Thieme

COVID-19-Update für Senioren: Die Anti-SARS-CoV-2-Eigenschaften ausgewählter Mikronährstoffe

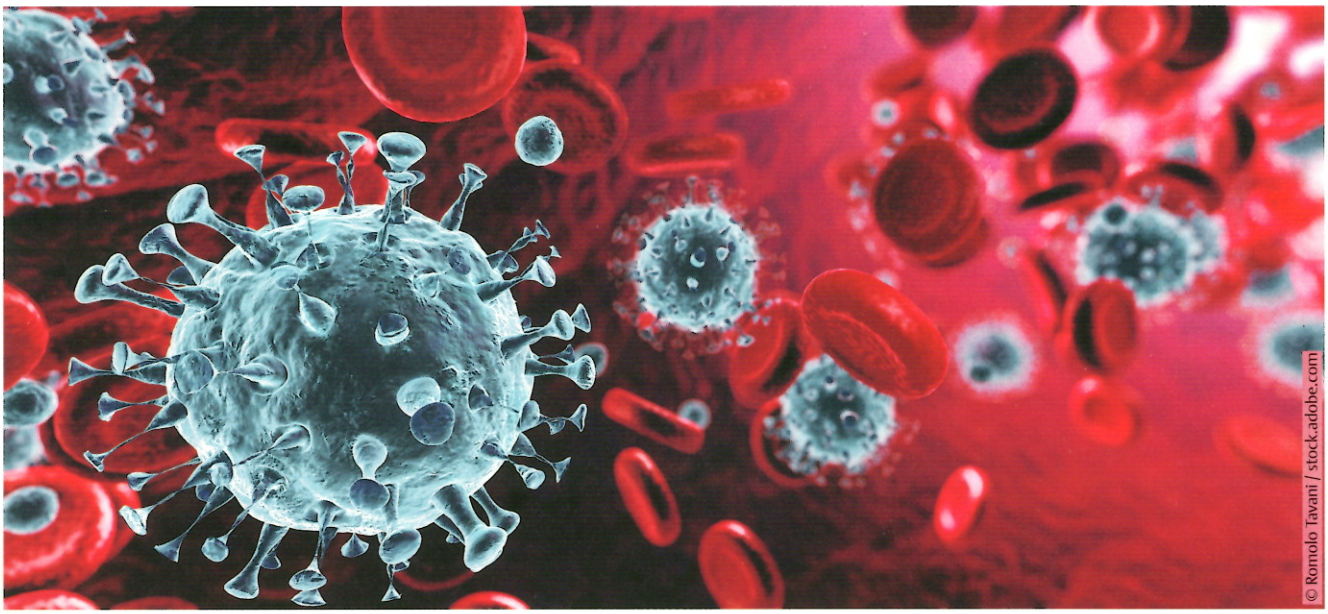
Autor
Uwe Gröber

Schlüsselwörter
Mangelernährung, immunrelevante Mikronährstoffe, Vitamin D, 25(OH)D, Retinol, Vitamin C, Selen, Zink, COVID-19

Bibliografie
OM – Zs. f. Orthomol. Med. 2020; 18: 5–14
DOI 10.1055/a-1305-4231
ISSN 1611-5562
© 2020. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

ZUSAMMENFASSUNG

Ende 2019 nahm eine Coronavirus-Pandemie in der chinesischen Stadt Wuhan in der Provinz Hubei ihren Lauf. Der klinische Verlauf der durch SARS-CoV-2 ausgelösten Lungenerkrankung COVID-19 ist unterschiedlich: Einige Infizierte entwickeln nur leichte oder überhaupt keine Symptome. Bei anderen kommt es rasch zu einem akuten Lungenversagen und zum Tod. COVID-19-Erkrankungen treten v. a. bei älteren Menschen mit Grunderkrankungen auf. Neben entsprechenden Hygienemaßnahmen und dem individuellen Sozialverhalten erfolgt derzeit seitens des Gesundheitsministeriums, der Medien und Laienpresse seit Anfang der Pandemie im März 2020 kein Hinweis auf die physiologische Bedeutung immunrelevanter Mikronährstoffe, mit denen das Immunsystem gegen virale Atemwegserkrankungen unterstützt und Begleitkomplikationen verringert werden könnten. Deshalb sollte bei COVID-19-Patienten (v. a. Senioren) grundsätzlich nicht nur der Makronährstoff-, sondern auch der Mikronährstoff-Status labordiagnostisch objektiviert (z. B. 25(OH)D, Selen) und ggf. gezielt kompensiert werden.



▶ **Abb. 1** © Romolo Tavani / stock.adobe.com

Über 80 % der COVID-19-Erkrankungen treten bei älteren Menschen (70 Jahre) mit Grunderkrankungen auf, wie Krebs, Diabetes mellitus, zerebrovaskuläre (z. B. Demenz) sowie kardiovaskuläre Erkrankungen [1]. Bund und Länder versuchen erneut mit drastischen Maßnahmen die Ausbreitung des Virus zu verlangsamen (→ Lockdown light im November 2020). Neben entsprechenden Hygienemaßnahmen, dem individuellen Sozialverhalten und einer mehr oder weniger erfolgreichen Corona-App erfolgt seit Beginn der Pandemie seitens des Gesundheitsministeriums, der Ernährungsfachgesellschaften (z. B. DACH), Medien und Laienpresse kein Hinweis auf die physiologische Bedeutung immunrelevanter Mikronährstoffe, mit denen das Immunsystem gegen virale

Atemwegserkrankungen unterstützt und Begleitkomplikationen reduziert werden könnten. Von einer derartigen Immunonutrition würden v. a. die sog. vulnerablen Gruppen wie Senioren profitieren.

Bekanntlich haben immunrelevante Mikronährstoffe wie Vitamin D, Vitamin A oder Selen in der Prävention und Therapie von virusbedingten Atemwegserkrankungen (z. B. Influenza) einen hohen Stellenwert. Unser Immunsystem ist ein komplexes und stark vernetztes System, zu dem bewegliche und unbewegliche Immunzellen, Organe (z. B. Knochenmark, Darm) und eine Reihe löslicher Proteine gehören. Nur ein ausgewogenes Angebot an Vitaminen und Mineralstoffen ermöglicht dem Körper, das Immunsystem zu stärken und das überlebenswichtige Abwehrteam leistungsfähig zu halten.

