

Das Coronavirus und die Beziehung zu Probiotika

Frühere Studien deuten darauf hin, dass Probiotika eine schützende Wirkung bei der Vorbeugung von Infektionen der Atemwege haben. Das gilt vermutlich auch für virusbedingte Infektionen, einschließlich von SARS-CoV-2. Indische Forscher stellten in einer Übersicht die aktuellen Kenntnisse zu Probiotika und ihren möglichen Wirkungen bei COVID-19-Erkrankungen vor.

Die schwere COVID-19-Erkrankung ist durch eine Dysregulation des Immunsystems, Hyperinflammation und Hyperzytokinämie (Zytokinsturm oder -Freisetzungssyndrom) gekennzeichnet. Der Gehalt an Zytokinen ist bei Nicht-Überlebenden oder schwerer COVID-19 höher. Daher kann es sein, dass antivirale Medikamente allein nicht ausreichen, wenn ein Zytokinsturm einsetzt. Es wird empfohlen, zusätzlich eine entzündungshemmende Behandlung durchzuführen. Dabei sollten auch alternative Strategien getestet werden, die auf pathophysiologische Wege bei Patienten mit COVID-19 abzielen. Dazu gehören Probiotika, darunter die Lactobacillus-Arten (*L. acidophilus*, *casei* und *rhamnosus*), Bifidobacterium-Arten (*B. bifidum*, *longum* und *lactis*), Enterococcus-Arten (*E. faecalis* und *faecium*) und Saccharomyces (*S. boulardii* und *cerevisiae*). Probiotika entfalten ihre positiven Wirkungen über verschiedene Mechanismen, darunter fallen die Veränderung und Wiederherstellung der Darm-Mikrobiota, verbesserte Funktion der Darmbarriere, die Konkurrenz mit Pathogenen um Anheftung an das Darmepithel und Ernährung, die Unterdrückung opportunistischer Pathogene, Bildung antimikrobieller Substanzen, verringerte Translokation opportunistischer Organismen, Aktivierung der Schleimhaut-Immunität und Modulation der angeborenen und adaptiven Immunantwort. Diese Wirkungen wurden in experimentellen und klinischen Studien nachgewiesen. Nicht alle probiotischen Stämme haben die gleichen Wirkungen. Die Kombination mehrerer Stämme kann eine oder mehrere dieser Wirkungen ausüben und synergistisch wirken.

Zusätzlich zu den Zellen des Alveolarepithels exprimieren auch Enterozyten ACE2-Rezeptoren (Angiotensin Converting Enzym 2), und SARS-CoV-2-RNA wurde in den Fäkalien infizierter Patienten nachgewiesen. Außerdem kann SARS-CoV-2 in Enterozyten eindringen, so dass der Darm als Reservoir für das Virus dienen kann. Die Interaktion von SARS-CoV-2 mit ACE2-Rezeptoren im Darm könnte für die gastrointestinalen Symptome verantwortlich sein, die bei 12 bis 60 % der COVID-19-Fälle auftreten und mit einem erhöhten Krankheits-Schweregrad einhergehen. Es gibt weitere Hinweise auf eine Wechselwirkung zwischen der Darm-Mikrobiota und der Lunge (Darm-Lungen-Achse). Sie hält die Homöostase des Wirts aufrecht und kann bei Erkrankungen verändert sein. Die Interaktion zwischen Darm und Lunge ist bidirektional, und der Darm spielt eine wichtige Rolle bei der Beeinflussung von Lunge-

nerkrankungen. Bei Erkrankungen ist das Darm-Mikrobiom gestört (Dysbiose), was zur Verlagerung von Endotoxinen und mikrobiellen Stoffwechselprodukten aus dem Darm führt, die über den Blutkreislauf in die Lunge gelangen können. Auf ähnliche Weise verursachen Entzündungen in der Lunge (z. B. Virusinfektionen der Atemwege) Störungen im Darm-Mikrobiom.

