einem 30-fachen Risiko für eine Exazerbation und einem knapp vierfachen Risiko für eine Aufnahme im Krankenhaus (Abb. 5). Ein schwerer Mangel an Vitamin D führte zusätzlich zu einem 18-fachen Risiko für eine häufigere Exazerbation [23].

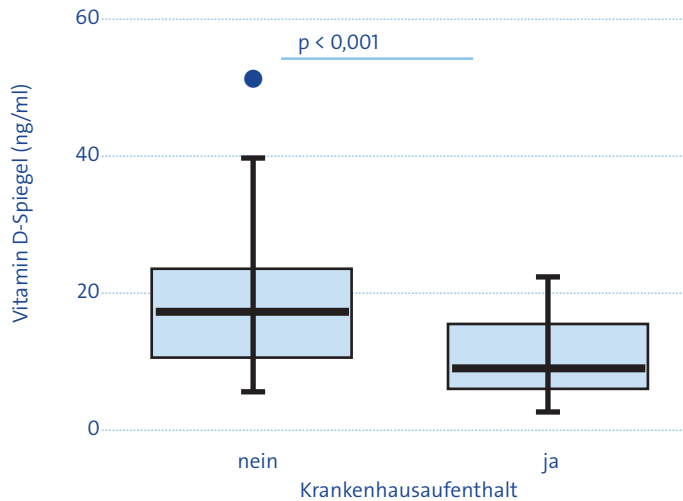


Abb. 5: Vitamin D-Mangel korreliert bei COPD-Patienten mit akuten Exazerbationen und der Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten. [23]

Eine ägyptische Arbeitsgruppe untersuchte ebenfalls den Einfluss des Vitamin D-Spiegels bei chronisch erkrankten Patienten, die wegen akuter Verschlechterung ihres Zustandes ins Krankenhaus eingewiesen wurden. Dabei handelte es sich außer COPD-Patienten um solche mit chronischen Leber- sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schlaganfall. Der Vitamin D-Spiegel dieser Patienten war signifikant invers korreliert mit der Dauer des Aufenthaltes im Krankenhaus ($p < 0,001$). Darüber hinaus fand sich wie in einer dänischen Studie ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben in Abhängigkeit vom Vitamin D-Spiegel [24].

Auch wenn bei der COPD wohl „lediglich“ die Vermeidung der Exazerbationen durch die Reduktion von Atemwegsinfekten von Bedeutung zu sein scheint, sind die klinischen Effekte einer gezielten Gabe von Vitamin D beachtlich. So zeigten COPD-Patienten in einer randomisierten Studie unter 2000 IE Vitamin D nach einem halben Jahr eine deutliche Reduktion der Häufigkeit von Exazerbationen: zu Beginn der Studie wiesen alle Patienten, am Ende nur noch 3% eine Exazerbation auf [25]. Eine iranische Arbeitsgruppe berichtet ebenfalls über eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bei den therapierten Patienten, obwohl die gewählte Therapie (300.000 IE mit einer einmaligen intramuskulären Injektion) sicherlich nicht als ideal anzusehen ist [26]. Auch die vier prospektiven Studien in der schon zitierten Übersichtsarbeit von Zhu zeigen positive Effekte einer Vitamin D-Supplementation [21].

Dabei wird allerdings in keiner der Arbeiten der zusätzliche Effekt berücksichtigt, den die Vitamin D-Gabe auf die in der Regel zahlreich vorhandenen Komorbiditäten dieser Erkrankungen hat. Hier eröffnet sich noch ein umfangreiches Forschungsfeld.

Bereits 2010 hat die europäische Aufsichtsbehörde EFSA aufgrund der Studienlage den Health Claim „Vitamin D trägt zur normalen Funktion des Immunsystems bei“ anerkannt (in Kraft getreten im Mai 2012) und dies danach 2014 auch für Kinder erweitert: „Vitamin D trägt zur normalen Funktion des Immunsystems von Kindern bei“. In einer 2015 veröffentlichten EFSA-Evaluation wurde der Health Claim erneut bestätigt [27]. Nimmt man dies und den hier ausschnitthaft referierten Forschungsstand zusammen, ist es völlig unverständlich, dass sogenannte Experten in den Medien immer noch behaupten, dass Vitamin D lediglich für den Knochenstoffwechsel zuständig sei.

