



Hochschule für Angewandte
Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Studiengang Ökotrophologie

**Welche ernährungsbezogenen Faktoren beeinflussen das Risiko eines schweren
Covid-19-Krankheitsverlaufes von Personen ohne Vorerkrankungen?**

Eine systematische Literaturrecherche

Bachelorarbeit

Zur Erlangung des akademischen Grades

Bachelor of Science

vorgelegt von:

Lisa Eppelmann

vorgelegt am:

21. Dezember 2020

1. Gutachterin: Prof. Dr. Anja Carlsohn (HAW Hamburg)
2. Gutachterin: Prof. Dr. Sibylle Adam (HAW Hamburg)

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	III
Zusammenfassung.....	1
Abstract	2
1. Theoretischer Hintergrund	3
2. Methode.....	7
3. Ergebnisse	11
3.1. Darstellung der einzelnen Studien.....	12
3.2. Gegenüberstellung der Studienergebnisse nach Nährstoffen	17
3.2.1. Vitamin D.....	18
3.2.2. Selen.....	19
3.2.3. Eisen.....	20
4. Diskussion	22
4.1. Diskussion der Methode.....	22
4.2. Diskussion der Ergebnisse	22
5. Fazit.....	26
Literaturverzeichnis.....	27
Anhang	33
Eidesstattliche Erklärung.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Keyword-Suche bei PubMed (Quelle: Eigene Darstellung)	8
Tabelle 2: Übersicht der Studien (Quelle: Eigene Darstellung)	11
Tabelle 3: Gegenüberstellung der Studienergebnisse bezüglich des Covid-19-Krankheitsverlaufes bei Patienten*Innen mit einem Vitamin-D-Defizit (Quelle: Eigene Darstellung)	18
Tabelle 4: Gegenüberstellung der Studienergebnisse bezüglich des Covid-19-Krankheitsverlaufes bei Patienten*Innen mit einem Selenmangel (Quelle: Eigene Darstellung)	20
Tabelle 5: Gegenüberstellung der Studienergebnisse bezüglich des Covid-19-Krankheitsverlaufes in Abhängigkeit des Ferritinspiegels (Quelle: Eigene Darstellung)	21

Zusammenfassung

Einleitung: Bisherige Forschungsergebnisse über Pneumonien, HIV, Influenza, Malaria und Hepatitis C weisen darauf hin, dass ernährungsbezogene Faktoren den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Die aktuelle Forschung überträgt diese Ergebnisse auf den Verlauf einer Sars-Cov-2-Infektion. Unklar ist, ob die Ernährung auch Einfluss auf den Covid-19-Verlauf hat. Deshalb ist das Ziel dieser Arbeit, die ernährungsbezogenen Faktoren, die das Risiko eines schweren Covid-19-Krankheitsverlaufes von Personen ohne Vorerkrankungen beeinflussen zu identifizieren, eine Übersicht und Handlungsempfehlungen für weitere Forschungen zu geben.

Methode: Durch eine systematische Literaturrecherche auf PubMed wurde nach Beobachtungsstudien und Meta-Analysen gesucht. Die gefundenen Publikationen wurden mit Hilfe eines PICOR-Schemas analysiert.

Ergebnisse: Hypo- und Hyperferritinämie, sowie Vitamin D- und Selenmangel sind mit einem schweren bzw. tödlichen Covid-19-Verlauf assoziiert. Die Kombination der Nährstoffe Vitamin D, B12 und Magnesium geben Hinweise auf eine präventive Wirkung bei Personen >50 Jahre für einen schweren Verlauf.

Diskussion: Aufgrund der Multikausalität einer Covid-19-Erkrankung und Schwächen in den Studiendesigns müssen die Ergebnisse kritisch hinterfragt werden. Zudem nutzten die Autoren der Studien keine einheitliche Definition eines Vitamin D- und Selenmangels.

Fazit: Ein Vitamin D-, Ferritin und Selenmangel sind mögliche ernährungsbezogene Risikofaktoren. Für eine Kombination der Nährstoffe Vitamin D, B12 und Magnesium ist die Evidenz unzureichend. Ein erhöhter Serum Ferritinspiegel ist wahrscheinlich ein Risikofaktor für einen schweren Covid-19-Verlauf. Es sind weitere qualitativ hochwertige Kohortenstudien und RCTs notwendig.

