

# **Diskussionspapier**

**Aufgrund der dramatischen Steigerung der Infektions- und Todeszahlen und dem Lockdown mit allen medizinischen, psychischen, menschlichen und wirtschaftlichen Folgen sehe ich dringenden Bedarf für noch konsequentere PRÄVENTION und THERAPIE. Es ist längst „Fünf nach Zwölf“ bes. für unsere kränkeren/älteren Mitmenschen!**

**Anbei eine wissenschaftliche Zusammenfassung zu Vitamin D mit den Kapiteln:**

**Grundlagen und immunologische Wirkungen Vitamin D**

**Laborwerte für Vitamin D – Mangel, Norm, Toxizität**

**Gründe für einen Vitamin-D-Mangel in Deutschland**

**Atemwegsinfekte – Literatur**

**Vitamin D und Covid-19 – Verlauf je nach Vitamin D Spiegel**

**Vitamin D und Covid-19 – Verlauf bei akuter Vitamin D Therapie**

**Aktueller Stand der Empfehlungen und wissenschaftlichen Vitamin D-Diskussion**

**Konsequenzen für Prävention und Therapie im Rahmen der Pandemie**

**Autor:**

**Dr. med. Stephan Wey**

**Facharzt für Innere Medizin**

**Ernährungsmedizin, Naturheilverfahren,**

**Palliativmedizin, Notfallmedizin**

**Laufbachstr. 38**

**77886 Lauf**

**Tel. 07841 62320**

**Fax 07841 623210**

**E-Mail: [stephanwey@wey-partner.de](mailto:stephanwey@wey-partner.de)**

## **Vitamin D und Immunsystem mit Fokus Viruserkrankungen und Covid-19**

### **Grundlagen und immunologische Wirkungen Vitamin D**

Vitamin D<sub>3</sub> wirkt in allen Körperzellen (pleiotrop) über eigene Rezeptoren (VDR) als Steroidhormon, steuert über 2000 Gene.

Es ist assoziiert mit verbesserter Infektabwehr (z.B. Stimulation diverser B- und T-Zellen), Reduzierung autoimmuner Prozesse (T-Reg's, stabile Aktivität der Nebennierenrinde), gesteigerter Bildung von Immunglobulinen und antiinflammatorische Zytokinen (wie IL4, IL6) sowie Blockade der Produktion von IL 12 und Th1-Aktivierung. Ein Vit.D-Mangel-Symptom ist die Infektanfälligkeit!

Monozyten differenzieren sich unter Einfluss von 1,25(OH)<sub>2</sub>D zu Makrophagen. Letztere stellen eine erste und wichtige unspezifische Verteidigungslinie des Immunsystems dar. Makrophagen besitzen selbst 1 $\alpha$ -Hydroxylaseaktivität und können somit bei Bedarf das aktive Hormon aus 25(OH)D produzieren. Bei aktivierten Makrophagen ist die Aktivität dieses Enzyms stark erhöht. Makrophagen können ebenso wie Epithelzellen verschiedene

antimikrobielle Peptide (AMPs) wie Cathelicidin und Defensine produzieren, deren Synthese direkt (Cathelicidin) oder indirekt (Defensine) unter Kontrolle von 1,25(OH)<sub>2</sub>D steht. Diese AMPs können Viren, Pilze und Bakterien abtöten. In Makrophagen wird durch 1,25(OH)<sub>2</sub>D auch die Aktivität lysosomaler Enzyme gesteigert sowie die Synthese von reaktiven Sauerstoffspezies und die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) erhöht, was letztlich zu einer vermehrten zytotoxischen Aktivität und Phagozytoserate führt.

Vitamin D ist auch in der Lage, die Aktivität der natürlichen Killerzellen (NK) zu erhöhen. Einige Viren sind in der Lage, Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex (MHC) Klasse-I-Moleküle auf der Oberfläche ihrer Wirtszelle zu unterdrücken und sich damit der Zerstörung durch T-Lymphozyten zu entziehen. Allerdings macht der Verlust der MHC-Moleküle diese Zellen anfällig für NK-Zell-vermittelte Apoptose. Die antivirale Wirkung von Vitamin D, die gegenüber Influenza-Infektionen vermutet wird, basiert vermutlich u. a. auch auf einer Verhinderung der Hämagglutination. Darüber hinaus könnten die Krankheitssymptome einer Influenza-Infektion dadurch vermindert werden, dass Vitamin D die Synthese proinflammatorischer Zytokine supprimiert. Dagegen ist ein niedriger Vitamin-D-Status mit einer Aktivierung von Entzündungsprozessen bis hin zum gefürchteten „Cytokinsturm“ assoziiert. Vitamin D kann ebenfalls die spezifische Immunantwort beeinflussen indem es – induziert durch T-Helfer-Zellen vom Typ 2 – eine erhöhte Freisetzung von Immunglobulin E sowie eine Eosinophilie fördert und dadurch extrazelluläre Infektionen durch Parasiten, Protozoen und Pilze bekämpft.

(Zittermann A, Pilz S, März W. Vitamin D und Infektanfälligkeit. *Aktuel Ernährungsmed* 2015; 40: 240-246)

Vitamin D hat dadurch komplexe Auswirkungen auf die Zellbiologie und Immunität der Lunge mit Auswirkungen auf Entzündungen, Abwehr, Wundheilung, Repair und andere Prozesse wie das lebensbedrohliche ARDS oder SIRS.