Praktische Bedeutung der individuellen Vitamin D-Sensitivität bzw. Vitamin D-Resistenz

In der Diskussion um eine ausreichende Vitamin D-Versorgung und wie sie erreicht werden kann, wird zunehmend auf die Existenz sogenannter Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphismen, SNPs) hingewiesen. Dabei handelt es sich um geringfügige Veränderungen an bestimmten Genen, die am Vitamin D-Stoffwechsel beteiligt sind. So zeigten Patienten bei der Untersuchung von zwei SNPs (rs4588 and rs7041) eine signifikant höhere Rate an Exazerbationen ($P = 0,0048$) und für die Ausbildung einer chronischen Obstruktion ($P = 0,0003$) und eines Emphysems ($P = 0,0029$), wenn die Gen-Variante rs4588 vorlag [28].

Solche Überlegungen werden durch die Ergebnisse der Untersuchungen von C. Carlberg zur individuellen Vitamin D-Sensitivität bestätigt [29]. Offensichtlich ist die auf einer Vitamin D-Rezeptorstörung basierende Resistenz gegen die immunmodulatorische Wirkung von Vitamin D nur eine teilweise Resistenz. Aufgrund dieser Veranlagung besteht eine gesteigerte Wahrscheinlichkeit, bei Vitamin D-Mangel eine Autoimmunerkrankung, wie zum Beispiel Multiple Sklerose oder Asthma, zu entwickeln. Umgekehrt sollten höhere Dosen von Vitamin D dann in der Lage sein, diese teilweise Resistenz zu überwinden. Aufgrund von klinischen Beobachtungen hat der brasilianische Arzt C. G. Coimbra bereits vor mehr als zehn Jahren mit seiner Arbeitsgruppe ein spezielles Behandlungsprotokoll mit hohen Dosen von Vitamin D entwickelt [30].

Das Ausmaß der Resistenz wird im Rahmen seines Behandlungsansatzes durch die Messung des Parathormons (PTH) bestimmt. Vitamin D senkt den Spiegel des Parathormons. Die Reaktion des PTH-Spiegels auf die Gabe von Vitamin D ist somit ein Maß für die Messung der Vitamin D-Resistenz. Dementsprechend wird die für jeden Patienten spezifische Vitamin D-Dosis anhand der Reaktion des PTH-Spiegels festgelegt. Die oralen Dosen reichen von 30.000 bis zu 300.000 IE Vitamin D pro Tag, die nach heutigem Verständnis toxisch sein können.

„Während die Patienten die hohe Dosis Vitamin D erhalten, bleibt die Krankheit inaktiv, z. B. ohne irgendwelche Anzeichen neuer Läsionen bei MS – weder klinisch noch labortechnisch“, so Dr. Coimbra in einem kürzlich erschienen Interview. Während seine Arbeitsgruppe erste Erfahrungen zu den erreichbaren Ergebnissen bei der Psoriasis (ebenfalls eine Autoimmunerkrankung) bereits publizieren konnte [30], steht dies für andere Erkrankungen noch aus, obwohl die Arbeitsgruppe auch über umfangreiche Erfahrungen bei Multipler Sklerose verfügt.

Patienten sollten allerdings auf keinen Fall anfangen, hohe Dosen Vitamin D (>10.000 I.E. pro Tag) auf eigene Faust und ohne medizinische und labortechnische Begleitung einzunehmen. Der Versuch kann fatal enden, da das speziell entwickelte Protokoll nicht nur die Dosierung von Vitamin D, sondern u. a. auch genau einzuhaltende Ernährungsvorschriften und weitere Maßnahmen im Sinne eines ganzheitlichen Konzeptes umfasst!

Betroffene, die mit dem Coimbra-Protokoll beginnen wollen, sollten sich also einen Therapeuten suchen, die oder der sie intensiv und fachkundig begleitet. Eine Liste von Coimbra geschulten Ärzten ist auf der Internetplattform „Coimbra-Protokoll“ zu finden (www.coimbraprotokoll.de). Dort findet sich auch ein Link zu einem beeindruckenden Interview mit Dr. Coimbra in deutscher Sprache.

