

Vitamin D und Immundefekt



Vorwort



*Sehr geehrte dsai-Mitglieder,
sehr geehrte Damen und Herren,*

als Leiter einer Immundefektambulanz werde ich immer wieder gefragt, was man tun kann, um das Immunsystem zu stärken. Häufig erwarten die Betroffenen einen umfangreichen Maßnahmenkatalog.

Natürlich gibt es im medialen Zeitalter umfassende Angebote zur Stärkung des Immunsystems und zur Verbesserung der Lebensqualität. Diese haben leider allzu häufig die Kaufkraft des Betroffenen im Blick. Gewinner sind in diesem Fall sehr häufig ausschließlich Hersteller und Lieferant. Den Patienten sucht man vergeblich auf der Liste der Gewinner.

Doch häufig sind es einfache und preiswerte Maßnahmen, die zur substantiellen Verbesserung der Lebensqualität beitragen können. Als mich eine zuweisende Lungenfachärztin vor Jahren auf die überragende Bedeutung eines ausreichenden Vitamin D-Spiegels für die Infektprophylaxe bei Atemwegserkrankten aufmerksam machte, war ich zunächst skeptisch, habe mich aber dann

unvoreingenommen des Themas angenommen. Eine Literaturrecherche förderte Überraschendes zutage.

Inzwischen bin ich, auch durch umfassende klinische Erfahrung, zum Verfechter einer ausreichenden Vitamin D-Substitution bei Immundefektpatienten mit entsprechenden Mangelzuständen geworden. So gehört es seither in unserer Ambulanz zur klinischen Routine, im Rahmen der Erstuntersuchung einen Vitamin D-Spiegel zu bestimmen. Mangelzustände sind außerordentlich häufig und werden grundsätzlich substituiert, regelmäßige Verlaufskontrollen finden statt.

Ich möchte Sie mit dieser Broschüre einladen, sich die Zeit zu nehmen, in dieses Thema etwas tiefer einzutauchen.

Bei Mangelzuständen sollten Sie, nach Rücksprache und unbedingt in Kooperation mit Ihrem behandelnden Arzt, eigene Erfahrungen sammeln. Sie werden sehen, es lohnt sich.

Dr. Karsten Franke

Ein wenig Geschichte

Krankheiten als Folge von Vitaminmangelercheinungen wurden erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts als solche erkannt.

In der Annahme, dass es sich um ernährungsbedingte Krankheiten handele, versuchte man bestimmte Krankheiten wie Beri-Beri, Skorbut und Rachitis zunächst durch Zufuhr entsprechender Nahrungsmittel zu bekämpfen.

Nachdem mit Hilfe von Tierversuchen die Hypothese bestätigt werden konnte, dass die Krankheiten durch das Fehlen bestimmter Nahrungsbestandteile verursacht wurden, führten weitere Tierversuche dazu, diese speziellen essentiellen Nahrungsbestandteile zu identifizieren und aus diesen schließlich die jeweiligen Vitamine selbst zu isolieren.

Der Biochemiker Casimir Funk nahm 1912 an, dass alle lebensnotwendigen Stoffe eine NH₂-Gruppe enthielten. Er prägte deshalb den Begriff „Vitamin“ (aus lat. vita für Leben und amin für stickstoffhaltig). Spätere Untersuchungen zeigten, dass diese Theorie nicht zu halten war.

Der amerikanische Biochemiker Elmer McCollum führte im Folgejahr die Bezeichnung der Vitamine mit großen Buchstaben des Alphabets ein, somit gab es zunächst die Vitamine A, B, C und D. Später kamen die Vitamine E und K (Koagulation = Gerinnung) hinzu. Spätere Analysen und klinische Beobachtungen belegten, dass es sich bei Vitamin B um eine heterogene Gruppe unterschiedlicher Vitamine handelt, somit sprachen die Wissenschaftler von den Vitaminen B1, B2, B6, B7, B12 usw.