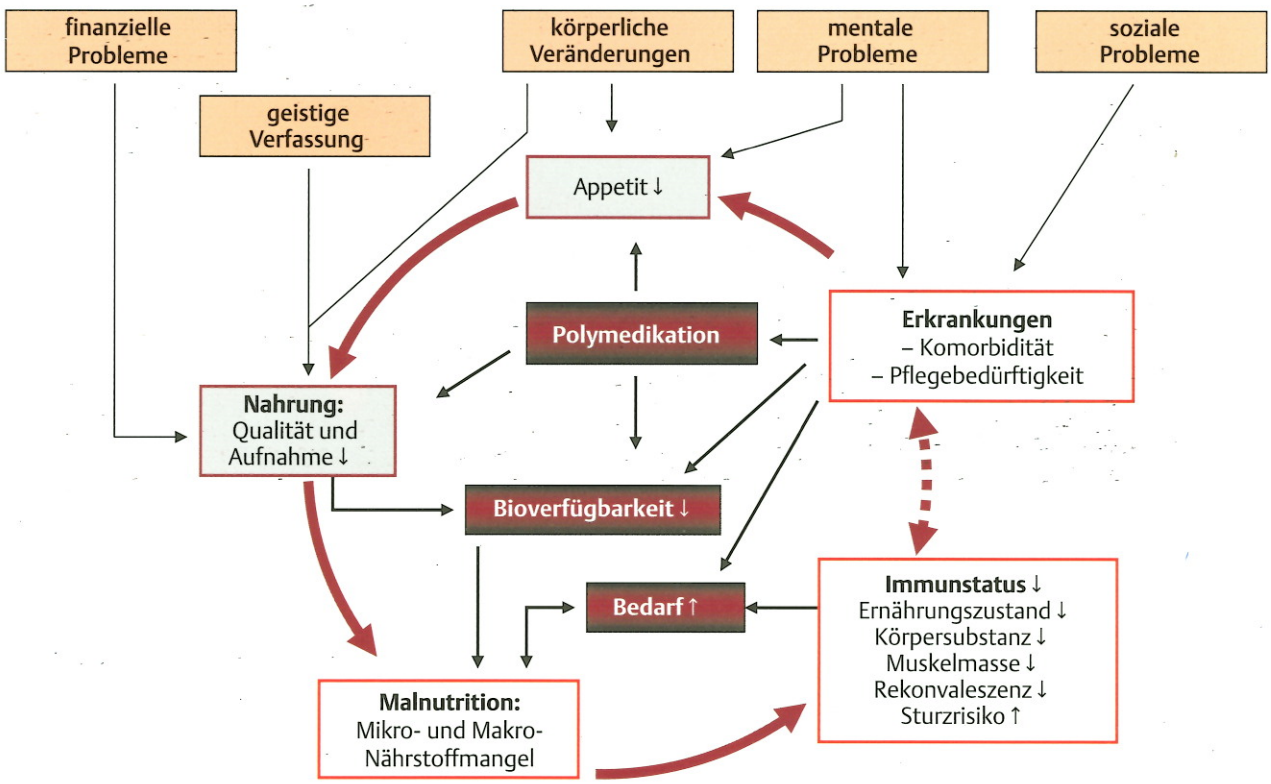
Malnutrition im Altenheim

In unseren geriatrischen Kliniken sind bis zu 80% der Patienten mangelernährt [3]. Diese auch als Malnutrition gekennzeichnete Mangelernährung ist v. a. von Proteinkatabolie (z. B. Sarkopenie) und Inflammation gekennzeichnet. Altersbedingte Veränderungen machen alte Menschen anfälliger für eine Malnutrition. Zudem entsteht bei alten Menschen eine Mangelernährung schneller als bei jüngeren und lässt sich schwerer therapieren. Bereits wenige Tage ohne ausreichende Versorgung mit Makro- (z. B. Proteine, Fette, Kohlenhydrate) und Mikronährstoffen (z. B. Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente) wirken sich gravierend auf Immunstatus, Ernährungszustand und Körperzusammensetzung aus (▶ **Abb. 2**). Ernährungsprobleme müssen daher frühzeitig erkannt und die adäquaten Maßnahmen rasch ergriffen werden. Deshalb ist bei allen COVID-19-Patienten, insb. bei Senioren, nicht nur der Makronährstoff-, sondern auch der Mikronährstoff-Status labordiagnostisch zu objektivieren (z. B. 25(OH)D, Selen) und gezielt zu kompensieren.

Dieser Beitrag erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Nur die wichtigsten praxisrelevanten Aspekte werden in einem Update aus dem Herbst 2020 dargestellt. Bei virusbedingten Atemwegserkrankungen wie COVID-19 sind v. a. die folgenden Mikronährstoffe von klinischer Relevanz:

Vitamin D

Eine unzureichende Versorgung mit Vitamin D bzw. eine Vitamin-D-Insuffizienz (25(OH)D < 30 ng/ml) im Herbst und Winter erhöht die Anfälligkeit für virale Atemwegsinfektionen erheblich. Bekanntlich liegt der Schwellenwert für 25(OH)D für die Knochengesundheit bei 20–30 ng/ml. Für die extra-skelettalen und immunpräventiven Effekte ist eine 25(OH)D-Wert von mindestens 30



▶ **Abb. 2** Mangelernährung im Alter: Circulus vitiosus.

Gröber U. COVID-19-Update für Senioren: ... OM – Zs. f. Orthomol. Med. 2020; 18: 5–14 | © 2020. Thieme. All rights reserved.

ng/ml, besser 40–60 ng/ml notwendig. Um diese 25(OH) D-Spiegel zu erreichen, müssten Kinder und Erwachsene mindestens 50 I. E. Vitamin D pro kg Körpergewicht täglich supplementieren.