Eine individuell passende Strategie hat mit Messung zu tun

Angesichts des weit verbreiteten Vitamin D-Mangels in der Bevölkerung bietet sich als einfachste Maßnahme eine generelle Verabreichung von pharmazeutisch hergestelltem Vitamin D als Nahrungsergänzung an. Damit entfällt auch der Streit mit den Dermatologen in Bezug auf die Entstehung von Hauttumoren durch eine zusätzliche oder intensivere Besonnung. Allerdings sollte dabei nicht vergessen werden, dass das Sonnenlicht vielfältige weitere positive Wirkungen auf unseren Körper hat. Es bleibt zu hoffen, dass sich diese Erkenntnis auch in der Dermatologie durchsetzen wird, zumal sich die Hinweise mehreren, dass auch die Entstehung der Hauttumoren nicht nur vom UV-Licht, sondern auch vom Lebensstil abhängig ist.

Vor Beginn einer Supplementation ist es hilfreich, den Vitamin D-Spiegel im Blut zu bestimmen, da die zu erwartenden niedrigen Messwerte aus Skeptikern Betroffene machen, was die Compliance bei der Supplementation deutlich verbessert. Dabei genügt die Messung des „einfachen“ 25-OH Vitamin D, denn die Bestimmung des „aktiven“ Hormons 1,25-OH Vitamin D ist nicht nur doppelt so teuer, sondern erlaubt keine Aussage über die Vorratsspeicher im Körper und führt häufig zu Fehlinterpretationen.



Abb. 6: Besser täglich als wöchentlich – Zufuhr von Vitamin D in Form von Supplementen als einfache und wirkungsvolle Maßnahme zur Beseitigung des weit verbreiteten Vitamin D-Mangels (Zeichnung P. Ruge, © Akademie für menschliche Medizin).

Die zu verabreichende Dosis hängt maßgeblich vom angestrebten Zielwert ab. Forschungen der vergangenen Jahre haben immer mehr bestätigt, dass erst Blutwerte ab 30 ng/ml (bzw. 75 nmol/l) als „gut“ zu bezeichnen sind. Als Faustregel gilt, dass die Zufuhr von 1000 IE Vitamin D täglich den Spiegel im Blut um etwa 10 ng/ml anhebt. Wer als U-Boot Fahrer arbeitet oder wie ein Grottenolm – ein in Höhlengewässern lebender Schwanzlurch – lebt, also selbst kein Vitamin D in seiner Haut bildet, benötigt daher ungefähr 4000 IE Vitamin D pro Tag, um auf einen Referenzwert von 30–40 ng/ml zu kommen. Dies gilt aber nur bei einem normalen Körpergewicht von etwa 70 kg, denn das fettlösliche Vitamin verteilt sich bei übergewichtigen Menschen bevorzugt im Fettgewebe. Insbesondere bei stark übergewichtigen Personen ist also eine gewichtsabhängige Korrektur der verabreichten Dosis empfehlenswert. Wer sich im Sommer häufig im Freien aufhält und dabei genügend nackte Haut zeigt (ohne Sonnenschutzmittel), braucht entsprechend weniger Supplement. Sonnenbrände sind allerdings auf alle Fälle zu vermeiden, so dass man sich bei absehbar längerer Exposition (mehr als 15–20 Minuten, je nach Hauttyp) mit Sonnencreme oder besser noch mit Kleidung schützen sollte.

Einige Monate nach Therapiebeginn empfiehlt sich eine Überprüfung des Vitamin D-Spiegels im Blut, um zu schauen, ob die Behandlung zum gewünschten Ergebnis geführt hat. In Abhängigkeit vom Ergebnis lässt sich dann das therapeutische Vorgehen individuell korrigieren. Daher sollte man seinen Vitamin D-Spiegel im Frühjahr und im Herbst überprüfen lassen, so zeigt sich im Frühjahr, ob man mit dem Konzept gut durch den Winter gekommen ist – und im Herbst sagt der Wert, ob die Strategie für den Sommer gepasst hat. Eine Überdosierung ist extrem selten, da Vitamin D zum Glück eine große therapeutische Breite hat. So müsste man mehrere Wochen lang 40.000 IE täglich einnehmen, um in den toxischen Bereich zu kommen. Um bei unklaren Symptomen eine Vitamin D-Überdosierung auszuschließen, genügt in der Regel die preiswerte Bestimmung des Kalziumwertes im Serum, denn die Hyperkalzämie ist die hauptsächliche Komplikation der Überdosierung bzw. von ihr leiten sich die eigentlichen unerwünschten Nebenwirkungen ab: Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Nierensteinbildung, Nierenverkalkung und andere.