Abstract

Introduction: Previous research findings on pneumonia, HIV, influenza, malaria, and hepatitis C indicate that nutritional factors positively influence disease causes. The current research applies these findings to the course of Sars CoV-2 infection. It is unclear whether nutrition also influences covid-19 progression. Therefore, the aim of this work is to identify the nutrition-related factors that influence the severity of Covid-19 in individuals without comorbidities, to provide an overview and recommendations for further research.

Methods: A systematic literature search on PubMed was used to search for observational studies and meta-analyses. The publications found were analyzed using a PICOR scheme.

Results: Hypo- and hyperferritinaemia as well as vitamin D and selenium deficiency associated with severe or fatal Covid-19 course. The combination of the nutrients vitamin D, B12 and magnesium gives evidence of a preventive effect before a severe course for people >50 years.

Discussion: Due to the multi-causality of covid-19 and weaknesses in the study designs, the results must be critically reviewed. Furthermore, the authors of the studies did not use uniform definition of a vitamin D and selenium deficiency.

Conclusion: Vitamin D and selenium deficiency are possible nutrition-related risk factors. Evidence is insufficient for a combination of the nutrients vitamin D, B12 and magnesium. An elevated serum ferritin level is probably a risk factor for a severe covid-19 course. Further high-quality cohort studies and RCTs are necessary.

1. Theoretischer Hintergrund

Ende 2019 brach auf einem Wildtiermarkt in Wuhan (China) das neuartige Coronavirus Severe acute respiratory syndrome type 2 (Sars-CoV-2) aus, welches Auslöser der Corona Virus Disease 2019 (Covid-19) ist (Robert Koch Institut, 2020a). Seit dem verbreitet sich das Virus auf der ganzen Welt, weshalb die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im März 2020 eine Pandemie ausrief (WHO Weltgesundheitsorganisation, 2020). Sars-CoV-2 ist ein neues Beta-Coronavirus, das überwiegend unter Säugetieren und Vögeln vorkommt (RKI Robert Koch-Institut, 2020b). Zu den weiteren Coronaviren gehört das Virus Sars-CoV-1, das 2003 in Südchina von Zibetkatzen übertragen worden ist und das MERS-Virus, das 2012 auf der Arabischen Halbinsel von Dromedaren ausging (Walls et al., 2020).

Der Sars-CoV-2-Erreger ist ein umhüllter RNA-Virus und verfügt über ein einzelsträngiges RNA-Genom. Der Erreger besteht aus vier Strukturproteinen, darunter dem Spike Protein (S-Protein). Mit Hilfe dessen tritt das Virus in die Wirtszelle ein, indem es sich an die ACE2-Rezeptoren (Angiotensin-konvertierendes Enzym-2) bindet, die sich in hoher Anzahl im Atemwegstrakt, Darm, in Gefäßzellen, in der Niere und im Herzmuskel befinden. Vorrangig werden Alveolarepithelzellen in der Lunge infiziert (Walls et al., 2020).

Die Symptome einer Covid-19-Erkrankung sind vielfältig und unspezifisch. Das Robert Koch-Institut (RKI) bewertet die Krankheitsschwere zunächst vorläufig wie folgt. Ein milder Verlauf ist durch Husten und Fieber charakterisiert. Ein moderater Verlauf durch eine Pneumonie ohne Hospitalisierung. Bei einem schweren Verlauf wird von Covid-19-Fällen gesprochen, die stationär aufgenommen wurden. Ein kritischer Verlauf bezeichnet die Fälle mit einer intensivmedizinischen Behandlung und die Patienten*Innen, die an dem Virus versterben (RKI Robert Koch-Institut, 2020c). Darüber hinaus sind u.a. der Verlust des Geruchs- und/ oder Geschmackssinns, Appetitlosigkeit, Schluckstörungen und Atemnot als Symptome bekannt (RKI Robert Koch-Institut, 2020b). Betroffene berichten von Symptomen auch noch Monate nach der Infektion (Carfi et al., 2020). Jedoch lassen sich bezüglich der Langzeitauswirkung und Folgeschädigungen einer Covid-19-Erkrankung aufgrund der Neuartigkeit des Virus noch keine zuverlässigen Aussagen treffen (RKI Robert Koch-Institut, 2020b).