In seiner hormonwirksamen Form $1{,}25(OH)_2D$ beeinflusst Vitamin D den zellulären Stoffwechsel über genomische und nicht genomische Stoffwechselprozesse. Dabei bindet $1{,}25(OH)_2D$ überwiegend an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR). Nach der Bildung eines Heterodimers mit dem Retinoid-Rezeptor (RXR) transloziert dieser in den Zellkern, wo er sich an das sog. Vitamin-D-Responsive Element (VDRE) in der DNA bindet und die Transkription zahlreicher Gene (geschätzt etwa 6000 humane Gene) kontrolliert. Die hormonaktiven Metaboliten von Vitamin A (9-cis-Retinsäure, all-trans-Retinsäure) und Vitamin D ($1{,}25(OH)_2D$) regulieren als Liganden ihrer Kernrezeptoren daher in der Regel gemeinsam die Bildung wichtiger Faktoren des Immunsystems (z. B. adaptive Immunität) [1][6].

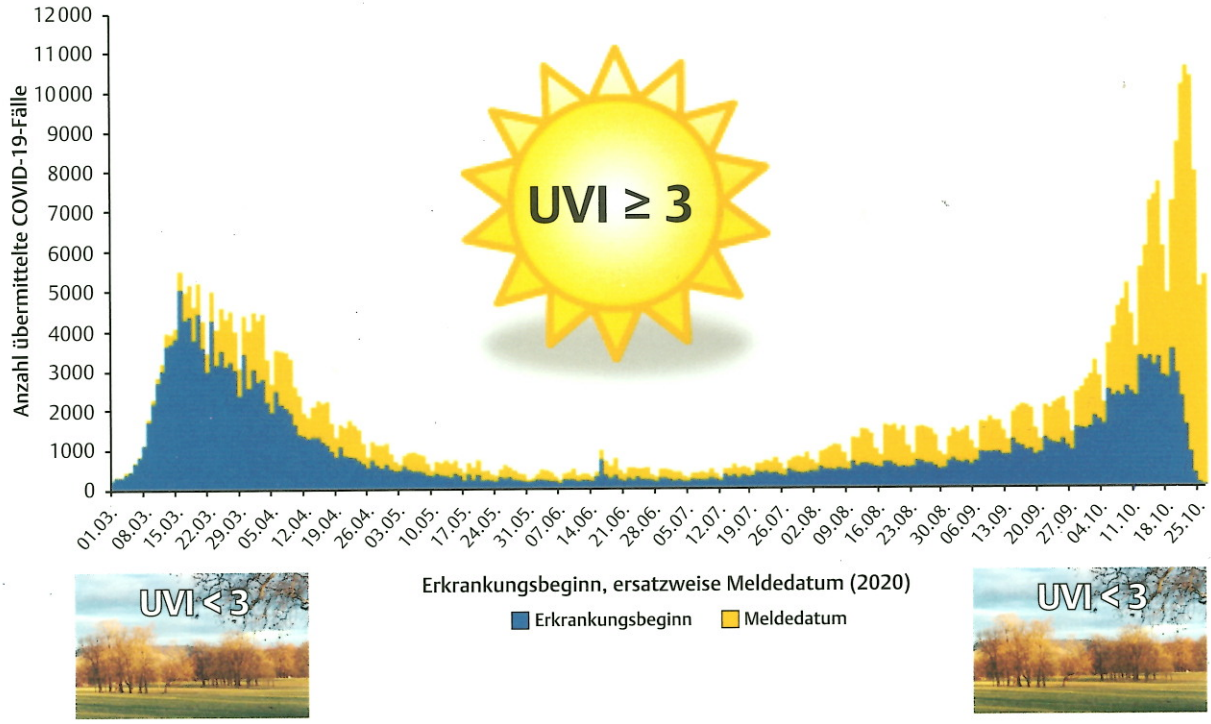
Anti-SARS-CoV-2-Eigenschaften von $1{,}25(OH)_2D$

- Verbesserung der angeborenen und adaptiven Immunantwort
- Synthese von antiviralen und antimikrobiellen Peptiden (z. B. Cathelicidin LL37)
- Downregulation des Transmembranrezeptors ACE-2
- Regulierung der Th_{17}/Th_1-T_{reg}/Th_2-Balance
- Erhöhung der Lymphozytenanzahl
- Antiinflammatorische Wirkung (z. B. NLRP3-Inflammosom ↓, IL-1, IL-6, IL-17, TNF-α, und CRP ↓)
- Expression antioxidativer Schutzmechanismen ↑ (z. B. GSH-Px, SOD, GSH)
- Darm-Mikrobiota: Biodiversität ↑
- Endothel: ausgeprägte vasoprotektive Wirkung

Vitamin D bei COVID-19

$1{,}25(OH)_2D$ wirkt immunmodulierend, antioxidativ und antiinflammatorisch. Bemerkenswerterweise besteht eine inverse Korrelation zwischen der COVID-19-Inzidenz und dem UV-Index (▶ **Abb. 3**). Das Steroidhormon stärkt die angeborene und erworbene Immunität und fördert die Synthese antimikrobiell wirkender Peptide (z. B. Cathelicidin LL37). Die endogene Produktion antimikrobieller Peptide (AMP) wie Denfensine und Cathelicidin wirkt antiviral und senkt die Infektiosität von Erkältungsviren (z. B. Influenza, Corona). Darüber hinaus kann Vitamin D helfen, die Biodiversität der Darmmikrobiota und ihre Widerstandsfähigkeit gegen Stressoren und intestinale Entzündungsprozesse zu verbessern [1][2][6].

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese von COVID-19-Infektionen spielt das Angiotensin Converting Enzyme 2



▶ **Abb. 3** Inverse Korrelation zwischen UV-Index und Corona-Inzidenz.

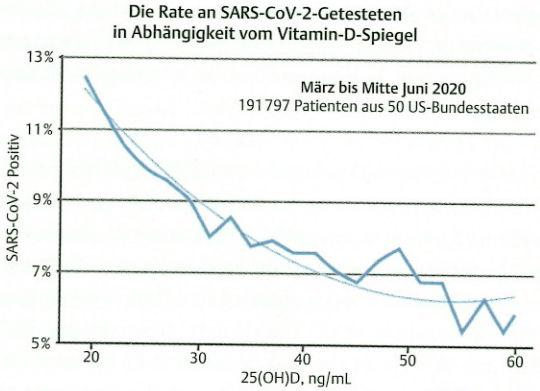
(ACE-2). Das ACE-2 wird v. a. von Endothelien des Myokards und der Nieren, aber auch in den Epithelien des Respirationstrakts und Magen-Darm-Traktes exprimiert. Dieser Transmembranrezeptor ist Zielstruktur verschiedener Coronaviren, u. a. von SARS-CoV und SARS-CoV-2. ACE-2 ermöglicht den SARS-Viren das Eindringen u. a. in die Epithelzellen der Atemwege und die Parenchymzellen der Lunge.