Die bidirektionale Darm-Lungen-Interaktion könnte bei COVID-19 eine wichtige Rolle spielen und zu einem erhöhten Schweregrad der Erkrankungen führen. In hohen Altersgruppen und bei Personen mit komorbiden Grunderkrankungen ist die Darm-Mikrobiota weniger vielfältig, was zur Darm-Dysbiose führt. Dies könnte einer der Gründe für den erschwerten Verlauf von COVID-19 bei diesen Patienten sein. Es wurde nachgewiesen, dass sich das Darm-Mikrobiom bei COVID-19 verändert, signifikant verringern sich die Diversität und Anzahl der nützlichen Darm-Mikrobiota, und es vermehrt sich die Anzahl opportunistischer Pathogene. Dies kann zur Darm-Dysbiose, der Verlagerung pathogener Organismen über die Darmschleimhaut, sekundären bakteriellen Infektionen, einer verstärkten Entzündungsreaktion, Funktionsstörungen mehrerer Organe und einem schlechten klinischen Ergebnis führen. In einer Studie wurden metagenomische Sequenzierungs-Analysen an Stuhlproben von 15 COVID-19-Patienten vom Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus bis zur Entlassung durchgeführt und mit Gesunden verglichen. Nachgewiesen wurde, dass bei den Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme als auch während des gesamten Krankenhausaufenthalts im Vergleich zu den Kontrollen die nützlichen Kommensalen deutlich verarmt waren und sich opportunistische Krankheitserreger angereichert hatten. Ähnliche Wirkungen zeigte eine Querschnittsstudie mit 30 COVID-19-Patienten, ihr Darm-Mikrobiom wies eine signifikant reduzierte bakterielle Vielfalt, eine geringere Anzahl nützlicher Symbionten und eine höhere Anzahl opportunistischer Pathogene (*Streptokokken*, *Rothia*, *Veillonella* und *Actinomyces*) auf. Daher könnten die erhöhten und dysregulierten Entzündungen und die Darm-Dysbiose zu den hauptsächlichen Prozessen bei COVID-19 gehören, die zu einem erhöhten Schweregrad der Krankheit und schlechten klinischen Verläufen führen.

Da das Darm-Mikrobiom bei COVID-19 verändert ist, könnten bestimmte Probiotika-Stämme dazu beitragen, die Darm-Mikro-

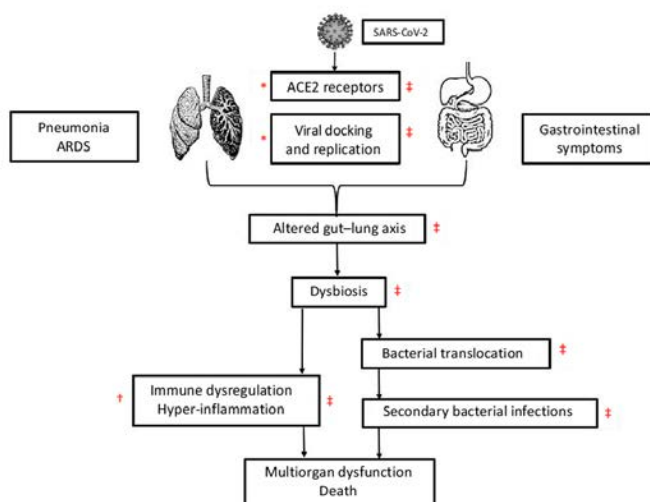
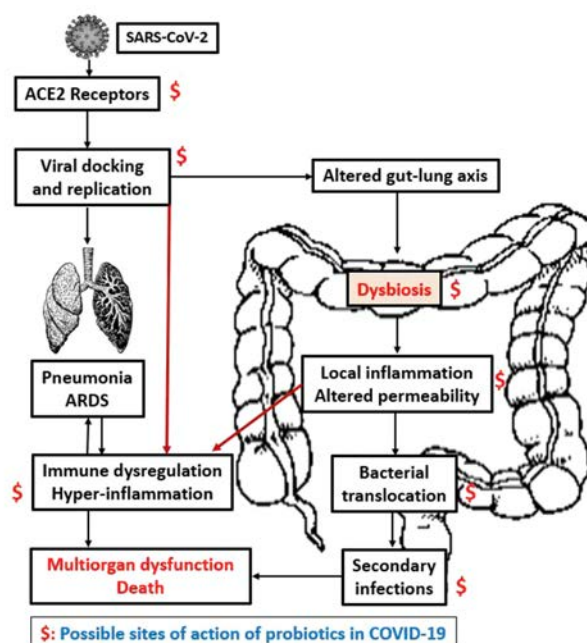
biota wiederherzustellen, eine gesunde Darm-Lungen-Achse aufrechtzuerhalten, die Verlagerung pathogener Bakterien über die Darmschleimhaut zu verringern und mögliche sekundäre bakterielle Infektionen zu reduzieren. Ähnliche Wirkungen wurden in mehreren experimentellen und klinischen Studien nachgewiesen. Die Ergebnisse dieser Studien können extrapoliert und müssen in Fällen mit COVID-19 getestet werden. Probiotika wie Lactobacillus und Bifidobacterium wirken möglicherweise auf mehreren Ebenen in der Kaskade von COVID-19, durch antivirale Maßnahmen, Wiederherstellung des Darm-Mikrobioms, Modulation von Entzündungen/Zytokinsturm und zur Vorbeugung von sekundären bakteriellen und Pilzinfektionen.