In Deutschland entwickeln 18% der Infizierten einen schweren Krankheitsverlauf, bei dem diverse Komplikationen auftreten können (Schilling et al., 2020). Zu den typischen Komplikationen zählen pulmonale Erkrankungen. Meist entwickelt sich in der zweiten Krankheitswoche eine Pneumonie, die in ein auf der Intensivstation beatmungspflichtiges Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) übergeht, im weiteren Verlauf zu einem Multiorganversagen führen kann und mit einer hohen Mortalität einhergeht (RKI Robert Koch-Institut, 2020b).

Da ACE2-Rezeptoren nicht nur in der Lunge vorhanden sind, kann Covid-19 sich auch in anderen Organen manifestieren und neurologische, gastrointestinale, Herz-Kreislauf- und dermatologische Komplikationen hervorrufen (Walls et al., 2020).

Bis Ende 2020 infizierten sich weltweit mehr als 75.790.260 Menschen mit dem Virus und 1.677.594 starben (Stand: 19. Dezember 2020) (Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, 2020). Aktuell wird nach einem Impfstoff gesucht, der Ende 2020 in Deutschland erwartet wird (Deutscher Ärzteverlag, 2020). Da es einige Zeit dauern wird, bis die gesamte Bevölkerung geimpft ist und eine Herdenimmunität besteht, wird das Virus die gesamte Weltbevölkerung noch mehrere Jahre beschäftigen (Danek, 2020).

Insbesondere schwere Krankheitsverläufe stellen ein Problem für das Gesundheitssystem dar, da sie aufgrund der intensivmedizinischen Behandlung die Kapazitäten des Gesundheitssystem auszuschoöpfen drohen (RKI Robert Koch-Institut, 2020d). Um das zu verhindern, werden seit Beginn der Pandemie politische Maßnahmen getroffen, die das öffentliche Leben der Bevölkerung erheblich einschränken. Dazu zählen u.a. Kontakt- und Reisebeschränkungen, das Tragen einer Mund-Nase-Bedeckung, die zeitweise Schließung der Bildungs-, Kultur- und Freizeiteinrichtungen sowie der Gastronomie (Bundesgesundheitsministerium, 2020). Gerade vor diesem Hintergrund ist es hilfreich Faktoren zu identifizieren, um einen schweren Krankheitsverlauf zu verhindern und Risikogruppen zu schützen, um das Gesundheitssystem zu entlasten.

Schwere Verläufe können willkürlich auftreten. Allerdings gibt es einige Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit eines schweren Verlaufes erhöhen. Zur Risikogruppe für schwere Covid-19-Krankheitsverläufe gehören bisher ältere Personen, Männer, Raucher*Innen, Personen mit geschwächtem Immunsystem und mit bestimmten Vorerkrankungen. Es zählen neben den Erkrankungen der oberen Atemwege oder des Immunsystems vor allem ernährungsmitbedingte nicht-übertragbare Erkrankungen (engl.: Non-Communicable-Disease [NCD]), wie Diabetes Mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen zu den risikobehafteten Vorerkrankungen (RKI Robert Koch-Institut, 2020b).

In der aktuellen Forschung werden zudem ernährungsbezogene Risikofaktoren diskutiert, die ebenfalls einen schweren Krankheitsverlauf beeinflussen könnten. Darunter fallen Adipositas, der Ernährungsstatus immunrelevanter Mikronährstoffe und das Ernährungsmuster bzw. -verhalten. Der bisherige Schwerpunkt der Forschung ernährungsbezogener Risikofaktoren liegt auf der Auswirkung von Adipositas und NCDs auf den Covid-19-Krankheitsverlauf.

Adipositas wird als Risikofaktor diskutiert, da das Fettgewebe ein mögliches Reservoir für ACE2-Rezeptoren darstellt und die Synthese dieser unterstützt. Zudem geht Adipositas mit einer herabgesetzten Lungenfunktion und mit einem erhöhtem Risiko für NCDs einher (Ritter et al., 2020). Es gibt bereits eine Vielzahl an Meta-Analysen von Beobachtungsstudien, die Adipositas als Risikofaktor

für schwere Verläufe bestätigen (Földi et al., 2020; Hussain et al., 2020; Popkin et al., 2020). Ein Problem stellt allerdings die Kausalität von Adipositas und Covid-19 dar. Es ist fraglich, ob Adipositas ein Auslöser für Risikorerkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes Mellitus ist oder ob es ein direkter Auslöser für einen schweren Krankheitsverlauf ist (Freuer et al., 2020). Da das RKI adipöse Menschen mittlerweile zur Risikogruppe zählt und Adipositas somit schon als ernährungsbezogener Risikofaktor identifiziert worden ist, wird dieser Aspekt im Verlauf dieser Arbeit nicht weiter thematisiert (RKI Robert Koch-Institut, 2020a).