$1{,}25(OH)_2D$ moduliert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und reguliert das ACE-2 herunter. Auch die Lymphozytenanzahl wird durch Vitamin D erhöht und Akut-Phase-Proteine wie CRP gesenkt. Vitamin D unterstützt demnach den Verlauf und die Therapie von COVID-19, indem es einem Zytokinsturm entgegenwirkt und folglich der Entstehung eines akuten Atemwegssyndroms (ARDS), an dem insb. multimorbide ältere Patienten versterben, entgegenwirkt [3][6].

In einer aktuellen retrospektiven Observationsstudie an 191 779 Patienten (± 54 Jahre) aus allen 50 Bundesstaaten der USA wurden die Infektionsraten bei SARS-CoV-2 mit dem 25(OH)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 25(OH)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 (▶**Abb. 3**).

Bei Patienten (n = 39 190) mit 25(OH)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 25(OH)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 (25(OH)D < 20 ng/ml) eine um 54 % signifikant höhere Infektionsrate als suboptimal Versorgte und sogar eine um 112 % höhere Infektionsrate als optimal Versorgte (25(OH)D: 40–60 ng/ml). Nach Aussage der Studienleiter liefern diese Daten die wissenschaftliche Dringlichkeit zu überprüfen, ob die Supplementierung von Vitamin D das Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion und die Lungenerkrankung COVID-19 reduziert [5].

In einer aktuellen retrospektiven Studie aus Indonesien an 780 älteren Männern mit COVID-19 sank die Mortalität nahezu auf 0 %, wenn die 25(OH)D-Spiegel über 34 ng/ml lagen. Das wird auch durch Ergebnisse einer weiteren Studie aus dem Iran bekräftigt [4]. Eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D bzw. eine Vitamin-D-Suffizienz (25(OH)D > 30 ng/ml) verbessert signifikant den Verlauf und die Schwere einer COVID-19-Infektion (▶**Abb. 4**).



▶**Abb. 4** COVID-19-Infektiosität und 25(OH)D-Status [4].

Derzeit laufen über 40 Interventionsstudien bei COVID-19-Patienten unter der Supplementierung von Vitamin D. Die Ergebnisse zahlreicher Studien bekräftigen seit Jahren die Notwenigkeit dringend das Thema Vitamin D in der Schulmedizin zum Wohle der Volksgesundheit und v. a. der häufig von COVID-19 betroffenen älteren Menschen ernst zu nehmen [6]. Der kopflose Aktionismus, der derzeit unser Land reagiert, ignoriert seit Jahren erfolgreich die gesamte internationale Vitamin-D-Forschung.

Empfehlung

- Prävention
  40–60 I. E. Vitamin D / kg KG / d
- Supportive Therapie
  a. Initial (Tag 1, Bolus): 200 000 I. E. Vitamin D
  b. Dann: 1. Woche: 20 000 I. E. Vitamin D / d; 2. Woche: 10 000 I. E. Vitamin D / d; 3. Woche: 5000 I. E. Vitamin D / d

Vitamin A (Retinol)

Vitamin A (Retinol) ist unter biochemischen und ernährungsmedizinischen Aspekten der Oberbegriff für Vitamere, deren Grundgerüst einen β-Ionon-Ring mit isoprenoider Seitenkette beinhaltet und die alle biologischen Effekte von Retinol sowie seiner Ester (Retinylester) besitzen. Die 3 aktiven Formen von Vitamin A (Retinol, Retinal, Retinsäure) üben verschiedene physiologische Funktionen aus. Analog zu $1{,}25(OH)_2D$ vermittelt auch Vitamin A via Retinsäure (RA) seine Effekte über intrazelluläre Rezeptoren, die eng mit denen der Steroidhormone verwandt sind. Die zu den Retinoiden zählende Retinsäure (RA) und ihre Derivate sind über ligandenaktivierte nukleäre Transkriptionsfaktoren an multiplen Differenzierungs-, Entwicklungs- und Wachstumsprozessen sowie an der Kontrolle der Genexpression beteiligt. Für die mukosale Immunität und Integrität der Schleimhäute im Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt und Urogenitaltrakt ist das „antiinfektiöse Vitamin A" eines der wichtigsten

Vitamine. Geschulte Immunzellen aus dem Organismus werden durch spezifisches Gut-Homing von Vitamin-A-Hormon (RA) aktiv in die Darmschleimhaut zurückgeholt. Auch das Ansprechen einer Influenzaimpfung kann sowohl durch Vitamin A als auch durch D verbessert werden.

In Europa (z. B. Niederlande, Großbritannien) erreichen bis zu 50–75 % nicht die täglichen Empfehlungen für eine bedarfsgerechte Vitamin-A-Zufuhr mit der Nahrung. Auch in Deutschland zeigen aktuelle Erhebungen zur Vitamin-A-Aufnahme, dass mindestens 25 % der Bevölkerung die Empfehlungen für eine bedarfsgerechte Zufuhr über die Ernährung nicht erreichen. Tatsächlich dürfte der Anteil sogar höher liegen, da in den bisherigen Erhebungen (z. B. NVS) ein zu niedriger Konversionsfaktor (6:1) für die Berechnung der Vitamin-A-Aktivität durch aufgenommenes β-Carotin (= Provitamin A) verwendet wurde.

Tatsächlich dürfte ein realistischer Konversionsfaktor von Provitamin A zu Retinol bei 36:1 liegen. Das würde bedeuten, man müsste 36 mg β-Carotin aufnehmen, um den Tagesbedarf eines Erwachsenen von 1 mg Retinol abzudecken. Risikogruppen für eine unzureichende Vitamin-A- und Vitamin-D-Versorgung sind insb. Senioren, Kleinkinder, Schwangere und Stillende, da diese Gruppen einen erhöhten Bedarf aufweisen.