Die Forscher ziehen das Fazit: Einige Probiotika könnten bei der Behandlung von COVID-19-Patienten aufgrund ihrer antiviralen Aktivität, ihrer Fähigkeit, das Darm-Mikrobiom wiederherzustellen und Entzündungen zu modulieren, ihrer leichten Verfügbarkeit,

ihrer einfachen Verabreichung sowie ihrer relativen Sicherheit und Wirtschaftlichkeit eine positive Rolle spielen. Auch wenn bisher Nachweise für Wirkungen des Einsatzes von Probiotika zur Behandlung von COVID-19 nur indirekt vorliegen, können sie zur Vorbeugung und/oder Linderung von COVID-19-abhängigen Symptomen und Komplikationen beitragen. Es gibt dazu (noch) keine Empfehlungen für den Stamm, die Dosis und die Dauer der Anwendung von Probiotika. Angesichts der umfangreichen Erfahrungen mit der klinischen Anwendung und nachgewiesenen positiven Auswirkungen in verschiedenen klinischen Situationen können Lactobacillus und Bifidobacterium jedoch sicher verwendet werden.

Quelle

Suresh Kumar Angurana und Arun Bansal, Probiotics and Coronavirus disease 2019: think about the link. In: British Journal of Nutrition, online 14.9.2021, doi: 10.1017/S000711452000361X.



Kaskade der Pathogenese von COVID-19 und der Wirkort antiviraler, entzündungshemmender Medikamenten und Probiotika

Die antiviralen Medikamente wirken im Stadium des Andockens, des Eindringens und der Replikation des Virus (*). Entzündungshemmende Medikamente wirken in der Phase der Hyperinflammation (†). Probiotika können in mehreren Stadien wirken: Andocken, Eindringen und Replikation des Virus, Wiederherstellung der Darm-Mikrobiota und der Darm-Lungen-Achse, Verringerung der bakteriellen Translokation und der bakteriellen Sekundärinfektion sowie Modulation der Hyperinflammation (Zytokinsturm) (‡).

Selen und Zink bei COVID-19-Patienten im Krankenhaus

Die essentiellen Spurenelemente Selen und Zink sind für angemessene Reaktionen des Immunsystems, Zellsignale und die antivirale Abwehr nötig. Eine Studie von belgischen und deutschen Forschern untersuchte die Versorgung bei im Krankenhaus neu aufgenommenen COVID-19-Patienten.

Die infektiöse Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) aufgrund der Infektion mit SARS-CoV-2 stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, besonders für eine Untergruppe von Patienten mit Komorbiditäten. Neben dem Alter zählen Bluthochdruck, Krebs, Atemwegserkrankungen, Fettleibigkeit und Diabetes mellitus zu den wichtigsten Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und die Sterblichkeit. Diese Erkrankungen sind mit einer Dysregulation des Stoffwechsels und Entzündungen verbunden, beeinträchtigen die Signalübertragung durch reaktive Sauerstoffspezies und können mit einem gestörten Spurenelement-Status einhergehen. Zu den wichtigen, intensiv regulierten und immunrelevanten Mikronährstoffen gehören die essentiellen Spurenelemente Kupfer, Selen und Zink. Alle drei spielen eine Rolle bei akuten Entzündungen und im Konzept der gesundheitsfördernden Ernährung. Sie können Entzündungen entgegenwirken, d.h. auf natürlich fortschreitende, altersabhängige, subklinische Entzündungsprozesse wirken, die schließlich zu Organdysfunktion und degenerativen Erkrankungen führen. Entsprechend können Mikronährstoffe von großer Bedeutung für die Verringerung des SARS-CoV-2-Infektionsrisikos, die Unterstützung des Immunsystems bei der Bekämpfung des Virus und die Vermeidung langfristiger gesundheitlicher Beeinträchtigungen durch COVID-19 sein.