### **Laborwerte für Vitamin D – Mangel, Norm, Toxizität**

Leider wird Vitamin D international und auch in Deutschland mit zwei Messparametern angegeben: in ng/ml oder nmol/l. Diese unterscheiden sich für eine korrekte Interpretation um den Faktor 2,5 (z.B. 10 ng/ml = 25 nmol/l). Für Vergleiche in der Diskussion um die Vitamin D Werte ist dies unbedingt zu berücksichtigen! Daher werden nun zum Vergleich beide Werte angegeben:

	ng/ml	nmol/l
Schwerer Mangel	< 10	< 25
Mangel	10-20	25-50
Leichter Mangel	20-30	50-75
Normwert	30-40	75-100
Optimaler Wert	40-60	100-150

Supranormaler Wert	> 60	> 150
Kritischer Wert	> 100	> 250
Vergleich: Massai/Hazebe	46	115

(Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. Br J Nutr. 2012 Nov 14;108(9):1557-61)

### Gründe für einen Vitamin-D-Mangel in Deutschland

Wintermonate mit UV-Index < 2 und damit praktisch keiner Vitamin-D-Bildung bei allen in Deutschland lebenden Menschen (ca. Oktober bis Anfang April)

Fernreisen wegen der Corona-Pandemie kaum möglich

Ganzjährig in Heim und Haus Gepflegte, arbeitende Bürobevölkerung, seltener Aufenthalt im Freien (leider nach der zeitlich begrenzten Gabe von Vitamin D als Rachitisprophylaxe im Säuglingsalter immer öfter auch Kinder und Jugendliche!)

Verminderte Bildung der Vitamin D Vorstufen in der älter werdenden Haut (ab 60), evtl. vorhandene Organschwäche der für die vollständige Vitamin D-Synthese nötigen Leber und Nieren

Geringere Aufnahme über die Nahrung, z.B. Vegetarier oder Veganer (Hauptquelle Fisch, Ei)

Menschen mit Übergewicht (geringere Vitamin-D-Hydroxylierung der Leber)

Mitmenschen mit dunklerem Hautteint, hoher Gebrauch von Hautschutzmitteln, Kosmetika, aus religiösen oder kulturellen Gründen überwiegend bedeckte Haut

Einige Medikamente, die den Vitamin D Abbau durch Aktivierung des entsprechenden Enzyms fördern (z. B. Dexamethason, manche Chemotherapeutika, HIV-Medikamente, Antihormone, Antiepileptika u.a.)

**Kommentar:** bei Durchsicht der Möglichkeiten eines Vitamin D Mangels ist nicht verwunderlich, dass dies zwischenzeitlich ein sehr häufiges Phänomen ist und nicht mit „Hype“ um Vitamin D „für Alle“ abgetan werden kann.

Die Häufigkeit eines Vitamin-D-Mangels in der europäischen Bevölkerung und das damit verbundene gesundheitliche Gefährdungspotenzial wird durch die Daten der ODIN-Studie an der Universität Graz untermauert. In dieser Studie wurde der Vitamin D-Status von 55 844 Europäern ausgewertet: 13% der Untersuchten hatten einen Vitamin D-Status <12 ng/ml, 40% der Untersuchten <20 ng/ml, 84% der Untersuchten <30 ng/ml.

(Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic?. Am J Clin Nutr 2016; 103: 1033-1044)

**Kommentar:** Die Ergebnisse sind alarmierend und stellen die Handlungskompetenz und das Verantwortungsbewusstsein der nationalen sowie der europäischen Gesundheitspolitik in Bezug auf die gesundheitliche Bedeutung von Vitamin D in Frage. Dies wird nun dramatisch in der Covid-19-Pandemie bestätigt, spielt es doch auch noch im Dezember 2020 keine Rolle in der präventiven Aufklärung der Bevölkerung!

Bei der DEGS 1-Studie des Robert-Koch-Institutes (RKI) wurden bei einer einmaligen Messung zwischen 2008 und 2011 6995 teilnehmende Erwachsene zwischen 18 und 79 Jahren untersucht. Einen „mangelhaften“ Wert  $< 30$  nmol/l hatten 15,2%, einen „suboptimalen“ Wert  $< 50$  nmol/l hatten weitere 40,8% und einen „ausreichenden Wert  $> 50$  nmol/l hatten 44%.

In einer Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Basiserhebung), die zwischen 2003 und 2006 durchgeführt wurde, wurde bei 10.015 Teilnehmenden im Alter von 1 bis 17 Jahren Vitamin D erhoben. Einen „mangelhaften“ Wert  $< 30$  nmol/l hatten 12,5%, einen „suboptimalen“ Wert  $< 50$  nmol/l hatten weitere 33,1% und einen „ausreichenden Wert  $> 50$  nmol/l hatten 54,4%.

(Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GBM (2015) Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). BMC Public Health 15:641)

(Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GBM (2008) Higher Prevalence of Vitamin D Deficiency Is Associated with Immigrant Background among Children and Adolescents in Germany. J Nutr 138 (8): 1482-1490)

**Kommentar:** Eine Auswertung der Kinder und Erwachsenen mit einem „guten“ Wert  $> 75$  nmol/l wurde der breiten Öffentlichkeit auf der RKI-Seite nicht mitgeteilt. Die Messungen fanden zudem zu unterschiedlichen Jahreszeiten nur einmalig statt und unterscheiden nicht zwischen „Sommer- und Winterwerten“.

### **Atemwegsinfekte – Literatur**

Eine japanische Studie an 334 Schulkindern verglich die Influenza-Häufigkeit im Winter 2009/2010 bei randomisierter Gabe von 1200 IE oder Placebo. Bei den Vitamin D versorgten Kindern lag die Häufigkeit von Influenza A 64% und Asthmaanfälle um 83% niedriger.

(Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr. 2010 May;91(5):1255-60)

In der deutschen Kohortenstudie Esther (9578 Probanden, 50-74 Jahre alt, 9,5 Jahre Follow-up: 1083 Verstorbene) zeigte sich eine signifikant erhöhte Gesamtsterblichkeit durch VD-Mangel von 1,71 bei Werten  $< 30$  nmol/l gegenüber Probanden  $> 50$  nmol/l. Für respiratorische Erkrankungen wurde sogar eine erhöhte Mortalität 2,50 berechnet.