Anti-SARS-CoV-2-Eigenschaften von Retinsäure (RA)

- Verbesserung der angeborenen und erworbenen Immunantwort
- Regulierung der Th_{17}/Th_1-T_{reg}/Th_2-Balance
- Erhöhung der Lymphozytenanzahl
- antiinflammatorische Wirkung (z. B. IL-17, TNF-α ↓)
- antioxidative Abwehr ↑
- Integrität der Epithelien ↑: Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt
- Kernziele: MAPK1, CAT, EGFR, IL10, ICAM1, MAPK14 und PRKCB

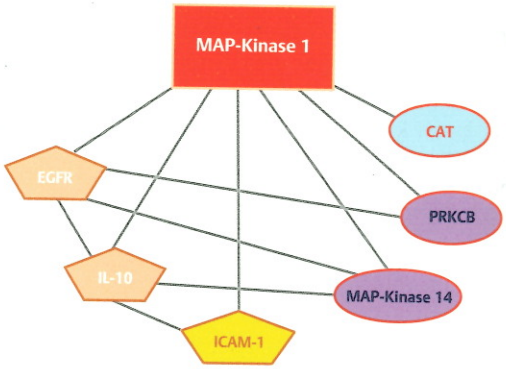
Bekanntlich ist Vitamin-A-Mangel ein gravierendes globales Gesundheitsproblem, von dem v. a. in strukturschwachen Ländern über 190 Mio. Kinder <5 Jahren betroffen sind. Eine Cochrane-Auswertung von 47 Studien mit 1 223 856 Kindern <5 Jahren aus dem Jahre 2017 ergab, dass die Supplementierung von Vitamin A (Retinol) zu einer signifikanten Reduktion der Masernhäufigkeit um 50 % und allgemeinen Sterblichkeit (z. B. durch Masern, Durchfall) um 12 % führt.

Das Respiratorische-Syncytial-Virus (RS-Virus) ist bei Kleinkindern und Erwachsenen weltweit der häufigste Auslöser von akuten Atemwegsinfektionen v. a. in den Wintermonaten und im Frühjahr. RS-Viren gehören zur

gleichen Virenfamilie, die auch Masern auslöst. Aber auch Erwachsene mit chronischer Herz- oder Lungenerkrankung und Senioren erkranken häufiger und schwerer an Atemwegsinfektionen durch das RS-Virus als bislang angenommen. Pro Jahr erkranken 3–7 % der gesunden Senioren und 4–10 % der erwachsenen Hochrisikopersonen an RS-Virusinfektionen, wie aktuelle Studien belegen. Das RS-Virus ist bei Senioren und erwachsenen Hochrisikopersonen ein wichtiger Krankheitserreger, der ernst genommen werden sollte. Die RSV-Infektionen verlaufen bei gesunden Senioren leichter, bei erwachsenen Hochrisikopersonen aber ähnlich schwer wie eine Influenza-A-Infektion. RSV-Infektionen sind eine häufige Ursache von Klinikaufenthalten wegen akuter Atemwegserkrankungen und führen bei einem Teil der Patienten zum Tode [7].

Vitamin A bei COVID-19

Im Rahmen einer aktuellen bioinformatischen Analyse auf methodischer Grundlage der Netzwerkpharmakologie wurden in China komplementärmedizinische Ansatzpunkte für Vitamin A (Retinol) gegen COVID-19 erforscht (▶**Abb. 5**). Die Netzwerkpharmakologie zählt zur medizinischen Systemforschung, die zunehmend Zusammenhänge von Wirkstoffen und ihren Angriffspunkten im Körper aufklärt. Mit ihrer Hilfe werden z. B. spezifische Zielstrukturen und -moleküle („drug targets") ausgemacht, die beim Ausbruch einer bestimmten Krankheit beteiligt sind. Zu den Angriffspunkten von Vitamin A gegen SARS-CoV-2 zählen die Immunmodulation, die antiinflammatorische und antioxidative Wirkung. Darüber hinaus wurden 7 Kernziele für Vitamin A gegen SARS-CoV identifiziert: MAPK1, IL10, EGFR, ICAM1, MAPK14, CAT und PRKCB, die eine Rolle bei der Infektiosität und Vermehrung von SARS-CoV-2 spielen. Diese Anti-SARS-CoV-2-Eigenschaften machen Vitamin A zu einer begleitenden Behandlungsoption bei COVID-19 [8].



▶**Abb. 5** Endotheliale, antiinflammatorische und antioxidative Zielstrukturen für die SARS-CoV-2-Wirkung von Vitamin A [8].

Empfehlung

- Prävention
  40–60 I. E. Retinol / kg KG / d
- Supportive Therapie

a. Initial (Tag 1, Bolus): 200 000 I. E. Retinol
b. Dann: 1. Woche: 20 000 I. E. Retinol / d; 2. Woche: 10 000 I. E. Retinol / d; 3. Woche: 5 000 I. E. Retinol / d

Vitamin C

Vitamin C ist nicht nur eines der wichtigsten antioxidativen Schutzvitamine im Körper, sondern hat auch eine extrem hohe Bedeutung für die adaptive und erworbene Immunität. Auf humoraler Ebene unterstützt Vitamin C die Antikörperproduktion (IgA, IgM) und das C3-Komplement im Blut. Auch die Interferonproduktion und virale Infektabwehr wird durch Vitamin C gesteigert. Der redoxsensitve Transkriptionsfaktor NF-κB wird durch Vitamin C gehemmt sowie die Reifung und Proliferation von Lymphozyten angeregt. Darüber hinaus steigert Vitamin C die Phagozytoseaktivität und Chemotaxis von Neutrophilen, Eosinophilen und Monozyten. Ein Vitamin-C-Mangel erhöht das Risiko und die Schwere von viralen Atemwegsinfektionen (z. B. Influenza), das Risiko für oxidative Membranschäden sowie die Belastung mit entzündungsfördernden Zytokinen (z. B. TNF-α) wird gesteigert [9][10][11].