Selen wird für die Biosynthese von enzymatisch aktiven Selenoproteinen benötigt, darunter Mitglieder der Familien der Glutathionperoxidasen, Thioredoxin-Reduktasen oder Jodthyronin-Deiodinasen. Angesichts ihrer entscheidenden Rolle bei der Regulierung des Gehalts an reaktiven Sauerstoffspezies, des Energie-Stoffwechsels und des allgemeinen Redoxstatus in fast allen Säugetierzellen steht der Selen-Status in enger Beziehung mit Entzündungen und Immunreaktionen. Ein Selen-Mangel wurde sowohl in Modellsystemen als auch in klinischen Studien mit viralen und bakteriellen Infektionen in Verbindung gebracht. Die Ausbreitung und Mutationsrate von Influenza- und Cocksackie-Viren war bei Tieren mit Selen-Mangel stark erhöht. Dementsprechend entwickelt sich die Cocksackie-Virusinfektion, die die Keshan-Krankheit, eine schwere kongestive Kardiomyopathie, verursacht, endemisch in Populationen mit Selen-Mangel. Der biologisch sinnvolle Schwellenwert, der derzeit zur Definition von Selen-Mangel bzw. -Suffizienz verwendet wird, basiert auf dem Auftreten und der Prävention dieser endemischen Infektionskrankheit oder auf der vollständigen Ausprägung von Selenoproteinen. Die engen Zusammenhänge zwischen der Virusbiologie und -infektionen, Ernährung und menschlicher Gesundheit werden durch die jüngsten Analysen von COVID-19-Patienten untermauert, bei denen in China ein positiver Zusammenhang zwischen der Heilungsrate und dem regionalen Selen-Status sowie ein erhöhtes Sterberisiko durch Selen-Mangel bei europäischen Patienten festgestellt wurden.

Es gibt weiter eine Reihe von Studien und Reviews, die auf eine mögliche, wichtige Rolle der Zink-Versorgung, des Zink-Status und der Zink-Verteilung bei COVID-19 hinweisen und eine zusätzliche

Zink-Gabe als vielversprechendes therapeutisches Adjuvans empfehlen. Die Virusreplikation wird bei Zink-Mangel verstärkt, zusätzliches Zink kann die Ausbreitung und Vermehrung des Virus hemmen, wie in präklinischen Studien und bei infizierten Personen gezeigt wurde. Es wird angenommen, dass ein Zink-Mangel eine Prädisposition für eine schwere COVID-19-Erkrankung darstellt, entsprechend wurden in Kliniken hohe Sterberaten von COVID-19-Patienten mit Zink-Mangel beobachtet. Da Belgien stark von COVID-19 betroffen ist, untersuchte ein belgisch-deutsches Forscherteam den Status von Spurenelementen bei 138 Patienten (52 % über 65 Jahre), die nacheinander in zwei Krankenhäusern der Stadt Gent wegen einer COVID-19-Erkrankung eingeliefert wurden. Geprüft wurde der mögliche Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der COVID-19-Erkrankung und dem Sterberisiko mit dem Spurenelement-Status und den vorherrschenden Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Adipositas, chronische Herzerkrankungen und Krebs).