Als erstes wurde im Jahr 1909 Vitamin A (Retinol) aus Lebertran isoliert, die Entdeckung von Vitamin D (Ergocalciferol/ Cholecalciferol) erfolgte im Jahr 1918, ebenfalls im Lebertran.

Vitamine – Definition und Eigenschaften

Vitamine sind definitionsgemäß Stoffe, die vom menschlichen Körper nicht synthetisiert werden können. Sie werden vom Körper nur in geringen Konzentrationen für Vorstufen von Coenzymen, Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, Schutz vor oxidativem Stress und als Teil der Signaltransduktion (z.B. Sehvorgang) benötigt.

Grundsätzlich kann man wasserlösliche von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) unterscheiden. Während wasserlösliche Vitamine nach dem Regentonnenprinzip funktionieren (voll ist voll, alles Weitere läuft über (Nieren), egal wie stark es regnet), sind bei fettlöslichen Vitaminen durchaus gesundheitliche Nachteile durch Intoxikationen bekannt. Somit ist bei fettlöslichen Vitaminen von einem unkontrollierten Einsatz dringend abzuraten.

Wasserlösliche Vitamine werden im Dünndarm mittels Carriern (z.B. Multivitamintransporter (SMVT)) oder Rezeptoren, teils durch passiven Transport, z.B. Vitamin B2, teils durch aktiven Transport, wie z.B. Vitamin B1, B12 oder Vitamin C, absorbiert.

Bei folgenden Vitamin-Mangelzuständen (Hypovitaminosen) gelten gravierende/negative Auswirkungen auf das Immunsystem unter Experten als unstrittig:

- * Vitamin B5 (Pantothensäure),
- * Vitamin C (Ascorbinsäure),
- * Vitamin A (Retinol).

Vitamin D – eine Wundertüte?

Eine besondere Rolle, teils heftig und kontrovers diskutiert, nimmt Vitamin D (Calcitriol) ein. Es ist gleichermaßen eine Wundertüte unter den Vitaminen, besetzt es hier doch in mancherlei Hinsicht eine Sonderstellung.

Das physiologisch im Menschen vorkommende Vitamin D ist das Vitamin D₃. Da das Secosteroid im Körper aus 7-Dehydrocholesterol gebildet werden kann, ist der historische Begriff Vitamin, der Definition nach, nicht völlig zutreffend. In der Nahrung kommt es vor allem in Fettsischen vor oder wird den Lebensmitteln als Nahrungsergänzungsmittel zugefügt. Es hat im Körper die Funktion eines Prohormons und wird über eine Zwischenstufe zu dem Hormon Calcitriol umgewandelt.

Ein kleiner Ausflug in die Biochemie und die Physiologie

Eine Vitamin D₃-Vorstufe, das Provitamin D₃ (7-Dehydrocholesterol), kann der Mensch selbst in seiner Leber bilden. Für die Synthese des Vitamins wird Sonnenlicht benötigt. Die UVB-Strahlung (Dorno-Strahlung) bewirkt die spontane Öffnung des Ringsystems von 7-Dehydrocholesterol, damit geht das Sterangerüst verloren. Anschließend müssen noch 2 Hydroxylierungen erfolgen. Die erste Hydroxylierung erfolgt in der Leber unter Mitwirkung der 25-Hydroxylase zu 25-Hydroxy-Cholecalciferol. Die zweite Hydroxylierung erfolgt in der Niere durch die 1-Hydroxylase. Das Endprodukt dieses Reaktionsschrittes ist das 1,25-(OH)₂-Cholecalciferol.

Calcitriol wird an den intrazellulär gelegenen Vitamin-D-Rezeptor (VDR) gebunden und in den Zellkern transportiert. Dort assoziiert der Vitamin-Rezeptor-Komplex an die DNA und verändert die Transkription verschiedener hormonsensitiver Gene, was schließlich zu Änderungen in der Proteinsynthese führt.