Achten Sie auf „tägliche Gabe“ – auch wenn Sie Studienergebnisse lesen

Abschließend noch ein paar Stichworte zur Durchführung der Supplementation, denn die korrekte Supplementation ist gleichermaßen relevant für die Praxis wie für Studien. Grundsätzlich ist es ohne Bedeutung, ob die benötigte (ausreichende!) Vitamin D-Menge als Tablette oder in einer öligen Lösung zugeführt wird. Wichtig bleibt jedoch die Empfehlung „Einnahme zu einer fettreichen Mahlzeit“, da ansonsten im Darm das fettlösliche Vitamin D nicht aufgenommen wird. Offensichtlich reicht auch der kleine Tropfen Öl in den öligen Lösungen nicht aus, um die Resorption im Darm anzuregen.

Viele Studien haben gezeigt, dass eine regelmäßige, tägliche Zufuhr einer Gabe von Vitamin D im Intervall (wöchentlich oder gar monatlich) überlegen ist. Das gilt auch, wenn der resultierende Spiegel im Blut identisch sein sollte. Dies hat offensichtlich damit zu tun, dass kurz nach der Zufuhr das Sonnenhormon frei im Blut verfügbar ist und in die Zellen diffundieren kann, um dort seine Wirkung zu entfalten. Doch bereits am nächsten Tag wird es – wie alle anderen Hormone – größtenteils an ein Transportglobulin gebunden und steht dann nicht mehr in so reichlichem Maße zur Verfügung. Dieser Zusammenhang wurde durch die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen belegt, von denen wir einige auch im vorstehenden Text vorgestellt haben. Umgekehrt finden sich bei der überwiegenden Zahl von Studien, die gegen die Wirkung von Vitamin D angeführt werden, Unzulänglichkeiten im Studiendesign, die oft auf der Missachtung der beschriebenen Empfehlungen zur Supplementation beruhen.

Es gibt aber noch andere Möglichkeiten für Fehler im Studiendesign. Dazu ein aktuelles Beispiel aus der renommierten internationalen Zeitschrift „JAMA“: 354 Kinder im Alter von 1–5 Jahren erhielten randomisiert entweder 2000 oder 400 Einheiten Vitamin D für mindestens vier Monate zwischen September und Mai. Es fand sich kein Unterschied in der Anzahl der Atemwegsinfekte zwischen beiden Gruppen während der Winterzeit. Die Schlussfolgerung der Autoren lautet: „Die Ergebnisse unterstützen nicht eine Hochdosis Vitamin D-Supplementation für Kinder zur Vermeidung von Atemwegsinfekten“. Das Ergebnis dieser Untersuchung und die darauf beruhende Feststellung erscheinen zwar eindeutig und lassen an vielen anderslautenden Studienergebnissen zweifeln. Doch die Erklärung für die Diskrepanz findet sich versteckt im Studiendesign: am Ende der Studie lag der mittlere Vitamin D Spiegel der „Hochdosis-Gruppe“ bei 48.7 ng/mL und der Kontrollgruppe bei 36.8 ng/ml. Dies bedeutet, dass beide Gruppen über einen guten oder sehr guten Vitamin D-Spiegel verfügten, wodurch sich der fehlende Effekt erklärt [31].

Negative Studienergebnisse für Vitamin D beruhen bisher häufig auf solchen Mängeln im Studiendesign: dass zum Beispiel am Anfang gar kein Mangel bei den Probanden bestand oder aber die Dosis zur Anhebung des Blutspiegels zu gering war, d. h. es bestand keine relevante Differenz von Vorher-Nachher (Blutwerte) oder zwischen den Probandengruppen, oder es wurde gar kein sinnvoller Zielwert angestrebt – und schließlich, wie erwähnt, es wurden Intervall- bzw. Bolusgaben verwendet, statt mit einer täglichen Einnahme den Körperzellen regelmäßig Vitamin D zur Verfügung zu stellen.

