

# Infektionen und Autoimmunerkrankungen: eine neue Rolle für Vitamin D?

NICOLAS J. MÜLLER\*



Vitamin-D-Mangel ist insbesondere auch in der älteren Bevölkerung weitverbreitet. Umfangreiche Untersuchungen in den letzten Jahren haben eindrücklich aufgezeigt, dass genügende Spiegel nicht nur für den Knochenhaushalt, sondern auch für die Muskelkraft von eminenter Bedeutung sind und auch vor Stürzen und den häufig schwerwiegenden Folgen schützen können. Neben dieser traditionellen Rolle für Vitamin D sind zunehmend auch gesundheitliche Effekte in anderen Gebieten postuliert worden. Faszinierende neue Erkenntnisse der Funktion von Vitamin D in der Pathogenese von Infektionen werfen ein neues Licht auf alte Traditionen und stützen die Hypothese des Nutzens eines genügenden Vitamin-D-Spiegels für die Prävention von Infektionen und in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen. In diesem Beitrag wird auf die bis jetzt vorliegenden Erkenntnisse eingegangen und eine derzeit laufende Studie vorgestellt, die die Wirkung von Vitamin D auf die Infektrate untersucht.

Bis vor wenigen Jahren haftete dem Vitamin D etwas Verstaubtes an. In der westlichen Welt schienen relevante Mangelzustände kein Problem mehr darzustellen, die sporadischen Berichte über Rachitis bei mangelernährten Kindern bestätigten als Ausnahme die Regel. Dass die Situation in weiten Teilen der Welt mit massiven Mangelzuständen nach wie vor dramatisch ist, war allerdings unbestritten. Vitamin D wurde immer im gleichen Atemzug mit dem Knochenhaushalt erwähnt und spielte offenbar nur dort eine gut dokumentierte Rolle. Eine Reihe von epidemiologischen Beobachtungen und von basiswissenschaftlichen Erkenntnissen haben die Rolle von Vitamin D eindrücklich neu definiert. Die klassische Rolle hat eine Erweiterung erfahren: So stehen heute nicht mehr nur der Knochen, sondern der gesamte Bewegungsapparat und hier insbesondere die Mus-

keln im Vordergrund. Artikel dieser Ausgabe werden dies im Detail beleuchten. Daneben gibt es für Vitamin D eine eindrückliche Anzahl neuer möglicher Rollen, bei denen die Bedeutung erst im Ansatz gewürdigt werden kann. Die Gebiete sind mannigfaltig: Herz- und Kreislauferkrankungen (Hypertonie), Krebserkrankungen (Schutzwirkung?), neurologische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Infektionen. Es muss betont werden, dass sich in allen diesen Bereichen die Datenlage rasch ändert und immer kritisch hinterfragt werden sollte. Ein Allheilmittel ist auch Vitamin D nicht. Sollte sich jedoch auch nur ein Teil dieser Effekte als nachhaltig erweisen, kann mit der Vitamin-D-Gabe sehr effektiv, billig und sicher interveniert werden. Dies ist umso relevanter, als in der Bevölkerung allgemein und bei Risikopopulationen im Besonderen ein erheblicher Mangel an Vitamin D besteht. *Abbildung 1* zeigt die Zunahme der in der US-amerikanischen National Library of Medicine verzeichne-

ten Arbeiten beim Stichwort «Vitamin D» (A) und bei den Stichworten «Vitamin D» und «Infektion» (B). Eindrücklich kann das wiedererwachte Interesse anhand der zunehmenden Anzahl wissenschaftlicher Publikationen aufgezeigt werden.

Im Folgenden wird dieser Artikel auf das gegenwärtige Wissen um die Zusammenhänge zwischen Vitamin D, Infektionen und Autoimmunerkrankungen eingehen. Es muss dabei etwas vereinfachend zwischen zwei Arten von Studien unterschieden werden: epidemiologische, häufig beobachtende Studien bei Menschen und basiswissenschaftliche Erkenntnisse aus dem Labor.