Der Schweregrad der Erkrankung aller in die Studie aufgenommenen Patienten wurde beurteilt und in fünf Klassen eingeteilt, von leicht, mittelschwer, schwer bis zu kritisch und tödlich. Bei den Patienten, die schließlich der Infektion erlagen, war der Kupfer-Status im Vergleich zu den Überlebenden mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung leicht reduziert. Der Selen- und SELENOP-Status zeigte konsistente und relativ lineare Abwärtstrends mit dem Schweregrad der Erkrankung. Ähnlich wie bei Kupfer waren die Zink-Werte in der Gruppe der Nicht-Überlebenden besonders niedrig, unterschieden sich jedoch nicht zwischen den Gruppen der leicht, mittel oder schwer erkrankten Patienten. Alle COVID-19-Patienten, die schließlich starben, wiesen bereits bei der Aufnahme im Krankenhaus einen Selen-Mangel auf. Die Selen-Konzentrationen in dieser Gruppe reichten von 23 µg L-1 bis 64 µg L-1, d.h. sie lagen häufig im Bereich schwerer Defizite (<45 µg L-1) und immer unterhalb der Schwelle für einen mäßigen Selen-Mangel (<70 µg L-1). Die niedrigste Selen-Konzentration hatte eine 48-jährige Frau mit Diabetes und Adipositas. Sie hatte einen sehr kritischen Krankheitsverlauf und lag 32 Tage im Krankenhaus, davon 15 Tage auf der Intensivstation. Eine andere 28-jährige Patientin mit Diabetes, Adipositas und Hypothyreose hatte den zweitniedrigsten Selen-Spiegel (10,9 µg L-1) und eine extrem niedrige SELENOP-Konzentration (0,3 mg L-1). Auch sie hatte einen sehr kritischen Krankheitsverlauf und blieb 36 Tage im Krankenhaus, davon 22 Tage auf der Intensivstation. Im Vergleich dazu wiesen die 45 Patienten mit einem leichten bis mittelschweren Krankheitsverlauf einen relativ stabilen SELENOP-Status auf (Durchschnitt $\pm$ SD; $3,2 \pm 2,6$ mg L-1), verglichen mit den 87 kritisch Erkrankten oder Nicht-Überlebenden (Durchschnitt $\pm$ SD; $1,9 \pm 1,6$ mg L-1). Generell war ein unzureichender Selen und/oder Zink-Status in der gesamten Studiengruppe mit einem schwereren Krankheitsverlauf und einer höheren Sterblichkeitsrate verbunden, vor allem bei den älteren Patienten. Im Vergleich zu gesunden Europäern wiesen die Patienten bei ihrer Aufnahme im Krankenhaus stark erniedrigte Gesamt-Selenwerte (Mittelwert $\pm$ SD: $59,2 \pm 20,6$ vs. $84,4 \pm 23,4$ µg L-1)

und SELENOP-Konzentrationen (Mittelwert $\pm$ SD: $2,2 \pm 1,9$ vs. $4,3 \pm 1,0$ mg L⁻¹) auf. Besonders starke Verbindungen wurden für das Sterberisiko von Patienten mit weiteren Krankheiten beobachtet. Das galt bei einem niedrigen Selen-Status vor allem bei Krebs, Diabetes und chronischen Herzerkrankungen, bei einem Zink-Mangel bei Diabetes- und adipösen Patienten. Ein kombinierter Biomarker auf der Grundlage von Serum- oder Plasma-Selen, SELENOP und Zink bei der Aufnahme im Krankenhaus erwies sich als zuverlässiges Instrument zur Vorhersage eines leichten oder schweren Verlaufs der COVID-19-Erkrankung und des Sterblichkeitsrisikos.

Die Forscher ziehen das Fazit: Die Beurteilung des Spurenelement-Status bei der Aufnahme im Krankenhaus kann zu einer besseren Stratifizierung von Patienten mit COVID-19 und anderen ähnlichen Infektionskrankheiten beitragen. Es bestätigte sich, dass ein unzureichender Selen- (Gesamt-Selen und SELENOP) und Zink-Status bei der Aufnahme im Krankenhaus mit einem außergewöhnlich hohen Sterberisiko und einem schweren Krankheitsverlauf bei COVID-19 verbunden ist. Die Studie trägt zu einer Reihe informativer Biomarker bei COVID-19

bei, die möglicherweise auch für andere, ähnliche Infektionskrankheiten von Bedeutung sind. Angesichts der Vorhersagegenauigkeit von Selen- und Zink-Mangel als Mortalitäts-Risikofaktor bei der Aufnahme im Krankenhaus sollten zusätzliche Zufuhren von Selen und Zink zur Unterstützung des Immunsystems in Betracht gezogen werden. Dies kann die klinische Versorgung und therapeutischen Maßnahmen unterstützen. Das gilt besonders für Patienten mit entzündungsbedingten Begleiterkrankungen wie Krebs oder Diabetes mellitus. Aufgrund des beobachtenden Charakters dieser Studie bleibt die Kausalität jedoch unbekannt. Randomisierte klinische Studien sind erforderlich, um zu prüfen, ob Zink- und Selen-Ergänzungen bei Patienten mit einem diagnostizierten Mangel das Sterberisiko senkt, den Aufenthalt im Krankenhaus verkürzt, die Genesung beschleunigt und möglicherweise sogar das Post-COVID-19-Syndrom verhindert.

Quelle

Gijs Du Laing et al., Course and Survival of COVID-19 Patients with Comorbidities in Relation to the Trace Element Status at Hospital Admission. In: Nutrients, online 22.9.2021, doi: 10.3390/nu13103304.

... 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. Flora Mend Prime Probiotic, Selenomethionin, Zinc Picolinate und Zinc Bisglycinate u.a. von Thorne Research).