Anstelle einer eigenen Zusammenfassung möchte ich an dieser Stelle den Abschluss eines Editorials mit der Überschrift „Ist eine Korrektur des Vitamin D-Mangels in der Lage, Asthma zu behandeln und zu verhindern?“ aus dem Journal „Expert review of clinical immunology“ zitieren, das Mitte 2018 publiziert wurde: „Zusammenfassend lässt sich sagen, dass epidemiologische Daten belegen, dass veränderbare Umweltfaktoren wie der Vitamin D-Mangel einen signifikanten negativen Einfluss auf das Krankheitsgeschehen beim Asthma haben. Ergänzende Laboruntersuchungen zeigen die Mechanismen, die Vitamin D befähigen, Exazerbationen der Krankheit zu reduzieren. Dabei ist von besonderer Bedeutung die Eigenschaft von Vitamin D, steroid-sensitive, regulatorische T-Zellen zu fördern und Entzündungen zu verhindern. Neuere Metaanalysen von klinischen Studien haben eine signifikante Evidenz dafür ergeben, dass eine Korrektur des Vitamin D-Mangels bei Asthma einen positiven Effekt hat. Eine tägliche Supplementation mit Vitamin D zur Korrektur des Mangels ist daher ein sicherer und effektiver Teil unserer therapeutischen Möglichkeiten bei Asthmapatienten, der durch klare immunologische Reaktionen begründet ist“ [32].