## Wo stehen wir heute?

### *Epidemiologische Studien*

Eine der bisher grössten durchgeführten Studien untersuchte den Einfluss des 25(OH)-Vitamin-D-Spiegels auf die Häufigkeit respiratorischer Infekte der oberen Luftwege. Im Gegensatz zum aktiven 1,25(OH)-Vitamin D reflektiert das inakti-

\*Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich

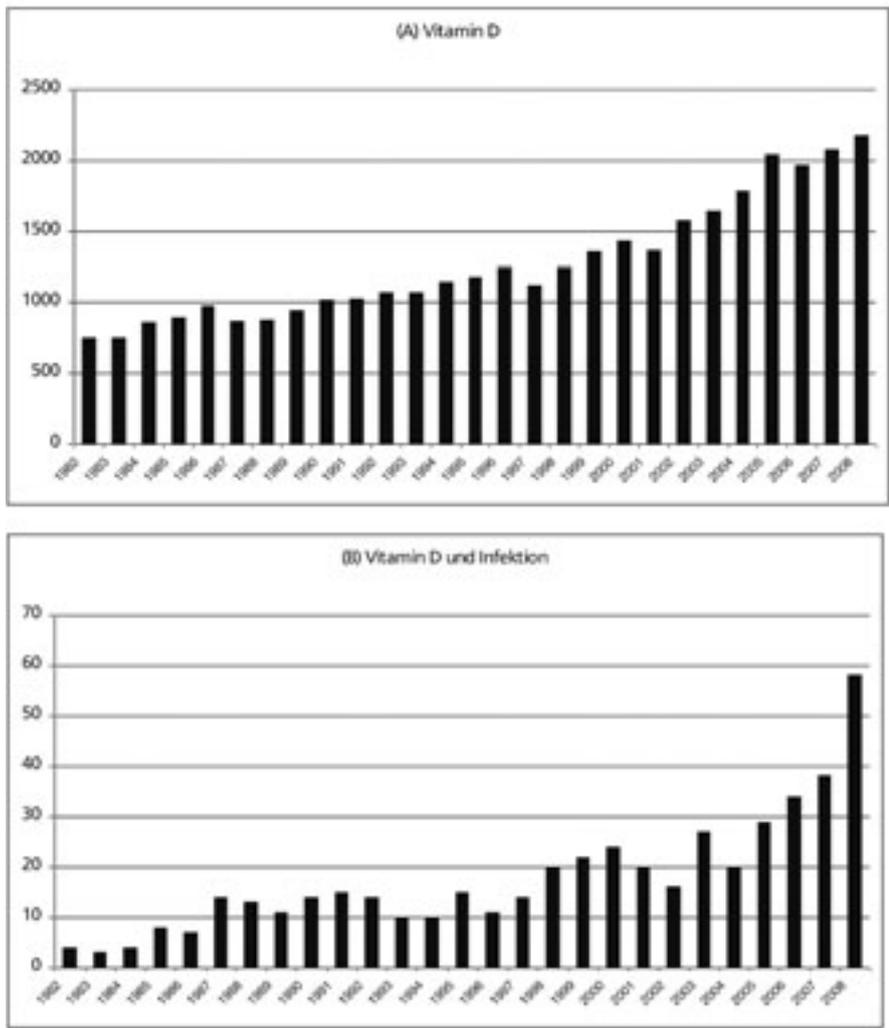


Abbildung: In der U.S. National Library of Medicine verzeichnete Publikationen. (A): Stichwort «Vitamin D»; (B): Stichworte «Vitamin D» und «Infektion».

ve 25(OH)-Vitamin D sehr genau den Gesamtvorrat im Körper (1). Der Spiegel von 25(OH)-Vitamin D wird zu einem kleineren Teil durch die Zufuhr durch die Nahrung bestimmt, die Produktion erfolgt jedoch hauptsächlich durch Lichteinwirkung auf die Haut. Das inaktive 25(OH)-Vitamin-D wird in der Niere in die aktive Form umgewandelt. In dieser Untersuchung bei 18 883 Teilnehmern korrelierte dabei die Häufigkeit respiratorischer Infekte auch nach Berücksichtigung verschiedener Störvariablen wie Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Saison, Gewicht und Grösse eindrücklich mit dem 25(OH)-Vitamin-D-Spiegel. Diese Assoziation war für Teilnehmer mit Asthma und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung noch