Anti-SARS-CoV-2-Eigenschaften von Vitamin C

- Verbesserung der angeborenen und erworbenen Immunantwort
- Antivirale, antibakterielle, antimikrobielle und immunmodulierende Eigenschaften
- ROS-induzierte Schäden der Endothelien und Epithelien (z. B. Lunge) ↓
- Zytokinsturm ↓, ARDS ↓, Risiko für Multiorganversagen ↓
- Intensivstation: Beatmungsdauer ↓ Aufenthaltszeit ↓
- Lymphozyten, B-, T-, NK-Zellen ↑
- Antioxidative und antiinflammatorische Wirkung
- Inhibierung von NfkappaB
- Integrität epithelialer Gewebe (z. B. Alveolar System)

Vitamin C bei COVID-19

Die intravenöse Applikation von Vitamin C erzielt bekanntlich höhere Blutspiegel (> 1000 µmol / l) und hat sich in der komplementären Medizin u. a. in der supportiven Therapie von viralen Atemwegsinfektionen (z. B. 7,5 g Vitamin C in 100 ml 0,9 % NaCl, 2–4x / Woche) seit Jahrzehnten bewährt. Aus der Intensivmedizin ist

bekannt, dass Vitamin-C-Infusionen die lokomotorischen Eigenschaften der Immunzellen (z. B. Neutrophilen bei Sepsis) verbessern. Auf Intensivstationen können zudem Vitamin-C-Infusionen (z. B. 15 g Vitamin C intravenös) die künstliche Beatmungsdauer verkürzen, den Zytokinsturm, die Mortalität und Rate an Begleitkomplikationen signifikant senken [12][13][14].

In der chinesischen Stadt Wuhan, die besonders stark von COVID-19 betroffen war, laufen derzeit erste randomisierte Interventionsstudien mit Vitamin-C-Infusionen (z. B. täglich 2x 12 g Vitamin C intravenös für 7 Tage) bei Lungenentzündungen aufgrund positiver Effekte bei einzelnen COVID-19-Patienten. Federführend ist dabei Professor ZhiYong Peng von der Wuhan-Universität. Bemerkenswert ist zudem, dass die Regierung von Shanghai mittlerweile in ihren Richtlinien für die Therapie von COVID-19 offiziell die hoch dosierte Therapie mit Vitamin C (100–200 mg/kg KG/d, i. v.) empfiehlt. Die ersten Ergebnisse aus randomisierten Studien werden mit Spannung erwartet [15][16].

Empfehlung

- Prävention
  orale Supplementierung: 1000–3 000 mg Vitamin C + Bioflavonoide pro Tag (über den Tag verteilt), v. a. in den Wintermonaten
- Supportive Therapie: Klinikaufenthalt, schwerer COVID-19-Verlauf
  a. Initial (Tag 1–10): 15–30 g Vitamin C pro Infusion intravenös pro Tag (z. B. in 100–200 ml 0,9 % NaCl als Kurzinfusion); vorher Ausschluss eines Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels sowie Kontraindikationen für Vitamin C (z. B. Hämochromatose, Niereninsuffizienz)
  b. Dann: 2–4 Infusionen mit 7,5–15 g Vitamin C (z. B. in 100–200 ml 0,9 % NaCl als Kurzinfusion) pro Woche

Selen

Die Provinz Hubei zählt, wie viele Provinzen in China (z. B. Sichuan, Shaanxi) zu den Selenmangelgebieten mit einem sehr geringen Selengehalt der Böden. In aktuellen Arbeiten von den Professoren Margaret Rayman (Universitat Surrey, UK) und Lutz Schomburg (Charité, Berlin) korreliert die Heilungsrate bei COVID-19-Patienten signifikant mit dem Selenstatus.

Anti-SARS-CoV-2-Eigenschaften von Selen

- Regulierung der Th_{17}/Th_1-T_{reg}/Th_2-Balance
- Glutathion-Peroxidasen (GHS-Px): Detoxifikation von H_2O_2 ↑, oxidativer Stress ↓
- GSH-Px 1: Protease M^{pro} ↓
- Modulation of TRPM2
  Synthese von Interferon γ ↑
- Antiinflammatorische Effekte (z. B. NfkappaB ↓, TNFα ↓, NLRP3-Inflammosom ↓)
- Lymphozytenproliferation ↑
- Integrität epithelialer Gewebe (z. B. Alveolar System) ↑
- Intensivstation: Beatmungsdauer ↓, Aufenthaltszeit ↓

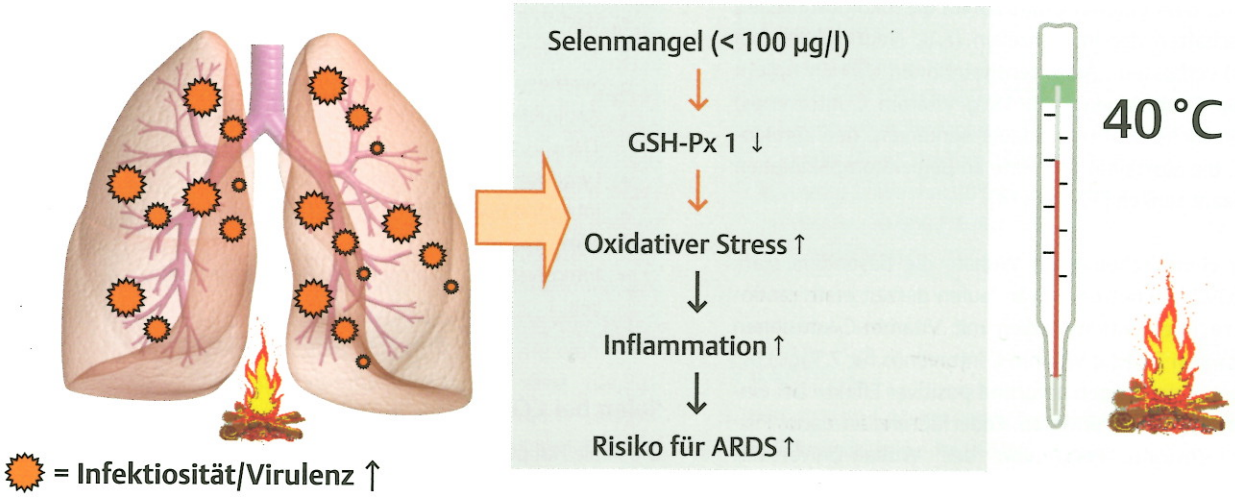
Selen bei COVID-19

Die virale Hauptprotease M^{pro} ist an der Bildung des Coronavirus-Replikationskomplexes und damit an der Vervielfältigung des Virus beteiligt. Sie stellt ein attraktives Ziel für eine Therapie gegen SARS-CoV-2 dar. Die selenabhängige Glutathionperoxidase 1 kann M^{pro} hemmen. Auch eine Modulation des TRPM2 durch Selen könnte zu antiralen Wirksamkeit des Spurenelementes beitragen. Darüber hinaus kann Selen in Form des Selenoneins das Enzym ACE hemmen. Das Virusprotein M1 kann die Virulenz des Virus erhöhen, indem es dessen Replikation beschleunigt. Allerdings ist das Gen für das M1-Protein in Influenza-A-Viren generell stabil. Dagegen tritt unter Bedingungen eines Selenmangels (< 100 µg/l) eine erhöhte Mutationsrate im M1-Gen auf, wodurch die Pathogenität und Virulenz des Virus gesteigert wird.