(Schöttker et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. Am J Clin Nutr 2013; 97:782-793)

Da virale Infektionen des Respirationstrakts häufig durch bakterielle Infektionen überlagert werden, sind die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse der RECORD-Studie, einer prospektiven, randomisierten Studie (n=5292: täglich 800 IE Vitamin D oder Placebo über 2 – 5 Jahre) interessant: In der VD-Gruppe bestand nicht nur eine Tendenz für eine geringere Neigung für Infektionen, sondern auch der Antibiotikaeinsatz war tendenziell geringer.

(Avenell A, Cook JA, MacLennan GS et al. Vitamin D supplementation to prevent infections: a sub-study of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). Age Ageing 2007; 36: 574-577)

In einer anderen Post-hoc-Analyse einer VD-Studie wurde ein altersabhängiger Effekt von VD auf die Antibiotika-Einnahme beobachtet: Während Vitamin-D-Supplemente im Vergleich zur Kontrollgruppe die Antibiotikaeinnahme bei Personen unter 70 Jahren nicht reduzierten, benötigten Personen ab 70 Jahren in der Kontrollgruppe deutlich mehr Antibiotika als in der Vitamin-D-Gruppe.

(Tran B, Armstrong BK, Ebeling PR et al. Effect of vitamin D supplementation on antibiotic use: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2014; 99: 156-161)

In einer weiteren Studie führte die Vitamin-D-Einnahme lediglich tendenziell zu einer geringeren Inzidenz an Infektionen des oberen Respirationstrakts im Winter. Wenn allerdings die Infektionen während des gesamten Jahres berücksichtigt wurden, war die Inzidenzrate mit minus 9% gegenüber der Kontrollgruppe signifikant geringer.

(Rees JR, Hendricks K, Barry EL et al. Vitamin D3 supplementation and upper respiratory tract infections in a randomized, controlled trial. Clin Infect Dis 2013; 57: 1384-1392)

Bei 800 finnischen Rekruten wurde das Fernbleiben vom Dienst aufgrund von Infektionen des Respirationstrakts untersucht. Es stellte sich heraus, dass Rekruten mit 25(OH)D-Konzentrationen <40 nmol/l signifikant häufiger dienstunfähig waren als Rekruten mit besserem Vitamin-D-Status. Basierend auf diesen Daten wurde eine randomisierte kontrollierte Folgestudie im Winterhalbjahr (Oktober bis März) durchgeführt, bei der die Rekruten entweder 400 IE Vitamin D oder ein Placebo bekamen. In der Vitamin-D-Gruppe war die durchschnittliche Dauer der Fehltage tendenziell niedriger als in der Placebogruppe (im Mittel 2,2 vs. 3,0 Tage). Darüber hinaus lag der Prozentsatz an Rekruten ohne Fehlzeiten in der Vitamin-D-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe (35,7% vs. 51,3%).

(Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. Am J Clin Nutr 2007;

86: 714-717 UND Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V et al. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis* 2010; 202: 809-814)

Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien (8 Studien Gesunde/3 Studien Patienten bzw. 6 Studien Kinder/5 Studien Erwachsene) hat ergeben, dass durch Supplementierung mit Vitamin D die Anfälligkeit gegenüber Infektionen des oberen Respirationstrakts im Mittel um etwa ein Drittel gesenkt werden kann (Odds Ratio 0,64 = minus 36%). Hierbei ist offensichtlich die tägliche Gabe effektiver als die Bolusgabe von Vitamin D.

(Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 2013 8: e65835)

Eine Studie an 140 immundefizienten Erwachsenen (ein Jahr Einnahme von 4000 IE Vitamin D/Tag oder Placebo) könnte gerade für den älteren Lungenkranken von hoher Bedeutung sein. Es wurden primäre Endpunkte festgestellt = Score mit fünf Parametern: Symptome der Atemwege, Ohren und Nebenhöhlen, Krankheitsgefühl und Einnahme von Antibiotika. Jeder Parameter wurde mit einem Punkt/Tag, eine Pneumonie mit 3x7 Punkten/Woche berechnet. Dieser über zwölf Monate ermittelte Gesamtscore konnte durch VD im Vergleich zur Placebogruppe um nahezu ein Viertel gesenkt werden: minus 47 Punkte (202 gegenüber 249 Punkten). Die Patienten der Placebogruppe benötigten an 33 Tagen ein Antibiotikum, die Vitamingruppe nur an 16 Tagen. Damit war der Antibiotikaverbrauch um etwa 60 % gesunken. Die Vitamin-D-Supplementierung erhöhte die Wahrscheinlichkeit, während des Studienjahres frei von Atemwegsinfektion zu bleiben oder seltener eine zu bekommen. Die Zeit bis zur ersten Atemwegsinfektion war in der Vitamin-D-Gruppe signifikant verlängert.

(Bergman P et al. Vitamin D supplementation to patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized and placebo-controlled trial. *BMC Research Notes* 2015; 8: 391)

In einer US-amerikanischen Studie an 18.883 Personen (Alter > 12 Jahre) – repräsentativer Querschnitt der US-Bevölkerung (3rd National Health and Nutrition Examination Survey) wurde der Zusammenhang zwischen dem Calcidiolspiegel im Serum und der Anfälligkeit für Infekte der oberen Atemwege untersucht. Nach Anpassung für Jahreszeit, BMI, Raucherhistorie, Asthma und COPD korrelierte der VD-Status invers mit der Infektrate der oberen Atemwege: Gegenüber den Probanden mit einem ausreichenden Status (> 75 nmol/l) hatten die Probanden mit einem mangelhaften Status (25 – 75 nmol/l) eine 1,24-fach erhöhte Infektrate und die Probanden mit einem sehr schlechten Status (< 25 nmol/l) eine 1,36-fach erhöhte Infektrate. Bei Patienten mit Asthma bronchiale oder COPD war die Infektrate sogar 2,26-fach bzw. 5,67-fach erhöht.