Mangel an Sonnenlicht, Leber- oder Nierenversagen und Rezeptordefekte können die autokrinen Funktionen mit Auswirkungen auf:

- * Zelldifferenzierung,
- * Hemmung der Zellproliferation,
- * Apoptose (programmierter Zelltod),
- * Immunmodulation und die
- * Kontrolle anderer hormonaler Systeme nachhaltig stören.

Hauptwirkungen, wie z.B.

- * Wirkung auf den Knochenstoffwechsel,
 - * Infektabwehr,
 - * Kontrolle und Modulation der Autoimmunität,
 - * Schutz vor vielen Krebsarten,
 - * Schutz vor Psoriasis (Schuppenflechte) und
 - * Motilitätsförderung der Spermien,
- sind bei Mangelzuständen kompromittiert.

Weitere negative Auswirkungen eines Vitamin-D-Mangels auf kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Bluthochdruck, Metabolisches Syndrom und Myokardinfarkt-Risiko sind beschrieben.

Vitamin D – und der Knochenstoffwechsel

Die Zielorgane im Knochenstoffwechsel sind Darm, Knochen, Nieren und Nebenschilddrüse. Die Mangelkrankung im Kindesalter ist die Rachitis, Erwachsene können bei signifikantem Mangel an Osteomalazie erkranken.

Folgende Merkmale am Skelettsystem kennzeichnen eine Rachitis:

- * Verkrümmung der knöchernen Wirbelsäule,
- * elastische Eindrückbarkeit des Schädels im Bereich der Lambdanaht (Kraniotabes),
- * Auftreibung der Knochenknorpelgrenze der Rippen (Rachitischer Rosenkranz),
- * Quadratschädel,
- * X- (Genua valga) oder O-Beine (Genua vara).

Weitere assoziierte Symptome sind neuromuskuläre Störungen, Tetanie, schlaffer Muskeltonus (muskuläre Hypotonie), Zahnschmelzdefekte und Karies.

Die Akuität und Aktualität der Problematik konnte eine Studie aus Japan zeigen, die 2008 publiziert wurde (Yorifuji J et al; Cariotabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency). Bis zu 30 % der Neugeborenen wiesen eine Schädelweichung durch Vitamin D-Mangel auf. Die Studie wurde auf Höhe des 35. Breitengrades durchgeführt, dort gab es durchschnittlich mehr als 10 Helligkeitsstunden am Tag. Hamburg liegt auf dem 53. Breitengrad, München auf dem 48. Breitengrad, somit viel weiter nördlich mit entsprechenden negativen Auswirkungen auf die mögliche Dauer und Intensität der Sonneneinstrahlung.

Die häufig ausgesprochene ärztliche Empfehlung, „gehen Sie doch einfach ein wenig mehr in die Sonne“ ist somit in Mitteleuropa bei (schweren) Mangelzuständen keine adäquate (Therapie-) Option.

Die ossäre Maximalvariante des Vitamin D-Mangels im Erwachsenenalter ist die Osteomalazie. Dabei kommt es zu schmerzhaften strukturellen Veränderungen im Bereich des

Skelettes, meist beginnend im Bereich des knöchernen Beckens. Charakteristisch sind Looser'sche Umbauzonen, Rarefizierung der Knochentrabekel und Osteopenie.

Auswirkungen eines Vitamin D-Mangels auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden derzeit in Deutschland nur unterschwellig diskutiert, dabei ist eine gute Datenlage verfügbar:

- * In der Health Professionals Follow-up Study war das Risiko für einen Herzinfarkt bei Männern mit Vitamin-D-Mangel (Plasma-25-OH-Vitamin D von höchstens 15 ng/ml) um den Faktor 2,4 höher als bei Gleichaltrigen mit ausreichender Vitamin-D-Versorgung (Plasma-25-(OH)-Vitamin D von mindestens 30 ng/ml).
- * In einer weiteren Studie mit mehr als 3000 Männern und Frauen waren bei denen mit niedrigen Vitamin-D-Werten (median 7,7 und 13,3 ng/ml) innerhalb von 7,7 Jahren die kardiovaskuläre sowie auch die Gesamtsterberate verdoppelt. Als Vergleich dienten Teilnehmer mit noch befriedigender Vitamin-D-Versorgung (median 28,4 ng/ml).
- * Eine Metaanalyse des Copenhagen University Hospitals (Beobachtungszeit 29 Jahre, 10.170 Probanden) konnte zeigen: ein hoher Vitamin D-Spiegel ist mit stark reduziertem Sterberisiko verbunden (81% geringere Wahrscheinlichkeit einem tödlichen Herzinfarkt zu erliegen).