Literatur

- 1 Rabenberger, Martina et al. (2016): Vitamin-D-Status von Erwachsenen in Deutschland. In: *Journal of Health Monitoring* 1 (2). DOI: 10.17886/RKI-GBE-2016-036.
- 2 Wacker, Matthias; Holick, Michael F. (2013): Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. In: *Nutrients* 5 (1), S. 111–148. DOI: 10.3390/nu5010111.
- 3 Spitz, Jörg (2016): Dosisfindung für eine effektive Supplementierung der Bevölkerung mit dem Sonnenhormon Vitamin D. Nussbaum (= Bibliotheca Hevertica 12)
- 4 Holick, Michael F. (2007): Vitamin D deficiency. In: *The New England Journal of Medicine* 357 (3), S. 266–281. DOI: 10.1056/NEJMra070553.
- 5 Spitz, Jörg (2018): Vitamin-D-Mangel. Die unterschätzte Gefahr. Wien: Verlagshaus der Ärzte.
- 6 Chirumbolo, Salvatore; Björklund, Geir; Sboarina, Andrea; Vella, Antonio (2017): The Role of Vitamin D in the Immune System as a Pro-survival Molecule. In: *Clinical therapeutics* 39 (5), S. 894–916. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.03.021.
- 7 Cantorna, Margherita T.; Mahon, Brett D. (2004): Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. In: *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.) 229 (11), S. 1136–1142.
- 8 Dankers, Wendy; Colin, Edgar M.; van Hamburg, Jan Piet; Lubberts, Erik (2016): Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. In: *Frontiers in Immunology* 7, S. 697. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00697.
- 9 Wolsk, Helene M.; Harshfield, Benjamin J.; Laranjo, Nancy; Carey, Vincent J.; O'Connor, George; Sandel, Megan et al. (2017): Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: Secondary analyses from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial. In: *The Journal of allergy and clinical immunology*. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.013.
- 10 Abreo, Andrew; Gebretsadik, Tebeb; Stone, Cosby A.; Hartert, Tina V. (2018): The impact of modifiable risk factor reduction on childhood asthma development. In: *Clinical and translational medicine* 7 (1), S. 15. DOI: 10.1186/s40169-018-0195-4.
- 11 Zhang, Han; Yang, Nan; Wang, Tianyue; Dai, Bing; Shang, Yunxiao (2018): Vitamin D reduces inflammatory response in asthmatic mice through HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway. In: *Molecular medicine reports* 17 (2), S. 2915–2920. DOI: 10.3892/mmr.2017.8216.
- 12 Martineau, Adrian R et al. (2016): Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD011511. DOI:10.1002/14651858.CD011511.pub2.
- 13 Leaf, David E.; Croy, Heather E.; Abrahams, Sara J.; Raed, Anas; Waikar, Sushrut S. (2015): Cathelicidin antimicrobial protein, vitamin D, and risk of death in critically ill patients. In: *Critical care (London, England)* 19, S. 80. DOI: 10.1186/s13054-015-0812-1.
- 14 Ginde, Adit A.; Mansbach, Jonathan M.; Camargo, Carlos A. (2009): Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. In: *Archives of internal medicine* 169 (4), S. 384–390. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.560.
- 15 Camargo, Carlos A.; Ganmaa, Davaasambu; Frazier, A. Lindsay; Kirchberg, Franca F.; Stuart, Jennifer J.; Kleinman, Ken et al. (2012): Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. In: *Pediatrics* 130 (3), e561-7. DOI: 10.1542/peds.2011-3029.
- 16 Urashima, Mitsuoyoshi; Segawa, Takaaki; Okazaki, Minoru; Kurihara, Mana; Wada, Yasuyuki; Ida, Hiroyuki (2010): Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. In: *The American journal of clinical nutrition* 91 (5), S. 1255–1260. DOI: 10.3945/ajcn.2009.29094.
- 17 Bergman, Peter; Lindh, Asa U.; Björkhem-Bergman, Linda; Lindh, Jonatan D. (2013): Vitamin D and Respiratory Tract Infections. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: *PLoS one* 8 (6), e65835. DOI: 10.1371/journal.pone.0065835.
- 18 Martineau, Adrian R.; Jolliffe, David A.; Hooper, Richard L.; Greenberg, Lauren; Aloia, John F.; Bergman, Peter et al. (2017): Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 356, i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
- 19 Hollis, Bruce W.; Wagner, Carol L. (2013): Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 98 (12), S. 4619–4628. DOI: 10.1210/jc.2013-2653.
- 20 Ramos-Martínez, E.; López-Vancell, M. R.; Fernández de Córdova-Aguirre, J. C.; Rojas-Serrano, J.; Chavarría, A.; Velasco-Medina, A.; Velázquez-Sámamo, G. (2018): Reduction of respiratory infections in asthma patients supplemented with vitamin D is related to increased serum IL-10 and IFN γ levels and cathelicidin expression. In: *Cytokine* 108, S. 239–246. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.01.001.
- 21 Zhu, Biyuan; Zhu, Biqing; Xiao, Chaolie; Zheng, Zhiwen (2015): Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD. A systematic review and meta-analysis. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 10, S. 1907–1916. DOI: 10.2147/COPD.S89763.
- 22 Færk, Gitte; Çolak, Yunus; Afzal, Shoaib; Nordestgaard, Børge G. (2018): Low concentrations of 25-hydroxyvitamin D and long-term prognosis of COPD. A prospective cohort study. In: *European journal of epidemiology* 33 (6), S. 567–577. DOI: 10.1007/s10654-018-0393-9.
- 23 Malinovsky, Andrei; Masoero, Monica; Bellocchia, Michela; Ciuffreda, Antonio; Solidoro, Paolo; Mattei, Alessio et al. (2014): Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients. In: *Respiratory research* 15, S. 131. DOI: 10.1186/s12931-014-0131-0.
- 24 Botros, Raef Malak; AbdElsalam Besibes, Mona Mohamed; Bahaeldin, Ahmed Mohamed; Abo Elyazed, Sherihan (2018): Vitamin D Status in Hospitalized Chronically Ill Patients. In: *Journal of the American College of Nutrition*, S. 1–5. DOI: 10.1080/07315724.2018.1446194.
- 25 Khan, Dur Muhammad; Ullah, Aziz; Randhawa, Fawad Ahmad; Iqtadar, Somia; Butt, Nasir Farooq; Waheed, Khadija (2017): Role of Vitamin D in reducing number of acute exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients. In: *Pakistan journal of medical sciences* 33 (3), S. 610–614. DOI: 10.12669/pjms.333.12397.
- 26 Pourrashid, Mouhamad Hasan; Dastan, Farzaneh; Salamzadeh, Jamshid; Eslaminejad, Alireza; Edalatfard, Maryam (2018): Role of Vitamin D Replacement on Health Related Quality of Life in Hospitalized Patients with „Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease“. In: *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR* 17 (2), S. 801–810.
- 27 Vitamin D and contribution to the normal function of the immune system. Evaluation of a health claim pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006 (2015). In: *EFSA Journal* 13 (7), S. 4182, zuletzt geprüft am 27.07.2018.
- 28 Ishii, Takeo; Motegi, Takashi; Kamio, Koichiro; Gemma, Akihiko; Kida, Kozui (2014): Association of group component genetic variations in COPD and COPD exacerbation in a Japanese population. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 19 (4), S. 590–595. DOI: 10.1111/resp.12277.
- 29 Carlberg, Carsten; Haq, Afrozul (2016): The concept of the personal vitamin D response index. In: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.011.
- 30 Finamor, Danilo C.; Sinigaglia-Coimbra, Rita; Neves, Luiz C. M.; Gutierrez, Marcia; Silva, Jefferson J.; Torres, Lucas D. et al. (2013): A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. In: *Dermato-endocrinology* 5 (1), S. 222–234. DOI: 10.4161/derm.24808.
- 31 Aglipay, Mary; Birken, Catherine S.; Parkin, Patricia C.; Loeb, Mark B.; Thorpe, Kevin; Chen, Yang et al. (2017): Effect of High-Dose vs Standard-Dose Wintertime Vitamin D Supplementation on Viral Upper Respiratory Tract Infections in Young Healthy Children. In: *JAMA* 318 (3), S. 245–254. DOI: 10.1001/jama.2017.8708.
- 32 Pfeffer, Paul E. (2018): Targeting the exposome. Does correcting vitamin D deficiency have potential to treat and prevent asthma? In: *Expert review of clinical immunology* 14 (4), S. 241–243. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1440207.