Ein Selenmangel (< 100 µg/l) schwächt im Allgemeinen das Immunsystem und reduziert damit die Chance des Körpers, mit dem Virus fertig zu werden. Zusätzlich kann ein Selenmangel die Mutationen des Virus fördern, dies konnte am Beispiel des Influenzavirus' gezeigt werden. Auch kann ein Selenmangel für einen schwereren Krankheitsverlauf verantwortlich sein, da sich Viren bei einem Selenmangel schneller im Körper vermehren und ausbreiten können. Corona- oder Influenza-Viren steigern den oxidativen Stress in den Körperzellen. In Kombination mit erhöhtem oxidativen Stress aufgrund einer selenmangelbedingten geringen Aktivität des Selenproteins Glutathion-Peroxidase (GSH-Px) kann dies zu direkten oxidativen Schäden an der viralen RNA führen. Diese Mutationen können bei Selenmangel aus einem relativ harmlosen Influenza-A-Virus ein wesentlich aggressiveres Influenza-A-Virus machen. Selen ist auch notwendig, um Antikörper gegen das Virus zu bilden [16][17] (▶ **Abb. 6**).

Empfehlung

- Prävention
  Zur Prävention von viralen Atemwegsinfekten sollten Senioren, Jugendliche und Erwachsene 100– 200 µg Selen als Natriumselenit pro Tag (~ 1,5-2 µg/kg KG/d) supplementieren. Ein



▶ **Abb. 6** COVID-19: Pathophysiologische Mechanismen bei Selenmangel.

optimal präventiver Selenspiegel im Blut liegt bei 130–150 µg/l (Serum).

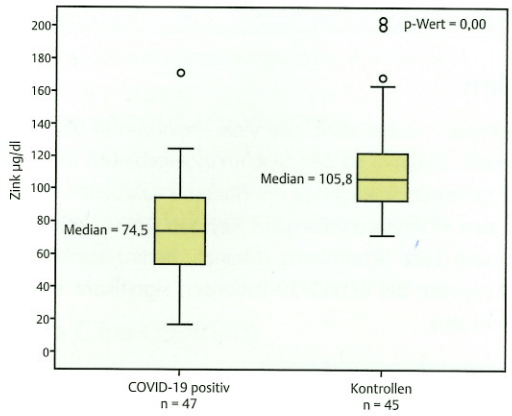
- Supportive Therapie: Klinikaufenthalt, schwerer Verlauf
  a. Initial (Tag 1–7): 1000 µg Na-Selenit / d intravenös als Kurzinfusion in 100 ml 0,9 % NaCl, alternativ: 1000 µg Na-Selenit / d oral für eine Woche, nüchtern als Trinkampulle
  b. Dann: 200–500 µg Selen / d als Na-Selenit peroral

Zink

Unter den immunrelevanten Mikronährstoffen die für eine normale Funktion des Immunsystems nötig sind, spielt Zink eine zentrale Rolle. Das Spurenelement unterstützt Teile der angeborenen und erworbenen Immunabwehr, zu denen die 3 Haupt-Verteidigungslinien epitheliale Barrieren, zelluläre Abwehr und Antikörper gehören. In über 3000 Enzymen und Proteinen dient Zink als katalytisches Zentrum oder strukturgebendes Ion. Über das Retinol bindende Protein (RBP) reguliert Zink den Vitamin-A-Haushalt. Das Spurenelement steigert sowohl die zelluläre als auch humorale Immunabwehr. Die für die zelluläre Immunabwehr verantwortlichen T-Lymphozyten machen im Thymus unter dem Einfluss des Hormons Thymulin einen Reifungsprozess durch. Dieser als T-Zelldifferenzierung bezeichnete Prozess ist ausschließlich zinkabhängig, da nur der Zink-Thymulin-Komplex immunaktiv ist. Bei einem Zinkmangel fallen nicht nur die Konzentrationen des Zink-Thymulin-Komplexes im Blut ab, auch die Aktivität verschiedener Immunzellen (z. B. Killerzellen) wird stark beeinträchtigt. Die Folge ist eine allgemeine Abwehrschwäche, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für virale und auch allergisch bedingte Erkrankungen einhergeht. Ein Zinkmangel führt zu einer Überproduktion von proinflammatorischen Mediatoren. Darüber hinaus kommt es zu einer Thymusatrophie, einer Verminderung von naiven B-Zellen, einer Dysbalance zwischen Typ1- und Typ2-T-Helferzellen sowie einer Zunahme von Typ17-T-Helferzellen. Die Zahl der regulatorischen T-Zellen nimmt hingegen ab.

Anti-SARS-CoV-2-Eigenschaften von Zink

- Verbesserung der angeborenen und erworbenen Immunantwort
- Inhibition of ACE-2-Expression
- Antiinflammatorische Wirkung (z. B. Il-1 β ↓, TNFα ↓, NLRP3-Inflammosom ↓)



▶ **Abb. 7** Serumzinkspiegel bei gesunden Kontrollen und COVID-19-Patienten [19][20].

- Lymphozyten ↑, Risiko für Zytokinsturm ↓
- Antioxidative Abwehr (z. B. SOD) ↑
- Integrität epithelialer Gewebe (z. B. Alveolar System) ↑
- Intensivstation: Beatmungsdauer ↓, Aufenthaltszeit ↓

Zink bei COVID-19

Corona- und Influenzaviren werden im Rahmen von Tröpfcheninfektion übertragen. Ein Organismus mit bereits geschwächtem Immunsystem bietet Viren ein ideales Milieu, um sich zu vermehren. Zink hat eine direkte antivirale Wirkung. An der Oberfläche von beispielsweise Rhinoviren konnten zahlreiche Bindungsstellen für Zink nachgewiesen werden. Es blockiert in vitro die Virusvermehrung und das Andocken des Virus an die Rezeptoren auf den Schleimhäuten, über die der Erreger in die Wirtszelle eindringt [18].