Ein Vitamin D-Mangel erhöht das Risiko für bösartige Neubildungen, so die Ergebnisse aktueller Studien. Eine Vitamin D-Hypovitaminose begünstigt das Entstehen von:

- * Colonicarcinomen,
- * Mammarycarcinomen,
- * Nierenzellcarcinomen,
- * Leukämien,
- * Pankreasarcinomen,
- * Ovarialcarcinomen,
- * Kopf-/ Halstumoren und
- * Ösophagusarcinomen.

Auch im Bereich der Atemwegserkrankungen gibt es aussagekräftige Studien:

- * 25-(OH)-Vitamin-D3-Spiegel unter 30 ng/ml sind bei Asthma von Erwachsenen typisch und am stärksten ausgeprägt bei Patienten mit schwerem und/oder unkontrolliertem Asthma. Diese Tatsache unterstützt die Hypothese, dass das Anheben zu niedriger Vitamin-D-Spiegel in der Prävention und Behandlung von Asthma wirksam sein könnte.
- * Eine Studie an der University of Colorado (knapp 19.000 Personen) zeigt, dass bei stark verringertem Vitamin-D-Spiegel das Risiko für Atemwegsinfekte um etwa ein Drittel höher ist. Bei Asthma steigt das Risiko sogar auf das Fünffache an.

Eine besonders wichtige Studie wurde im Jahr 2013 publiziert: Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis (Chalmers J et al, Thorax 2013;68:39-47).

Sie zeigt überzeugend den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Spiegel, Kolonisation der Schleimhäute mit pathogenen Keimen und der Ausbildung von Bronchiektasien.

Demnach hatten 50 % der Patienten mit Bronchiektasien einen schweren Mangel an Vitamin D, weitere 43 % zumindest einen Mangelzustand und nur 7 % der Patienten normale Vitamin D-Spiegel.

Atemwegsschleimhäute der Patienten mit schwerem Mangel waren signifikant häufiger ($p < 0,0001$) chronisch mit Bakterien besiedelt (kolonisiert). Bei 21,4 % der Patienten mit schwerem Mangel konnte *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden, im Gegensatz zu Patienten mit Mangelzuständen (10,4 %) und Patienten mit normalem Vitamin D-Spiegel (3,6 %). Auch diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p=0,003$).

Im Rahmen einer dreijährigen Beobachtungszeit war die Sterblichkeit in der Untersuchungsgruppe mit schwerem Mangel am höchsten (~9%), während in der Gruppe mit normalem Vitamin D-Spiegel nur etwa 3 % der Patienten verstarben. Die Beobachtungsgruppe mit Mangelzustand (43 % der Untersuchten) nahm mit einer Sterblichkeit von ~6 % eine mittlere Position ein.

Zur Begriffsbestimmung: Kolonisation ist nicht gleich Infektion. Allerdings ist die Schwelle für eine schwere Atemwegsinfektion deutlich niedriger, wenn die krankmachenden Erreger auf der Schleimhaut dauerhaft vorhanden sind – speziell bei Immundefektpatienten.

Ausgehend von diesen Daten und einer Diskussion auf unserem 10. Patiententreffen (2013) habe ich seither über 300 Immundefektpatienten meiner Ambulanz auf Vitamin-D-Mangel untersucht.

