

Neue Studien zu COVID-19 und Mikronährstoffen

Zu den Beziehungen zwischen COVID-19 und Mikronährstoffen erscheinen nach wie vor einige Reviews zu möglichen Wirkungen von Mikronährstoffen, aber nun auch die Ergebnisse der ersten Studien an Patienten. Wir stellen einige Berichte vor, zu Vitamin C, zu den Veränderungen des Mikrobioms im Darm sowie Kurzinformationen zu Vitamin D als alleinige und kombinierte Gabe.

Oxidativer Stress und Antioxidantien bei COVID-19

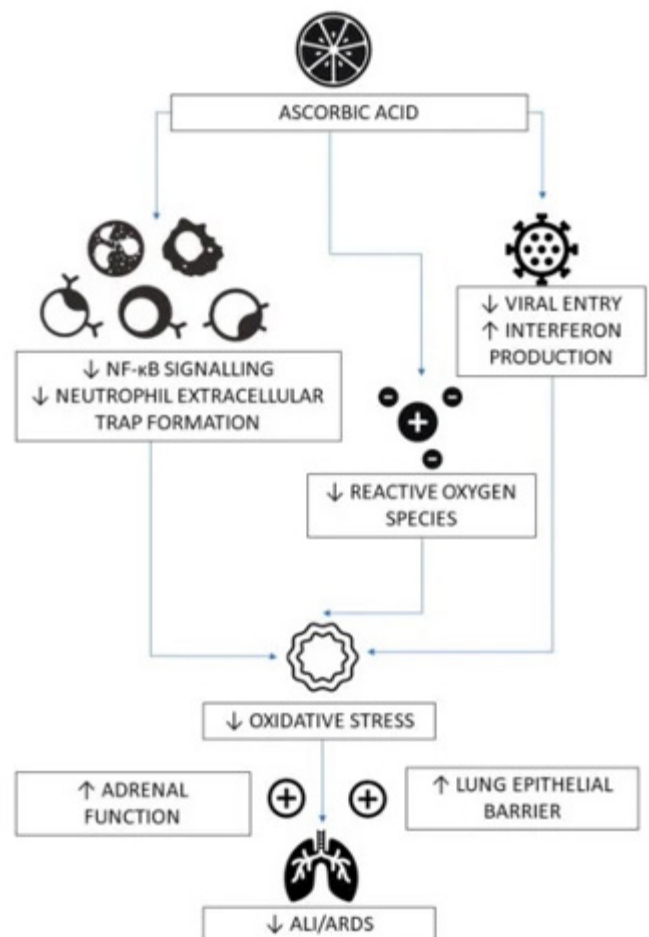
Starker oxidativer Stress könnte eine Hauptursache für lokale und systemische Gewebeschäden bei COVID-19-Erkrankungen sein. Antioxidantien wie Vitamin C und NAC könnten die Immunantwort verbessern.

Es mehren sich die Hinweise, dass das Immunsystem unzureichend auf SARS-CoV-2 reagiert und damit zu Organschäden und zur Letalität beiträgt. Forscher der FU Berlin und der Universitätsklinik Heidelberg schlagen in einem Review vor, dass die überwältigende Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), die zu oxidativem Stress führt, eine Hauptursache für lokale oder systemische Gewebeschäden ist, die zu schweren COVID-19-Erkrankungen führen. Dabei erhöht sich die Bildung von neutrophilen extrazellulären Fallen (NETs), und der adaptive Arm des Immunsystems wird unterdrückt, das betrifft die T-Zellen, die notwendig sind, um virussinfizierte Zellen abzutöten.

Dadurch entsteht ein Teufelskreis, der eine spezifische Immunantwort gegen SARS-CoV-2 verhindert. Die Schlüsselrolle, die der oxidative Stress in der Pathogenese von schwerem COVID-19 hat, legt nahe, dass ein therapeutischer Ausgleich von ROS durch Antioxidantien möglich erscheint. Durch Vitamin C oder NAC und/oder Antagonisierung der ROS-Produktion durch Zellen des mononuklearen Phagozytensystems und neutrophile Granulozyten und/oder durch die Blockierung von TNF-alpha könnte verhindert werden, dass COVID-19 sich zu seiner schweren Form entwickelt. Kontrollierte klinische Studien und präklinische Modelle von COVID-19 sind erforderlich, um diese Hypothese zu bewerten.

Quelle

Günther Schönbach et al., *Devilishly radical NETWORK in COVID-19: Oxidation stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression*. In: *Advances in Biological Regulation*, online 4.7.2020, doi: 10.1016/j.



Postulierte Mechanismen für die Besserung der COVID-19-Pathologie durch Vitamin C. -vermindert; -erhöht; ALI-akute Lungenschädigung;

ARDS-akutes Atemnotsyndrom; NF- B-nuklearer Faktor kappa B.