(Ginde AA et al. Association between serum 25-hydroxy vitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2009; 169: 384-390)

Eine retrospektive britische Erhebung der Ernährungsgewohnheiten von 6115 Menschen zwischen 2008 und 2016 ergab nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen und Einkommen, dass die Häufigkeit von Atemwegserkrankungen negativ mit der Aufnahme der Vitamine A und E in Nahrung und A, D und E in Supplementen korrelierte.

(Almoosawi, S., & Palla, L. (2020). Association between vitamin intake and respiratory complaints in adults from the UK National Diet and Nutrition Survey years 1–8. BMJ Nutrition, Prevention & Health, bmjnph-2020)

In einer Therapie-Metaanalyse konnte schon 2017 eine höhere Infektanfälligkeit um bis zu 42% in der Subgruppe mit schwerem Vitamin D Mangel < 25 nmol/l gegenüber Normwerten > 75 nmol/l und eine erhöhte Sterberate an Atemwegserkrankungen gezeigt werden. Insgesamt kam es bei (unterschiedlich dosierter) Vitamin-D-Einnahme im Vergleich zu Placebo zu 12 % weniger Atemwegsinfekten. Führte man hingegen eine Subgruppenanalyse durch, so hatten die Probanden, die täglich Vitamin D nahmen, unabhängig vom Vitamin D Spiegel sogar 19 % weniger Infekte im Vergleich zu denen, die Vitamin D als Bolus nahmen mit nur 3 % weniger (nicht signifikant). Patienten mit einem Vitamin D < 25 nmol/l profitierten also besonders gut.

(Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017 Feb 15;356:i6583)

In einer epidemiologischen Metaanalyse zu Infekten der oberen Atemwege fand sich bei den niedrigsten Vitamin-D-Spiegeln im Bereich von ca. 30 nmol/l ein um 86 % erhöhtes Risiko für Atemwegsinfekte im Vergleich zu einer guten Versorgung mit Werten um 75 nmol/l. Der Anstieg ist jedoch nicht linear, sondern zeigt bei 60 und bei 37,7 nmol/l nochmals eine Beschleunigung nach oben. Das Infektionsrisiko steigt also nicht nur mit sinkendem Vitamin-D-Spiegel, sondern es steigt mit tieferen Spiegeln immer steiler an.

(Pham H, Rahman A, Majidi A. et al. Acute respiratory tract infection and 25-hydroxyvitamin D concentration: A systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health 2019 Aug 21;16(17):3020)



Die Ergebnisse weiterer Analysen belegen, dass die Supplementierung von Vitamin D bei Erwachsenen und Kindern das Risiko für Atemwegsinfektionen signifikant um 20–30% reduziert.

(Patel N, Penkert RR, Jones BG. et al. Baseline serum vitamin A and D levels determine benefit of oral vitamin A&D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. *Viruses* 2019; 11: 907) und (Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza – prevention or therapy?. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 2419) und (Gröber U, Holick MF. Vitamin D: Die Heilkraft des Sonnenvitamins. Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagsges; 2020)

Eine gute Zusammenfassung der vorliegenden Studienlage zu Virusinfekten und den Möglichkeiten von Vitamin D in Prävention und Therapie (möglicherweise auch von Covid-19) wurde schon im April 2020 publiziert, fand jedoch nicht Eingang in die Diskussionen um Therapien für Covid-19-Erkrankte:

(Grant WB, Lahore H, McDonnell SL. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12: 988)

### **Vitamin D und Covid-19 – Verlauf je nach Vitamin D Spiegel**

In einer retrospektiven Observationsstudie an 191 779 Patienten ( $\pm$  54 Jahre) aus allen 50 Bundesstaaten der USA wurden die Infektionsraten bei SARS-CoV-2 mit dem Vitamin D-Status der Infizierten im Zeitraum von Mitte März bis Mitte Juni 2020 verglichen. Dabei zeigte sich, dass bei SARS-CoV-2-positiven Personen der Vitamin D-Status signifikant und stark invers korreliert mit der Infektionsrate ( $p < 0.001$ ). Diese Assoziation blieb auch unter Einbeziehung von demographischen Faktoren wie Breitengrad, Rasse, Geschlecht und Alter bestehen.

Bei Patienten ( $n = 39\,190$ ) mit Vitamin D-Werten  $< 20$  ng/ml ( $< 50$  nmol/l) betrug die Infektionsrate 12,5%. Von den Personen mit suboptimalem Status von 30–34 ng/ml (75–85 nmol/l) ( $n = 27\,870$ ) waren 8,1% positiv. Bei den optimal versorgten Personen mit einem Vitamin D  $> 55$  ng/ml ( $> 137,5$  nmol/l) ( $n = 12\,321$ ) war nur bei 5,9% eine Infektion mit dem Virus nachweisbar. Demnach haben Personen mit einem Vitamin-D-Mangel (Vitamin D  $< 20$  ng/ml) eine um 54% signifikant höhere Infektionsrate als suboptimal Versorgte und sogar eine um 112% höhere Infektionsrate als optimal Versorgte (Vitamin D 40–60 ng/ml). Es ist also denkbar (und muss durch weitere Daten bestätigt werden), dass die Supplementierung von Vitamin D das Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion und die Lungenerkrankung COVID-19 reduziert.

(Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH. et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PlosOne* 2020; 15 (09) e0239252)

Eine Studie mit 42 konsekutiven erwachsenen Patienten, die auf der Intensivstation in Bari, Italien, aufgenommen wurden, ergab eine Mortalität am 10. Tag von 50% bei 10 Patienten

mit schwerem Vitamin D-Mangel (< 25 nmol/l) im Vergleich zu 5% Mortalität bei 32 Patienten mit besseren Vitamin D-Werten (> 25 nmol/l),  $p = 0,019$ .

(Carpagnano GE et al. 2020. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. J. Endocrinol. Invest. [published online ahead of print 9 August 2020] 1-7)

Eine Prüfung von 134 Patienten, die mit COVID-19 in Newcastle UK ins Krankenhaus eingeliefert wurden, ergab, dass nur 19% der Intensivstation-Patienten Vitamin D-Spiegel von mehr als 50 nmol/l aufwiesen, verglichen mit 39,1% der Nicht-Intensivstation-Patienten ( $p = 0,02$ ).

(Panagiotou G et al. 2020 Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalised with COVID-19 are associated with greater disease severity. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 93, 508-511)

Nach einer Auswertung der Universität Heidelberg an 185 Covid-19-Patienten (stationär 93/185 Pat.) lag bei einem schweren Mangel (unter 12 ng/ml oder 30 mmol/l, 41/185 Pat.) das Sterberisiko (16/185 Pat.) um den Faktor 14,7 höher als bei den Patienten, die höhere Werte für Vitamin D aufwiesen. Das Risiko, künstlich beatmet werden zu müssen (23/185), war um den Faktor 6,12 höher.

(Radujkovic A, Hippchen T et al (2020). Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. Nutrients)

Eine Studie mit 235 Patienten (davon 74% nach CDC-Kriterien schwer an Covid-19 erkrankt) aus dem durch hohe Covid-19-Toderaten schwer getroffenen Iran bekräftigt diese Beobachtungen. Eine gute Vitamin D Versorgung > 30 ng/ml verbesserte signifikant den Verlauf und die Schwere einer COVID-19-Infektion, Inflammationsmarker lagen niedriger. Bei den > 40-Jährigen ergab sich „nur“ 9,7% Mortalität gegenüber 20% bei Patienten mit Vitamin D < 30 ng/ml.

(Maghbooli Z, Ali Saharaian M, Ebrahimi M. et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. PlosOne 2020; 15 (09) e0239799)

Eine spanische retrospektive Fall-Kontroll-Studie verglich 216 COVID-19-Patienten und 197 bevölkerungsbasierten Kontrollen. Bei COVID-19-Patienten lagen die durchschnittlichen Vitamin D-Werte bei 13,8 ng/ml, verglichen mit 20,9 ng/ml bei Kontrollen ( $P < .0001$ ). Die Vitamin D-Werte waren bei Männern niedriger als bei Frauen. Vitamin-D-Mangel wurde in 82,2 % der COVID-19-Fälle und 47,2 % der bevölkerungsbasierten Kontrollen festgestellt ( $P < .0001$ ). Die Vitamin-D-defizienten COVID-19-Patienten hatten eine größere Prävalenz von Bluthochdruck und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie eine längere

Krankenhausaufenthaltsdauer und im Trend eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Therapiepflicht auf der Intensivstation als Patienten mit Serum-25OHD-Spiegeln  $\geq 20$  ng/ml.

(José L Hernández, Daniel Nan, Marta Fernandez-Ayala, Mayte García-Unzueta, Miguel A Hernández-Hernández, Marcos López-Hoyos, Pedro Muñoz-Cacho, José M Olmos, Manuel Gutiérrez-Cuadra, Juan J Ruiz-Cubillán, Javier Crespo, Víctor M Martínez-Taboada, Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, , dga733)

Eine indische Arbeit an 154 Patienten (30-60 Jahre alt, 6 Wochen Beobachtungszeit) mit Covid-19 teilte in primär asymptomatische (A, n=91) und Intensivstations-pflichtige Patienten (B, n=63) ein. Die Vitamin D Werte lagen in Gruppe A bei 27,89 ng/ml im Vergleich zu Gruppe B mit 14,35 ng/ml hochsignifikant besser. In Gruppe B lagen dagegen die Inflammationsmarker IL-6; TNF $\alpha$  höher. Ein Vergleich von Vitamin D-Mangel, definiert als  $< 30$  ng/ml, lag bei 29/91 Patienten aus Gruppe A (32,96%) und bei 61/63 Patienten aus Gruppe B (96,82%) vor. Die Mortalität lag in Gruppe A letztlich bei 1,09% (1/91) gegen 31,74% (20/63) in Gruppe B. Die Mortalität in Bezug auf Vitamin D Werte  $< 30$  ng/ml (n=90) gegen Patienten  $> 30$  ng/ml (n=64) lag bei 21% (19/90) im Vergleich zu 3,1% (2/64)!

(Jain, A., Chaurasia, R., Sengar, N. S., Singh, M., Mahor, S., & Narain, S. (2020). Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. Scientific reports, 10(1), 1-8)

Die gleiche indische Arbeitsgruppe hat eine Datenbankanalyse bei Diabetes mellitus durchgeführt. Vitamin-D-Mangel wurde mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei COVID-19-Infektionen in Verbindung gebracht. Weitere Daten müssen diese Korrelation zukünftig untermauern. Der Vitamin D-Spiegel sollte bei Diabetikern also unbedingt kontrolliert und ein Mangel ausgeglichen werden.