Normalwerte (Vitamin D3-Serumspiegel über 30 ng/ml) wiesen nur wenige Patienten auf, anamnestisch führte ein Teil dieser Patienten bereits regelmäßig Vitamin D zu, die übliche Dosis waren hier 1000 IE/Tag.

Die meisten Patienten hatten Vitamin D3-Spiegel zwischen 10 und 20 ng/ml, etwa 10 % der Untersuchten wiesen Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze unseres Labors auf (< 4 ng/ml).

Vitamin D-Bedarf

Der tägliche Bedarf an Vitamin D liegt bei 115 µg (4.600 IE), er wird im Idealfall aus Hautproduktion und Nahrungsaufnahme gedeckt.

Eine Gefahr der Überdosierung durch externe Zufuhr besteht bei Kindern (0–10. Lj.) ab 25 µg (1.000 IE) pro Tag, bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 50 µg (2.000 IE) pro Tag.

Orientierend an diesen Dosierungsempfehlungen habe ich bei den Patienten mit Vitamin D-Mangel eine Vitamin D-Substitution begonnen, musste aber bald feststellen, dass damit wirksame Spiegel im Zielbereich nur selten zu erreichen waren.

Heute dosiere ich Dekristol 20000 im Regelfall (natürlich abhängig vom Ausmaß des Mangels) bei Therapiestart zweimal pro Woche, später, unter laufendem Monitoring der Vitamin D3-Spiegel, im Regelfall einmal alle 5 bis 10 Tage. Bei Immundefektpatienten übersteigt der tatsächliche Bedarf somit die oben genannten allgemeinen Empfehlungen deutlich.

Dekristol enthält Erdnussöl, d.h. bei Patienten mit Erdnussallergie kann es nicht zur Anwendung gelangen. Hier kann alternativ Vigantol Oel verordnet werden. Während Schwangerschaft und Stillzeit sollen Vitamin D-Präparate nicht angewendet werden (siehe bitte Beipackzettel und Fachinformation), einige Gynäkologen haben aber in der konkreten Situation eine Fortführung der Substitution mit niedriger Dosis empfohlen.

Bei längerer Gabe von Vitamin D-Präparaten sind regelmäßige Untersuchungen des Calciumspiegels und der Nierenfunktion notwendig, konkret gab es bislang bei meinen Patienten diesbezüglich keine Normabweichung, die Verträglichkeit ist gut. Viele Patienten berichten von einer deutlichen Verbesserung ihres Allgemeinzustandes.



Fazit: den bekannten Vitamin-Mangelzuständen (Hypovitaminosen) mit gravierenden/negativen Auswirkungen auf das Immunsystem:

- * Vitamin B5 (Pantothensäure)
- * Vitamin C (Ascorbinsäure)
- * Vitamin A (Retinol)

kann man den Vitamin D-Mangel hinzufügen.

Die konsequente Vitamin D-Substitution verbessert den Allgemeinzustand der Patienten, reduziert das Risiko von (Atemwegs-) Infekten und hat positive Auswirkungen auf das Risiko von Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen.

*Dr. Karsten Franke
Leiter der Immundefektambulanz
St. Marienkrankenhaus Siegen*

Gefördert nach § 20 h SGB V über die
Selbsthilfeförderung der

BARMER GEK

Agammaglobu

Deutsche Patientenorganisation
für angeborene Immundefekte e.V.
Hochschätzen 5, 83530 Schnaitsee

Telefon 080 74-81 64
Telefax 080 74-97 34

E-Mail info@dsai.de
Internet www.dsai.de

Vereinskonto

VR Bank Rosenheim-Chiemsee eG

IBAN DE54 7116 0000 0003 4125 12

BIC GENODEF1VRR

Konto 3 412 512

BLZ 711 600 00

Spendenkonto

Kreis- und Stadtsparkasse Wasserburg am Inn

Deutsche Selbsthilfe angeborene Immundefekte

IBAN DE62 7115 2680 0030 1358 42

BIC BYLADEM1WSB

Konto 30 135 842

BLZ 711 526 80

Auflage: 1.000 Stück

© 2016 dsai