eindrücklicher, was als ein weiterer Hinweis gedeutet werden kann, dass diese besonders vulnerable Population von einer Substitution besonders profitieren könnte. Schon seit Jahren ist der Zusammenhang zwischen Rachitis und gehäuften pulmonalen Infekten bekannt. Als Ursache wurde eine infolge des Knochenumbaus mechanisch eingeschränkte Atmung postuliert (2). Im Lichte der obigen Erkenntnisse muss dies hinterfragt und eine direkte Wirkung von Vitamin D als Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Substitution mit Vitamin D führte nämlich auch bei nicht rachitischen Kindern zu einer Senkung der Infektrate (3, 4). Eine spezielle genetische Ausprägung des Vitamin-D-Rezeptors, der für eine ver-

minderte Wirkung von Vitamin D auf der zellulären Ebene verantwortlich ist, ist mit einem hohen Risiko für Komplikationen bei Infektion mit dem humanen T-Zell-lymphotropen Herpesvirus assoziiert (5). Diese Infektion ist in unseren Breiten nicht sehr häufig, weltweit sind jedoch über 20 Millionen Menschen infiziert. Auch in der HIV-Pandemie wurde Vitamin D untersucht. Dabei fällt auf, wie viele der betroffenen Patienten zu niedrige Spiegel aufweisen. Eine weitere genetische Variabilität des Vitamin-D-Rezeptors konnte mit einer rascheren Progression zum Aids-Stadium korreliert werden (6).

Bei autoimmunologischen Erkrankungen wurden insbesondere der systemische Lupus erythematodes (SLE), die rheumatoide Arthritis und die multiple Sklerose untersucht. Dabei konnte eine Assoziation zwischen dem Auftreten dieser Erkrankungen oder der Schwere der Symptome und der Höhe des Vitamin-D-Mangels aufgezeigt werden (7–10).

*Erkenntnisse aus dem Labor*

Vitamin-D-Rezeptoren wurden auf den meisten Immunzellen nachgewiesen (11). Lange war die Bedeutung unklar, bis eine Reihe von Erkenntnissen etwas Licht ins Dunkel gebracht hat. Es ist damit zu rechnen, dass in den nächsten Jahren noch einige überraschende Zusammenhänge aufgedeckt werden. Durch Schaubert und Kollegen wurde aufgezeigt, dass es in Zellen um eine Wunde zu einer Aufregulation von Toll-ähnlichen Rezeptoren kommt (12). Diese Rezeptoren spielen in der Abwehr von Infektionen eine zentrale Rolle, indem sie als Erste das Fremde (also das Pathogen) wahrnehmen und damit erst die Prozesse der Abwehr einleiten. Eines der ersten Glieder in der immunologischen Kette stellen antimikrobielle Substanzen dar, die von der Zelle selber produziert werden und die weitere Verbreitung von Mikroorganismen hemmen sollen. Die Produktion dieser gewissermassen körpereigenen antibiotischen Stoffe wird durch die Aktivierung dieser Toll-ähnlichen Rezeptoren ausgelöst, wobei dieser Vorgang direkt von Vitamin D abhängig ist. In weiteren Studien konnte eine Rolle für

Vitamin D für die Kontrolle der Immunaktivierung bei einem Modell der Sepsis gefunden werden (13), und tiefe 1,25(OH)-Vitamin-D-Spiegel waren mit dem Ausbruch einer Aids-definierenden Infektion mit *Mycobacterium avium* bei HIV-infizierten Patienten korreliert (14).