VITAMIN D-PRÄPARATE VON HEVERT

Für jeden die richtige Dosierung

VITAMIN D3 HEVERT (1000 IE)

Zugelassenes Arzneimittel



50 Tabletten
PZN 04897754

100 Tabletten
PZN 04897760

200 Tabletten
PZN 09887387

VITAMIN D3 HEVERT 2000 IE

Nahrungsergänzungsmittel



60 Tabletten
PZN 11116697

120 Tabletten
PZN 11295441

VITAMIN D3 HEVERT 4000 IE

Nahrungsergänzungsmittel



30 Tabletten
PZN 11088245

60 Tabletten
PZN 11295458

90 Tabletten
PZN 11295470

VITAMIN D3 HEVERT 1000 IE GUMMIDROPS

Nahrungsergänzungsmittel



60 Stück
PZN 11331881



Alle Vitamin D-Produkte von Hevert sind gluten- und lactosefrei

Hevert – Ihr Vitamin Spezialist

Vitamin D3 Hevert Zusammensetzung: 1 Tablette enthält: Colecalciferol 0,025 mg (entspr. 1000 IE Vitamin D3). Sonstige Bestandteile: Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), DL-alpha-Tocopherol, hochdisperses Siliciumdioxid, hydriertes Sojaöl, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Natriumstearylfumarat, Gelatine (vom Rind), Sucrose. **Anwendungsgebiete:** Zur Vorbeugung bei erkennbarem Risiko einer Vitamin D-Mangelerkrankung bei ansonsten Gesunden ohne Resorptionsstörung. Zur unterstützenden Behandlung der Osteoporose. Zur Vorbeugung gegen Rachitis, auch bei Frühgeborenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Colecalciferol oder einen der sonstigen Bestandteile. Hypercalcämie, Hypercalcurie, Pseudohypoparathyreoidismus. **Nebenwirkungen:** Als Folge der Hypercalcämie bei Überdosierung können akut Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Erbrechen, psychische Symptome, Bewusstseinsstörungen und chronisch vermehrter Harndrang, verstärktes Durstgefühl, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Nierensteinbildung, Nierenverkalkung, Verkalkungen in Geweben außerhalb des Knochens auftreten. Zul.-Nr. 6899064.00.00.