Vitamin C zur Prophylaxe und begleitenden Therapie für COVID-19

Das Coronavirus 2 verursacht die Infektion der Atemwege, zum Teil gefolgt von einer schweren systemischen Erkrankung. Sowohl zur Prophylaxe als auch zur begleitenden Therapie von schweren Fällen kann Vitamin C eingesetzt werden. Dazu zwei Empfehlungen.

Bereits beim Ausbruch des schweren akuten Atemnotsyndroms Coronavirus 1 wurde der Einsatz von Vitamin C vorgeschlagen. Viele Patienten mit der durch das Coronavirus 2 ausgelösten schweren COVID-19-Erkrankung haben erhöhte Werte der Mediatoren Interleukin-6 und Endothelin-1. Diese Mediatoren können die Altersabhängigkeit der COVID-19-Pneumonie, das Überwiegen von männlichen und adipösen oder hypertensiven Patienten sowie von „People of Colour“ und Rauchern erklären. Es gibt klare Hinweise, dass Vitamin C in hohen Dosen diese Mediatoren reduzieren kann. Eine relativ niedrige Dosis, von 0,5 bis zu 2 g täglich, kann von Vorteil sein, wenn sie frühzeitig zur Prophylaxe bei Infektionen mit dem Coronavirus 2 eingesetzt wird. Die schweren, späteren Formen der COVID-19-Erkrankungen sind auf einen Zytokinsturm mit Interleukin-6 und Endothelin-1 zurückzuführen. Entsprechend könnten die Patienten von der begleitenden Therapie mit Vitamin C, vor allem in hohen, intravenösen Dosen, profitieren. Laufende klinische Studien könnten dazu künftig mehr Nachweise zeigen.

Es gibt nur wenige bewährte Therapien für COVID-19. Die antioxidativen, entzündungshemmenden und immunmodulierenden Wirkungen von Vitamin C machen es zu einem potenziellen Therapiekandidaten, sowohl zur Vorbeugung und Besserung einer COVID-19-Infektion als auch als Zusatztherapie in schweren Fällen. Die Autoren konzentrieren sich auf den Vitamin C-Mangel

bei Atemwegsinfektionen, inkl. COVID-19, und die Wirkmechanismen bei Infektionskrankheiten, einschließlich der Unterstützung der Stressreaktion, seiner Rolle bei der Prävention und Therapie von Erkältungen und Lungenentzündungen sowie bei Sepsis und COVID-19. Bisherige Erkenntnisse deuten darauf hin, dass orales Vitamin C (2–8 g/Tag) die Häufigkeit und Dauer von Atemwegsinfektionen reduzieren kann.

Intravenöses Vitamin C (6–24 g/Tag) reduziert nachweislich die Sterblichkeit, die Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus sowie die Zeit der mechanischen Beatmung bei schweren Atemwegsinfektionen. Angesichts der Sicherheit und geringer Kosten sowie der Häufigkeit von Vitamin-C-Mangel bei Atemwegsinfektionen könnte es sich lohnen, den Vitamin-C-Status der Patienten zu testen und sie entsprechend zu behandeln, intravenös in den Intensivstationen und oral bei hospitalisierten COVID-19-Patienten.

Quellen

Adam F. Feyaerts und Walter Luyten, *Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19?* In: *Nutrition*, November-Dezember 2020, doi: 10.1016/j.nut.2020.110948.

Patrick Holford et al., *Vitamin C – An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19.* In: *Nutrients*, online 7.12.2020, doi: 10.3390/nu12123760.

Vitamin C bei COVID-19-Patienten

Erstmals wurden die Vitamin C-Spiegel bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit dem SARS-CoV-2-assoziiertem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) untersucht. Vitamin C war bei fast allen Patienten nicht nachweisbar bzw. äußerst niedrig.

Die Plasma-Vitamin-C-Spiegel wurden bei 18 erwachsenen Intensivpatienten mit COVID-19, die die ARDS-Kriterien (gemäß der Berliner Definition) erfüllten, prospektiv gemessen. Keiner der Patienten wies bei der Aufnahme einen Schock oder eine Sepsis auf. Es wurden außerdem keine bakteriellen Co-Infektionen während des Aufenthalts auf der Intensivstation dokumentiert. Alle Patienten überlebten. Vitamin C wurde bestimmt (Nachweisgrenze 1,5 mg/L). Die Vitamin-C-Referenzwerte in der Allgemeinbevölkerung lagen bei über 5 mg/L. Bei siebzehn Patienten (94,4 %) waren die Vitamin-C-Werte extrem niedrig, also nicht mehr nachweisbar, und ein Patient hatte sehr niedrige Werte (2,4 mg/L). Die Mechanismen dieser signifikanten Reduktion von Vitamin C sind ungewiss. Die Forscher stellten die Hypothese auf, dass mehrere Mechanismen, z. B. ein erhöhter metabolischer Verbrauch aufgrund der verstärkten Entzündungsreaktion, glomeruläre Hyperfiltration, Dialyse, verringerte gastrointestinale Absorption oder ein verringertes Recycling von Dehydroascorbat zu Ascorbinsäure, beteiligt sein könnten.