(Singh, S. K., Jain, R., & Singh, S. (2020). Vitamin D deficiency in patients with diabetes and COVID-19 infection. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews)

## **Vitamin D und Covid-19 – Verlauf bei akuter Vitamin D Therapie**

### **Cordoba-Studie (Spanien):**

Von 76 Patienten, die positiv auf SARS-CoV-2 mittels PCR-Test getestet wurden, bekamen 50 am Tag der Aufnahme ins Krankenhaus 20.000 IE Vitamin D und weitere 10.000 IE an Tag 3 und 7. Im Anschluss wurden ihnen einmal wöchentlich ca. 10.000 I.E. Vitamin D bis zur Entlassung verabreicht; 26 Patienten bekamen keine Vitamin D Präparate verabreicht. Im weiteren Verlauf musste nur einer der Patienten, die mit Vitamin D versorgt wurden, auf die Intensivstation verlegt werden, also nur 2% (1/50); von den Patienten, die nicht mit Vitamin D versorgt wurden, waren es 50% (13/26)! Von den mit Vitamin D behandelten Patienten

starb keiner (0/50), alle wurden ohne Komplikationen entlassen. In der halb so großen Vergleichsgruppe (26) ohne Vitamin D starben dagegen zwei Menschen.

Kritiker betonen, dass die Patientengruppen nicht gleich ausgewählt wurden. In der Kontrollgruppe befanden sich mehr Menschen mit Vorerkrankungen wie Diabetes oder Bluthochdruck.

Die Ergebnisse in der Vitamin-D-Gruppe sind unabhängig davon so eindrucksvoll, dass in dieser schweren Pandemiesituation Vitamin D viel mehr bedacht werden müsste!

(Castillo M et al. (2020). 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)

**Kommentar:** die Studie gilt als Pilotstudie mit sehr eindrucksvollen Ergebnissen. Skeptiker kritisieren, dass in der Kontrollgruppe mehr Patienten (48% gegen 62%) mindestens einen „Risikofaktor für einen schweren Verlauf“ wie Diabetes und Hypertonie hatten. Dies schmälert den sehr positiven Outcome jedoch nicht. Umso mehr müssen gerade Patienten mit Risikokrankheiten Vitamin D erhalten, idealerweise schon präventiv VOR positivem SARS-CoV2-Nachweis!

Eine 2020 durchgeführte kleine Studie aus einem Pflegeheim in Angers, Frankreich, zeigte eine verringerte COVID-19-Mortalität bei älteren Patienten (Durchschnittsalter in beiden Gruppen ca. 87 Jahre), die entweder nach Verdacht einen oralen Bolus von Vitamin D 80 000 IE erhielten oder im Vormonat vor der Covid-19-Diagnose (10/57 = 17,5% Mortalität) im Vergleich zu einer kleineren Gruppe, die kein Vitamin D erhielt (5/9 = 55,6% Mortalität;  $p = 0,023$ ). Obwohl die Gruppen hinsichtlich des Alters gut übereinstimmten, war die Studie retrospektiv und nicht randomisiert.

(Annweiler C, Hanotte B, de l'Eprevier CG, Sabatier JM, Lafaie L, Célarié T. 2020. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: a quasi-experimental study. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 204, 105771)

In einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie aus Brasilien mit 240 (232 letztlich auswertbar) eingangs nicht intensivmedizinisch behandelten, schwer an COVID-19 Erkrankten beeinflusste zwar die einmalige Gabe von 200.000 IE Vitamin D3 per os weder die Länge des Krankenhausaufenthaltes von 7 Tagen (primärer Endpunkt) noch die Mortalität (7% gegen 5,1%) sowie die Notwendigkeit einer Intensivbehandlung Mortalität (15,8% gegen 21,2%) oder künstlichen Beatmung Mortalität (7% gegen 14,4%) signifikant.

(Igor H. Murai, Alan L. Fernandes, Lucas P. Sales, Ana J. Pinto, Karla F. Goessler, Camila S. C. Duran, Carla B. R. Silva, André S. Franco, Marina B. Macedo, Henrique H. H. Dalmolin, Janaina Baggio, Guilherme G. M. Balbi, Bruna Z. Reis, Leila Antonangelo, Valeria F. Caparbo, Bruno Gualano, Rosa M. R. Pereira. Effect of Vitamin D3 Supplementation vs Placebo on Hospital Length of Stay in Patients with Severe COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized Controlled Trial. medRxiv 2020.11.16.2023239)

**Kommentar:** in der Arbeit findet sich leider keine Erklärung der Vitamin-D-Werte anfangs und im Verlauf hinsichtlich der Mortalität, die ja in der Vit. D Gruppe sogar im Trend höher lag. Mind. Fünf Patienten hatten auch nach Tag 7 noch Werte < 20 ng/ml, obwohl die Gesamtgruppe nach Vitamin D Bolusgabe um 24 ng/ml gegenüber Placebo anstieg.

Unerwähnt bleibt leider auch, dass in der Therapiegruppe die Patienten mit höherem Risiko für schweren Verlauf übervertreten waren: Übergewicht (31/37, 0,84); Adipositas (58/63, 0,92); arterielle Hypertonie (58/68, 0,74); Diabetes Typ II (35/49, 0,71); COPD (5/7, 0,71); Asthma (7/8, 0,88); chron. Niereninsuffizienz (0/2, 0,0); Rheuma (10/13, 0,77); Schwarze (14/20); Männer (65/70).

Im Abstract findet die Notwendigkeit einer Sauerstofftherapie keine Erwähnung, war jedoch auch in der Vitamin D Gruppe günstiger: Keine Sauerstofftherapie nötig bei 16 gegen 9 Patienten (13,3% / 7,5%), Sauerstofftherapie nötig 86 gegen 97 Patienten (71,7% / 80,8%) und nicht-invasive Beatmung 18 gegen 14 Patienten (15% / 11,7%).