### **Tuberkulose**

Die wohl spektakulärsten Erkenntnisse betreffen die Rolle von Vitamin D bei der Abwehr der Tuberkulose. Dabei machte sich ein deutsch-amerikanisches Forschungsteam zunutze, dass nach Stimulation von Toll-ähnlichen Rezeptoren bei menschlichen Monozyten/Makrophagen intrazelluläres *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) am Wachstum gehindert wird, dieser Effekt aber bei von Monozyten abgeleiteten dendritischen Zellen nicht auftrat. In eleganten Untersuchungen konnte der Mechanismus geklärt werden. Eine Infektion mit MBT führt in bestimmten Zellen zu einer Aufregulierung des Vitamin-D-Rezeptors. Damit die Zelle jedoch die antimikrobielle Substanz herstellt, die MTB am Wachstum hindert, war die aktive Form 1,25(OH)-Vitamin D notwendig. Interessanterweise zeigte sich, dass das Enzym für Umwandlung der inaktiven Speicherform 25(OH)D in die aktive Form 1,25(OH)D ebenfalls nach Stimulation von Toll-ähnlichen Rezeptoren aufreguliert wird (15, 16). Zwingende Bedingung für das Funktionieren dieses Abwehrmechanismus ist jedoch ein genügender Spiegel der Speicherform 25(OH)D. 25(OH)-D-Spiegel hingegen werden wie oben erwähnt in erster Linie durch die Intensität der Lichtexposition der Haut bestimmt. Damit schloss sich auf überraschende Weise ein Kreis, der 1895 mit der Entdeckung des späteren Nobelpreisträgers Niels Finsen begonnen hatte, dass Licht Hauttuberkulose zu heilen vermag. Diese Erkenntnis bildete die Grundlage, bei der systemischen – in erster Linie pulmonalen – Tuberkulose Licht als Therapie einzusetzen, und begründete die Kultur der Sanatorien. Die Rolle dieser Sanatorien als Teil der Behandlung der Tuberkulose war sehr umstritten und verlor mit der Entwicklung der tuberkulostatischen Kombinationstherapie an Bedeutung. Mit

diesen neuen Erkenntnissen können diese Ansätze in einem neuen Licht gesehen werden.

Aktuelle epidemiologische Arbeiten unterstützen die Hypothese einer Wirksamkeit von Vitamin D bei Tuberkulose. In einer Analyse aller vorliegenden Daten (Metaanalyse) erhöhten tiefe Vitamin-D-Spiegel die Anfälligkeit für Tuberkulose (17). In einer australischen Arbeit über Migranten aus Afrika waren tiefere Vitamin-D-Spiegel mit latenter und aktiver Tuberkulose assoziiert (18).

### **Autoimmunerkrankungen**

Die Rolle von Vitamin D in der Immunantwort ist vielschichtig. Sowohl auf der zellulären Ebene als auch in Tiermodellen konnte eine Rolle für Vitamin D nachgewiesen werden. CD4-T-Zellen exprimieren den Vitamin-D-Rezeptor; die Stimulation dieser Zellen mit Vitamin D unterdrückt die T-Zell-Aktivierung und scheint die Immunantwort in Richtung T-Helferzelle Typ 2 (Th2) zu verschieben (11, 19, 20). Vitamin D verhindert die Maturation dendritischer Zellen und damit die Aktivierung naiver T-Zellen. Immature dendritische Zellen wird eine wichtige Funktion bei der Aufrechterhaltung der T-Zell-Toleranz zugeschrieben; diese scheint für die Kontrolle autoimmunologischer Prozesse eine zentrale Rolle zu spielen. Daten aus Tiermodellen zeigen sowohl für die autoimmune Enzephalitis, ein Mausmodell der multiplen Sklerose, als auch in einem SLE-Mausmodell einen schützenden oder therapeutischen Effekt von Vitamin D (21, 22).

### **Vitamin-D-Supplementation bei älteren Individuen: Kann die Rate und Schwere infektiologischer Episoden beeinflusst werden?**

Wenngleich diese Erkenntnisse kritisch gewürdigt werden müssen und nicht alle Studien einen unmittelbaren Effekt auf die Rate oder das Abheilen verschiedener Infektionen gezeigt haben (23–25), gibt es eine zunehmende Evidenz für einen potenziellen Nutzen von Vitamin D. Dabei sollte sicherlich zwischen einem Schutz vor neuen Infekten und Autoimmunerkrankungen und einem therapeutischen Ansatz bei bereits bestehender Erkran-