Die Forscher sind der Ansicht, dass sich Vitamin C auf die Therapie des COVID-19-assoziierten ARDS auswirken könnte. Eine präklinische

Studie zeigte, dass Vitamin C die Resistenz gegen eine durch Coronaviren verursachte Infektion erhöht. Darüber hinaus zeigten andere klinische Studien, die chirurgische Patienten und Patienten mit Lungenentzündung einschlossen, ermutigende Ergebnisse in Bezug auf eine verringerte Inzidenz und Schwere von Lungenverletzungen und Mortalität. Bei dieser Gruppe von Patienten mit COVID-19-assoziiertem ARDS waren die Vitamin-C-Spiegel extrem niedrig. Die Forscher verweisen jedoch darauf, dass es sich um eine unizentrische Studie mit einer kleinen Stichprobengröße handelt, außerdem wurden die Blutproben an verschiedenen Tagen auf der Intensivstation entnommen. Trotz der begrenzten Verallgemeinerbarkeit könnten diese Ergebnisse Kliniker dazu anregen, den Vitamin-C-Spiegel bei COVID-19-Patienten zu messen, um die tatsächlichen Auswirkungen dieser Veränderung zu prüfen.

Quelle

Luis Chiscano-Camón et al., *Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome.* In: *Critical Care*, online 26.8.2020, doi: 10.1186/s13054-020-03249-y.

Veränderungen der Darmflora durch COVID-19

Obwohl es sich bei COVID-19 primär um eine Atemwegserkrankung handelt, gibt es immer mehr Hinweise, dass auch der Magen-Darm-Trakt und die Zellen der Darmschleimhaut an der Erkrankung beteiligt sind.

Ein Forscherteam aus Hongkong untersuchte, ob es Beziehungen zwischen dem Mikrobiom im Darm und dem Schweregrad der Erkrankung bei Patienten mit COVID-19 gibt und ob sich Störungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms, falls vorhanden, mit dem Abklingen des SARS-CoV-2-Virus auflösen. An der Studie waren im Frühjahr 2020 100 Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion aus zwei Krankenhäusern beteiligt. Für sie waren die Patientenakten, Blut- und Stuhlproben verfügbar. Serielle Stuhlproben wurden außerdem von 27 Patienten bis zu 30 Tage nach dem Abklingen von SARS-CoV-2 gesammelt. Durch die Sequenzierung von insgesamt 274 Stuhlproben wurde die Zusammensetzung des Darmmikrobioms charakterisiert. Zum Vergleich wurden 78 Stuhlproben herangezogen, die man vor der Pandemie untersucht hatte. Bei den Patienten wurden weiter die Konzentrationen von inflammatorischen Zytokinen und Blutmarkern im Plasma gemessen. Das Mikrobiom im Darm war bei den COVID-19-Patienten signifikant verändert, unabhängig davon, ob sie Medikamente (u.a. Antibiotika) erhalten hatten. Mehrere Darmbakterien mit bekanntem, immunmodulatorischen Potential, z.B. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* und Bifidobakterien, waren unterrepräsentiert. Sie blieben in den Proben, die bis zum Abklingen der Krankheit gesammelt wurden, niedrig. Das veränderte Mikrobiom zeigte eine Verbindung mit dem Schweregrad der Erkrankungen. Dies stimmte mit erhöhten Konzentrationen von entzündlichen Zytokinen und Blutmarkern, wie CRP, Laktatdehydrogenase, Aspartataminotransferase und Gamma-Glutamyltransferase, überein.

Die Forscher ziehen das Fazit: Die Verbindung zwischen der Zusammensetzung des Mikrobioms im Darm und den Konzentrationen von Zytokinen und Entzündungsmarkern bei Patienten mit COVID-19 deutet darauf hin, dass das Mikrobiom am Ausmaß der Schwere