**Aktuell sind international zahlreiche Studien zur Prävention und Therapie mit Vitamin D bei Covid-19 gestartet, deren Ergebnisse endgültige Klarheit bringen werden, jedoch für Tausende von Menschen zu spät kommen werden!**

### **Aktueller Stand der Empfehlungen und wissenschaftlichen Vitamin D-Diskussion**

Zwischenzeitlich wurde eine Stellungnahme der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) publiziert, die im Wesentlichen die Versorgung mit Makronährstoffen bespricht. Zusätzlich schlagen sie vor, „dass die Zufuhr des täglichen Bedarfs an Vitaminen und Spurenelementen bei unterernährten Patienten, bei denen ein Risiko für COVID-19 besteht oder bereits eine COVID-19-Erkrankung vorliegt, sichergestellt wird, um die allgemeine Abwehr gegen Infektionen zu maximieren“.

(Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J. et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. Clin Nutr 2020; 39: 1631-1638)

**Kommentar:** die Empfehlung für „die Zufuhr des täglichen Bedarfes“ ist zu wenig. Es muss dringend für jeden betroffenen Covid-19-Patienten eine Überprüfung der Blutwerte von Vitamin D, Zink und Selen gefordert werden! Die Therapie muss sich akut nach den Werten richten und dann auch kurzzeitig unter Spiegelkontrolle mit höheren Dosierungen durchgeführt werden!

Eine asiatische Arbeitsgruppe geht weiter und schlägt vor, dass u.a. „die Vitamine A und D, mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren sowie Selen und Zink berücksichtigt werden sollten bei der Beurteilung des Mikronährstoffstatus bei COVID-19-Patienten“.

(Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol 2020; 92: 479-490)

Eine Übersichtsarbeit von Prof. Biesalski zu Komorbiditäten und Vitamin D Mangel kommt zu dem Schluss, „dass eine unzureichende Versorgung mit Vitamin D eine Vielzahl von negativen Auswirkungen hat. Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Diabetes, KHK, metabolisches Syndrom, zusammen mit dem oft gleichzeitigen Vitamin-D-Mangel, erhöhen das Risiko schwerer COVID-19-Ereignisse. Der Bedeutung des Vitamin-D-Status für die Entwicklung und den Krankheitsverlauf sollte viel mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Insbesondere bei den Methoden zur Kontrolle der Pandemie (Lockdown) wird die natürliche Vitamin-D-Synthese der Haut reduziert, wenn Menschen nur wenige Möglichkeiten haben, der Sonne ausgesetzt zu sein. Die kurze Halbwertszeit des Vitamins macht daher einen zunehmenden Vitamin-D-Mangel wahrscheinlicher. Spezifische Ernährungsberatung, moderate Supplementierung oder angereicherte Lebensmittel können helfen, diesen Mangel zu verhindern. Im Falle eines Krankenhausaufenthalts sollte der Status dringend überprüft werden“

(Biesalski, H. K. (2020). Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients—A fatal relationship? NFS Journal)

**Kommentar:** Leider werden die Aussagen von Prof. Biesalski in Printmedien zur Kenntnis genommen, jedoch in ihrer Konsequenz fehlerhaft umgesetzt, weil in den dortigen Zusammenfassungen die entscheidende Empfehlung durch Hinweise auf fragliche Kausalitäten bei chronisch Kranken und die möglicherweise toxischen Wirkungen von Vitamin D „vernebelt“ wird. Letztendlich fehlt immer noch eine klare Ansage an die Ärzteschaft und die Politik, Vitamin D und den weit verbreiteten Mangel und dessen Konsequenz mehr ins Kalkül zu nehmen!

In der Presse wird Christian Karagiannidis von der Lungenklinik Köln-Merheim, der auch wissenschaftlicher Leiter des Intensivregisters der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin“ (DIVI) ist, zitiert „Bisher sind alle Studien der Vitamin-D-Supplementation beim Lungenversagen negativ ausgefallen“, so der Mediziner. „Wenn, dann könnte es prophylaktisch etwas bringen, nicht aber, wenn man schwer krank ist.“

**Kommentar:** Genau deswegen muss eine präventive Einnahme von Vitamin D im Winter empfohlen werden und bei nachgewiesen schwerem Mangel auf der Intensivstation sofort höher dosiert therapiert werden! Die negativen Studien im Lungenversagen sind doch nicht verwunderlich, wenn eine Therapie von Mängeln zu spät kommt!

In der Ärzteschaft weit verbreitet ist das „Arznei-Telegramm“, welches am 20.11.2020 nach kurzer Einführung ins Vitamin D Thema und Verwertung von drei Studien u.a. der Cordoba-Studie und der brasilianischen Bolusstudie (Murai et al.) zu dem Schluss kommt: „Wir sehen derzeit keine hinreichenden Nutzenbelege für Vitamin D oder Vitamin-D-Derivate zur Prophylaxe oder Behandlung einer SARS-CoV-2-Infektion“.

**Kommentar:** die bisherige Datenlage zur Wirkung von Vitamin D gerade bei entzündlichen Erkrankungen wird nur am Rande gestreift. Die Bedeutung von Vitamin D3 im „Corona-Winter 2020/2021“ wird weder gesehen, noch kommentiert. Das Fazit der Autoren empfinde ich geradezu als zynisch für Millionen von Menschen, die ohne besseres Wissen im Winter 2020/2021 in einen von Monat zu Monat stärker werdenden Vitamin D-Mangel geraten werden. Diese kurze Publikation wird zahllose mit der Materie in der Tiefe nicht vertrauten Ärzten als Grundlage dienen, dieses immens wichtige Thema weiterhin an der Seitenlinie liegen zu lassen!