kung unterschieden werden. Beobachtende Studien können systematische Verzerrungen aufweisen, sodass in der heutigen Zeit der evidenzbasierten Medizin randomisierte klinische Versuche verlangt werden, bevor die Wirksamkeit einer Intervention als gesichert gilt. Frau Professor Heike Bischoff vom Zentrum Alter und Mobilität der Universität Zürich und der Klinik für Rheumatologie am Universitätsspital Zürich untersucht in enger Zusammenarbeit mit dem Stadtspital Triemli, Zürich, und der Schulthess-Klinik, Zürich, im Rahmen einer grossen Studie die Wirksamkeit der Vitamin-D-Substitution bei Patienten mit Kniearthrose. Patienten nach totalem Kniegelenkersatz werden in die Studie aufgenommen. Verglichen wird die Gabe von 800 IU Vitamin D pro Tag (der aktuell empfohlenen Tagessubstitutionsdosis) mit derjenigen von 2000 IU pro Tag. Die Beobachtungszeit wird zwei Jahre betragen, in jeder Gruppe sollen 190 Patienten eingeschlossen werden. Diese Gruppen sind genügend gross, um auch Unterschiede für seltene Endpunkte zu detektieren. Die Hauptendpunkte sind Funktion und Schmerz bei diesen über 60-jährigen Patienten. Zusätzlich werden auch die infektiologischen Episoden systematisch erfasst. Eingesetzt werden ein Fragebogen, telefonische Interviews und die detaillierte Erfassung aller Hospitalisationen. Es ist denkbar, dass die Erkenntnisse dieser und anderer randomisierter Studien Vitamin D noch mehr in das Zentrum rücken werden, da die Substitution, sollte sie sich als erfolgreich erweisen, sicher, billig und einfach durchzuführen ist.

#### **Korrespondenzadresse:**

PD Dr. med. Nicolas Müller  
Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene  
Departement Innere Medizin  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100/RAE U 70, 8091 Zürich  
Tel. 044-255 37 12, Fax 044-255 3291  
E-Mail: Nicolas.Mueller@usz.ch

Literatur unter [www.sze.ch](http://www.sze.ch) abrufbar.

## Infektionen und Autoimmunerkrankungen: Eine neue Rolle für Vitamin D?

### Literatur:

- Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr. CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, 2009. 169 (4): 384–390.
- Muhe L et al. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet*, 1997. 349 (9068): 1801–1804.
- Wayse V et al. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr*, 2004. 58 (4): 563–637.
- Rehman PK. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr*, 1994. 40 (1): 58.
- Saito M et al. Apal polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with susceptibility to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in HTLV-1 infected individuals. *J Neurol Sci*, 2005. 232 (1–2): 29–35.
- Barber Y et al. Host genetic background at CCR5 chemokine receptor and vitamin D receptor loci and human immunodeficiency virus (HIV) type 1 disease progression among HIV-seropositive injection drug users. *J Infect Dis*, 2001. 184 (10): 1279–1288.
- Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008. 4 (8): 404–412.
- Cutolo M et al. Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosis. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68 (3): 446–447.
- Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosis. *Curr Opin Rheumatol*, 2008. 20 (5): 532–537.
- Munger KL et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 2006. 296 (23): 2832–2838.
- Mahon BD et al. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem*, 2003. 89 (5): 922–932.
- Schauber J et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest*, 2007. 117 (3): 803–811.
- Equils O et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol*, 2006. 143 (1): 58–64.
- Haug CJ et al. Disseminated Mycobacterium avium complex infection in AIDS: immunopathogenic significance of an activated tumor necrosis factor system and depressed serum levels of 1,25 dihydroxyvitamin D. *J Infect Dis*, 1996. 173 (1): 259–262.
- Thoma-Uszynski S et al. Induction of direct antimicrobial activity through mammalian toll-like receptors. *Science*, 2001. 291 (5508): 1544–1547.
- Liu PT et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006. 311 (5768): 1770–1773.
- Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 2008. 37 (1): 113–119.
- Gibney KB et al. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*, 2008. 46 (3): 443–446.
- Bhalla AK et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits antigen-induced T cell activation. *J Immunol*, 1984. 133 (4): 1748–1754.
- Mattner F et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D (3). *Eur J Immunol*, 2000. 30 (2): 498–508.
- Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. 93 (15): 7861–7864.
- Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity*, 1992. 12 (2): 143–148.
- Li-Ng M et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect*, 2009: 1–9.
- Katikaneni R et al. Breast Feeding Does Not Protect Against Urinary Tract Infection in the First 3 Months of Life, but Vitamin D Supplementation Increases the Risk by 76%. *Clin Pediatr (Phila)*, 2009.
- Wejse C et al. Vitamin D as Supplementary Treatment for Tuberculosis – A Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009.