von COVID-19 beteiligt ist, möglicherweise über die Modulation von Immunantworten des Wirts. Darüber hinaus könnte die Darmmikrobiota-Dysbiose nach Abklingen der Erkrankung zu persistierenden Symptomen beitragen. Da es sich hier um eine Beobachtungsstudie handelt, lässt sich die Ursache aus den Ergebnissen nicht ableiten. Zu berücksichtigen ist auch, dass sich das Mikrobiom im Darm stark zwischen verschiedenen Populationen unterscheidet, so dass die in dieser Studie beobachteten Veränderungen nicht ohne weiteres auf andere COVID-Patienten übertragbar sind. Die Forscher verweisen jedoch auf die zunehmende Evidenz, dass das Mikrobiom mit entzündlichen Erkrankungen innerhalb und außerhalb des Darms verbunden ist. Daraus ergibt sich: "Die Wiederherstellung von nützlichen Darmspezies, die bei COVID-19 dezimiert wurden, könnte ein neuer Weg sein, um schwere Krankheiten zu lindern, was die Bedeutung des Managements der Darmmikrobiota von Patienten während und nach COVID-19 unterstreicht." Die Studie löste eine Expertendiskussion aus mit dem Tenor: Noch ist es zu früh, um darauf zu schließen, dass z.B. die Beeinflussung des Mikrobioms bei der Therapie von COVID-19 helfen kann. Zu viele andere Fragen und Faktoren müssten vorher noch geklärt werden.

Quelle

Yun Kit Yeoh et al., *Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19*. In: *Gut*, online 11.1.2021, doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.

Stellungnahmen dazu: expert reaction to observational study on gut bacteria and body's response to COVID-19. In: *Science Media Centre*, 11.1.2021: www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-observational-study-on-gut-bacteria-and-bodys-response-to-covid-19/

Vitamin D, Magnesium und Vitamin B12 bei älteren COVID-19-Patienten

43 Patienten ab 50 Jahren mit einer COVID-19-Erkrankung, jedoch ohne Sauerstofftherapie, nahmen vom 15.1. bis zum 15.4.2020 in Singapur an einer Beobachtungsstudie teil. Von ihnen erhielten 17 Patienten eine Kombination von Vitamin D (1.000 I.E.), 150 mg Magnesium und 500 mcg Vitamin B12. Die Ergänzung war mit einem signifikant geringen Anteil an klinischer Verschlechterung verbunden, die eine Sauerstoffunterstützung und/oder intensivmedizinische Therapien notwendig machten. Die Forscher emp-

fehlen, diese Kombination von Mikronährstoffen bei COVID-19 weiter zu untersuchen.

Quelle

Chuen Wen Tan et al., *Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19)*. In: *Nutrition*, November-Dezember 2020, doi: 10.1016/j.nut.2020.111017.

Vitamin D und das Sterblichkeitsrisiko bei COVID-19-Patienten

30 griechischen Patienten mit COVID-19 wurden intensivmedizinisch behandelt. Bei der Aufnahme wurden ihre 25(OH)D-Werte gemessen. 80 % der Patienten hatten einen Vitamin-D-Mangel, die übrigen eine Insuffizienz. Sie wurden in zwei Gruppen stratifiziert: höher und niedriger als der Medianwert der Kohorte

(15,2 ng/mL). Unterschiede in den demografischen oder klinischen Merkmalen gab es nicht. Alle Patienten, die innerhalb von 28 Tagen verstarben, gehörten zu der Gruppe mit niedrigem Vitamin D. Wenn die Kohorte nach dem medianen 25(OH)D-Wert geteilt wurde, hatte die Gruppe mit niedrigem Vitamin D ein erhöhtes

Risiko für die 28-Tage-Mortalität. Es scheint daher plausibel, dass niedrige 25(OH)D-Werte COVID-19-Patienten für ein erhöhtes 28-Tage-Mortalitätsrisiko prädisponieren können.

Dazu eine andere Studie aus Großbritannien: Bei akut stationär aufgenommenen COVID-19-Patienten scheint eine hochdosierte Cholecalciferol-Booster-Therapie, unabhängig vom Ausgangs-Serum 25(OH)D-Spiegel, mit einem verringerten Sterberisiko verbunden zu sein. Dies legt nahe, in weiteren Untersuchungen zu bestimmen, was ein adäquater Serumspiegel von 25(OH)D in groß angelegten Bevölkerungsstudien sein könnte. Dies ebnet weiter den Weg für künftige klinische Studien zur Cholecalciferol-Therapie in mehreren Dosen, um die maximale Wirksamkeit zu be-

urteilen. Diese kostengünstige und weithin verfügbare Therapie könnte sich weltweit positiv auf das Management von COVID-19 auswirken, besonders in Entwicklungsländern.

Quellen

Alice G. Vassiliou et al., Low 25-Hydroxyvitamin D Levels on Admission to the Intensive Care Unit May Predispose COVID-10 Pneumonia Patients to a Higher 28-Day Mortality Risk: A Pilot Study on a Greek ICZ Cohort. In: Nutrients, online 9.12.2020, doi: 10.3390/nu12123773.

Stephanie F. Ling et al., High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. In: Nutrients, online 11.12.2020, doi: 10.3390/nu12123799.

... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Buffered C Powder, Vitamin D Liquid, Vitamin B12 in aktiver Methylcobalamin-Form, Magnesium Bisglycinate, Flora Mend Prime Probiotic u.a. von Thorne Research).