Vitamin D3 Hevert 2000 IE / 4000 IE – Nahrungsergänzungsmittel. Zutaten: Trennmittel Siliciumdioxid; Füllstoffe Cellulose, vernetzte Carboxymethylcellulose; Palmkernöl (ganz gehärtet); teilweise gehärtetes Sojaöl; Trennmittel Mono- und Diacetylweinsäureester von Mono- und Diglyceriden von Speisefettsäuren; Cholecalciferol (Vitamin D).

Vitamin D3 Hevert 1000 IE Gummidrops – Nahrungsergänzungsmittel. Nicht für Kinder unter 4 Jahren geeignet. Zutaten: Glukosesirup, Zucker, Gelatine (vom Rind), Säuerungsmittel Citronensäure, Farbstoff Kurkumin E100, Aroma (Zitrone), Cholecalciferol (Vitamin D).



Für jede verkaufte Packung spendet Hevert 1 Cent an die „Kéré Foundation e.V.“, die Bildungs- und Entwicklungsprojekte in Burkina Faso unterstützt. www.kere-foundation.com



Hevert nutzt zu 100% Strom aus erneuerbaren Energiequellen



Werden Sie Fan von Hevert

Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG
In der Weiherwiese 1 · D-55569 Nussbaum
Kostenlose Info (Mo. – Fr. 8–17 Uhr):
Tel.: 0800 - 8 22 62 82 · Fax: 0800 - 8 22 62 83
www.hevert.de



HEVERT
ARZNEIMITTEL

HEVERT-ARZNEIMITTEL – VON NATUR AUS WIRKSAM

Gesundheit ist das höchste Gut des Menschen. Hevert hat sich deshalb seit über 60 Jahren der Naturheilkunde und der Entwicklung von natürlichen Arzneimitteln verschrieben und ist einer der führenden deutschen Hersteller von homöopathischen und pflanzlichen Arzneimitteln sowie von Mikronährstoffpräparaten. Weltweit gehört Hevert zu den zehn bedeutendsten Homöopathie-Herstellern. Mit über 100 Arzneimitteln verfügt das Unternehmen über ein breites Produktportfolio, welches nahezu alle naturheilkundlich relevanten Therapiebereiche abdeckt.



Hevert-Firmensitz in Nussbaum

Seit Gründung im Jahr 1956 durch Dorothea und Emil Hevert ist Hevert-Arzneimittel ein unabhängiges Familienunternehmen. Heute wird das Unternehmen nach Leitung durch Dr. Wolfgang Hevert in dritter Generation von Marcus und Mathias Hevert geführt.

Eine große Anzahl der Rezepturen, die den Hevert-Arzneimitteln zugrunde liegen, ist in Zusammenarbeit mit Schülern des berühmten Pastors Emanuel Felke – einer der Wegbereiter der Naturheilkunde und Mitbegründer der Komplexmittel-Homöopathie – geschaffen worden. Felke praktizierte lange Jahre in Bad Sobernheim unweit des heutigen Hevert-Firmensitzes.

Als naturverbundenes Familienunternehmen setzt sich Hevert-Arzneimittel aktiv für Naturheilkunde, Umweltschutz, nachhaltiges Wirtschaften und den verantwortungsvollen Umgang mit Mitarbeitern und Gesellschaft ein.

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite. Besuchen Sie uns unter

www.hevert.de

Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG

In der Weiherwiese 1 · D-55569 Nussbaum

info@hevert.de · www.hevert.de

Kostenlose Info (Mo.–Fr. 8–17 Uhr):

Tel.: 0800-8226282 · Fax: 0800-8226283

Auf einen Blick

Begleiten Sie uns nach Nussbaum und Bad Sobernheim. Tauchen Sie ein in die Geschichte der Komplexmittel-Homöopathie und erleben Sie das Unternehmen Hevert-Arzneimittel hautnah auf www.hevert.de/unternehmensfilme



QR-Code mit einem Handy einscannen und Unternehmensfilme anschauen.



Für jede verkaufte Packung spendet Hevert 1 Cent an die „Kéré Foundation e.V.“, die Bildungs- und Entwicklungsprojekte in Burkina Faso unterstützt. www.kere-foundation.com



Hevert nutzt zu 100 % Strom aus erneuerbaren Energiequellen



Werden Sie Fan von Hevert