Der Großteil der COVID-19-Patienten, v. a. Senioren, haben bei Klinikaufnahme nicht nur einen Vitamin-D-Mangel, sondern auch einen ausgeprägten Mangel an Zink. Einige Studien zeigen, dass ein Zinkmangel die Interaktion des SARS-CoV-2 mit dem Spikeprotein ACE-2 und damit die Virulenz steigern. In aktuellen retrospektiven Studien wurde beobachtet, dass ein Zinkmangel den Krankheitsverlauf und die Schwere (z. B. ARDS) von COVID-19 steigert. Ein Zinkblutspiegel < 50 µg/dl erhöht signifikant die Komplikations- und Mortalitätsrate von COVID-19-Patienten (▶ **Abb. 7**) [19][20].

Empfehlung

- Prävention
  Klinische Studien belegen die Wirksamkeit von Zinkpräparaten (z. B. LTA) in der Prävention und Therapie virusbedingter Atemwegskrankheiten. Danach kann Zink die Dauer und Schwere von Erkältungen bei Kindern und Erwachsenen signifikant verringern. Zur Vorbeugung einer Virusinfektion der Atemwege sollten Jugendliche, Erwachsene und Senioren etwa 0,25–0,5 mg Zink pro kg KG pro Tag (z. B. 15–20 mg) zuführen.
- Supportive Therapie: Klinikaufenthalt, schwerer Verlauf
  Für die therapeutische Wirksamkeit bei akuten Infektionen (z. B. Halsschmerzen, Schnupfen) sind eine ausreichend hohe Zinkkonzentration sowie der direkte Kontakt der Zinkionen mit der Virusoberfläche wichtig.
  In der Therapie akuter Atemwegsinfektionen sollten daher Lutschtabletten mit Zink (z. B. Zinkacetat, -gluconat) angewendet werden, damit die freien Zinkionen ihre virushemmende Wirkung entfalten können.
  a. Initial (Tag 1–2): 10-20 mg Zink intravenös plus 7,5 g Vitamin C pro Tag; begleitend: 90-150 mg Zink/d peroral für 10 Tage (z. B. als Zink-Lutschtablette mit Zinkacetat, -gluconat), über den Tagesverlauf verteilt.
  b. Dann: 20–50 mg Zink / d peroral (z. B. als Zink-Lutschtablette mit Zinkacetat, -gluconat)

Autor

Uwe Gröber ist Apotheker, Leiter der Akademie für Mikronährstoffmedizin in Essen und Autor zahlreichen Publikationen, Fachbücher und Buchbeiträge. Zu seinen Spezialgebieten zählen die Pharmakologie, Mikronährstoffmedizin, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen, Metabolic Tuning, Ernährungs-, Sport- und Präventivmedizin sowie komplementäre Verfahren in der Diabetologie und Onkologie (z. B. Tumoranämie). Er ist aktives Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO) der deutschen Krebsgesellschaft (DKG).

Korrespondenzadresse

Uwe Gröber
Akademie für Mikronährstoffmedizin (AMM)
Zweigertstr.55
45130 Essen
Deutschland
E-Mail: uwegroeber@gmx.net

Literatur

[1] Martineau AR, Forouhi NG. Vitamin D for COVID-19: a case to answer? The Lancet Diabetes-Endocrinology 2020; August 03. doi: doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30268-0

[2] Charoenngam N, Shirvani T, Tyler A et al. The Effect of Various Doses of Oral Vitamin D 3 Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-blinded, Dose-response Study. Anticancer Res 2020; 40 (1): 551–556

[3] Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide induced acute lung injury via regulation of the renin angiotensin system. Molecular medicine reports 2017; 16 (5): 7432–7438

[4] 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 (9): e0239799

[5] Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. PlosOne 2020; 15 (9): e0239252

[6] Gröber U, Holick MF. Vitamin D: Die Heilkraft des Sonnenvitamins. 4. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020

[7] Falsey AR, Hennessey PA, Forminca MA et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high risk adults. N Engl J Med 2005; 352 (17): 1749–1759

[8] Li R, Wu K, Li Y et al. Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19. Aging 2020; 12 (15): 15784–15796

[9] Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM. Immunomodulatory and Antimicrobial Effects of Vitamin C. Eur J Microbiol Immunol (Bp) 2019; 9 (3): 73–79

[10] Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. Expert Rev Anti Infect Ther 2020; 18 (2): 99–101

[11] Elste V, Troesch B, Eggersdorfer M, Weber P. Emerging Evidence on Neutrophil Motility Supporting Its Usefulness to Define Vitamin C Intake Requirements. Nutrients 2017; 9: 503. doi: 10.3390/nu9050503

[12] Wang Y, Lin H, Lin BW, Lin JD. Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. Ann Intensive Care 2019; 9 (1): 58. doi: 10.1186/s13613-019-0532-9

[13] Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. JAMA 2019; 322 (13): 1261–1270

[14] Hemilä H, Chalker E. Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: a meta-regression analysis. J Intensive Care 2020; 8: 15. doi: 10.1186/s40560-020-0432-y

[15] ZhiYong Peng. Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia: a Prospective Randomized Clinical Trial. 2020; ClinicalTrials.gov, ID: NCT04264533

[16] Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. Nutrients 2020; 12: 2098. doi: 10.3390/nu12072098

[17] Zhang J, Taylor EW, Bennett K et al. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. Am J Clin Nutr 2020; 111 (6): 1297–1299

[18] Classen HG, Gröber U, Kisters K. Zink – the underestimated element. Med Monatsschr Pharm 2020; 43: 149–158

[19] Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. Int J Infect Dis 2020; 100: 343–349

[20] Vogel M, Tallo-Parra M, Herrera-Fernandez V et al. Low zinc levels at clinical admission associates with poor outcomes in COVID-19. medRxiv preprint 2020; doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.07.20208645

[21] Gröber U, Holick MF. Corona, Influenza & Co. 2. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020