Anfang Dezember 2020 wurde eine englische Übersichtsarbeit veröffentlicht, die die Datenlage zu Vitamin D allgemein und in Bezug auf Infekte und Covid-19 gut zusammenfasst und letztlich zu einer Aufforderung zum breiten Einsatz von wenigstens 800-1000 IE Vitamin D täglich bei weiten Teilen der britischen Bevölkerung kommt. „Personen, bei denen derzeit ein Mangel wahrscheinlich ist, sollten in den ersten vier Wochen eine höhere Dosis in Betracht ziehen, z. B. 4000 IE/Tag, bevor sie auf 800-1000 IE/Tag reduziert werden“.

(Griffin, G., Hewison, M., Hopkin, J., Kenny, R., Quinton, R., Rhodes, J., ... & Thickett, D. (2020). Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations for supplementation. Royal Society Open Science, 7(12), 201912)

## **Konsequenzen für Prävention und Therapie im Rahmen der Pandemie**

Aufgrund der gerade bei Älteren und Risikogruppen so hohen Gefährlichkeit dieses neuen Coronavirus ist ein Vitamin D-Mangel unbedingt zu vermeiden und rasch auszugleichen.

Wenn man sich nur die möglichen Gründe für einen (schweren) Vitamin D Mangel anhand der bekannten „Risikoliste“ anschaut, muss man zwangsläufig erkennen, dass schon im Dezember 2020 **Millionen von Menschen einen Vitamin D Mangel** haben, der den meisten Menschen nicht bekannt ist. Bis zum Winterende 2021 wird diese Zahl nochmals um weitere Millionen an in Deutschland lebenden Menschen ansteigen, wenn nicht rasch gegen-gesteuert wird.

Der gesamten Bevölkerung sollte im aktuellen Winter dringend zur ergänzenden Einnahme von Vitamin D-Präparaten geraten werden. In der Nahrung ist es in relevanten Mengen nur in Meeresfisch enthalten.

Der „**präventive**“ **Dosisbereich** sollte dabei ca. 1000 IE für Kinder und schlanke Jugendliche betragen und beim Erwachsenen mindestens 25-40 IE pro kg Körpergewicht/Tag. Mit diesen Dosierungen sind ordentliche Vitamin D Spiegel möglich, das Erreichen toxischer Wirkspiegel praktisch ausgeschlossen!

Die empfohlenen Dosierungen sollten mindestens bis zum April beibehalten werden, bis die Frühlingssonne wieder zum Ansteigen der körpereigenen Vitamin D-Reserven führt. Bei an Haus und Heim gebundenen Menschen sollten solche Empfehlungen ganzjährig gelten.

**Bei akuter Erkrankung** kann die Dosis für wenige Tage erhöht werden. Falls zu diesem Zeitpunkt noch keine Vitamin D3 Präparate eingenommen wurden, muss der erwartbar (!) vorhandene Mangel – besonders beim Älteren – rasch ausgeglichen werden, also für max. 14 Tage eine höhere Dosis von ca. 100 IE pro kg Körpergewicht/Tag verabreicht werden.

Eine Wirkspiegelkontrolle von Vitamin D (und idealerweise auch Zink und Selen) sollte dauerhaft ab dem z. B. 65. Lebensjahr einmal jährlich in die kassenüblichen Laborwerte unbudgetiert (!) aufgenommen werden, damit die unerträgliche Situation eines in der Regel gar nicht bekannten Vitamin D Wertes aufgrund der Laborbudgetierung niedergelassener Ärzte endlich aufhört.

Bei schwer an Entzündungen (wie Covid-19) erkrankten Patienten (z. B. auf der Intensivstation) ist eine sofortige Überprüfung von Vitamin D (sowie Zink und Selen) zu fordern mit entsprechend – anfangs zum Mangelausgleich auch höher – dosierter Therapie je nach Wirkspiegel. Tatsächlich findet das bisher nicht routinemäßig statt! Der Bedarf an Mikronährstoffen ist jedoch im „Zytokinsturm“ einer schweren Entzündung wie Covid-19 erhöht und darf nicht „nach Schema F“ dosiert werden.

Die politischen und medizinischen Entscheider und Gremien müssen sich dringend neben den Regeln des Lockdowns, den AHA-Regeln und (Schnell-) Test's der MEDIZINISCHEN PRÄVENTION der Bevölkerung widmen. Ansonsten wird es im Februar und März 2020 bei Auftreten einer Covid-19-Erkrankung zu höheren Raten an notwendiger Intensivmedizin und Covid-19-Toten kommen. Die leider immer noch zu oft – insbesondere Vitamin D – unterversorgten Patienten in den Altersheimen müssten uns seit Monaten schon eine Mahnung sein. Die aktuellen Häufungen von Erkrankungen in Altersheimen schreien nach einer vor Testungen und AHA-Regeln liegenden PRÄVENTIVEN Vorgehensweise für die immunologische Kompetenz älterer oder chronisch kranker Menschen!

Der Autor ist seit Februar 2002 in eigener Praxis niedergelassen. Seit vielen Jahren gehören kontrollierte Messung und Therapie mit Mikronährstoffen bei chronischen Krankheiten zum festen medizinischen Repertoire der Praxis. Die Infektanfälligkeit der Patienten mit konsequenter Strategie liegt seit Jahren niedrig. Im beruflichen und privaten Umfeld konnte es durch dieses Vorgehen bisher vermieden werden, dass SARS-CoV2-Positive intensivmedizinisch betreut werden mussten oder gar starben.

Lauf, den 15.12.2020, gez. Dr. Stephan Wey

**Autor:**



Dr. med. Stephan Wey

Facharzt für Innere Medizin

Ernährungsmedizin, Naturheilverfahren,

Palliativmedizin, Notfallmedizin

Laubachstr. 38

77886 Lauf

Tel. 07841 62320

Fax 07841 623210

E-Mail: [stephanwey@wey-partner.de](mailto:stephanwey@wey-partner.de)