Der Verband der Diätassistenten (VDD) verfasste einen Praxisleitfaden für die Ernährungstherapie während der Covid-19-Pandemie. Darin konzentriert sich der Verband insbesondere auf die Ernährungsmuster und das Ernährungsverhalten und empfiehlt eine:

„Bedarfsgerechte, abwechslungsreiche Ernährung auch unter ggf. erschwerten Einkaufsbedingungen durch die Kontakteinschränkung und unter ggf. verändertem Lebens- bzw. Arbeitsrhythmus.“ (VDD Verband der Diätassistenten, 2020, S. 5).

Dabei verweist der VDD für die Umsetzung der Empfehlung auf die 10-Regeln der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE).

Einige wenige Übersichtsarbeiten und Studien mit schwacher Evidenz wurden über den Einfluss von Ernährungsmustern und des Ernährungsverhaltens auf den Covid-19-Krankheitsverlauf publiziert. Dabei spielt vor allem die westliche Ernährungsweise (engl.: Western Diet) eine Rolle, die sich durch eine hohe Zufuhr von gesättigten Fettsäuren und Zucker charakterisiert und folglich mit einem erhöhten Risiko für Diabetes Mellitus und Adipositas einhergeht. Zudem beeinträchtigt ein hoher Konsum gesättigter Fettsäuren die korrekte Funktion des Immunsystems (Butler & Barrientos, 2020). Eine mediterrane Ernährungsweise sowie pflanzenbasierte Kost wird zudem als präventiver Faktor vor einem schweren Covid-19-Krankheitsverlauf diskutiert, da diese als entzündungshemmend gelten und präventiv vor NCDs wirken (Y.-F. Zhou et al., 2019). Auch bei diesem Aspekt stellt die direkte Kausalität zwischen dem Ernährungsmuster und dem Krankheitsverlauf ein Problem dar.

Dazu stellen ökologische Studien die Hypothese auf, dass der Konsum von Obst und Gemüse, sowie fermentierten Produkten mit einer niedrigeren Mortalität in Folge einer Sars-CoV-2 Infektion zusammenhängt (Bousquet et al., 2020; S. Fonseca et al., 2020; S. C. Fonseca et al., 2020). Da es sich hierbei um deskriptive Studiendesigns und vorveröffentlichte Publikationen handelt, ist deren Aussagekraft gering.

Um sich vor eine Infektion mit Sars-CoV-2 zu schützen ist es u.a. ratsam, sein Immunsystem zu stärken, da es den Menschen vor externen Einflüssen wie Bakterien, Parasiten oder Viren, wie dem Sars-CoV-2 schützt (Hauner, 2020). Das Immunsystem vermeidet, dass der Erreger sich in den

Zellen des Körpers ausbreitet, sein Erbgut verteilt und sich somit eine Infektion manifestiert (Brandes et al., 2019, S.312). Für eine geregelte Funktion des Immunsystems spielen u.a. neben Vorerkrankungen, der alltäglichen Bewegung und Stress auch die Ernährung eine Rolle.

„Eine adäquate Versorgung mit verschiedenen essenziellen Nährstoffen und Lebensmittelinhaltsstoffen wie sekundären Pflanzenstoffen ist (..) für die Funktionalität des Immunsystems unerlässlich.“ (Baumann et al., 2013, S. M706).

Laut der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (engl.: European Food Safety Authority [EFSA]) sind die sechs Vitamine A, B6, B12, C, D und Folsäure, sowie die vier Mineralstoffe Zink, Eisen, Selen und Kupfer für die Funktionalität des Immunsystems relevant (EFSA European Food Safety Authority, 2016).

Biesalski et al. (2020) beschreibt für Vitamin A, D, C, Zink, Selen und Kupfer eine bedeutsame Wirkung für das Immunsystem.

Demnach könnte ein adäquater Vitamin- und Mineralstoffstatus ein weiterer Einflussfaktor für die Schwere des Covid-19-Krankheitsverlaufes sein. Junaid et al. (2020) bringt Zink, Eisen, Selen und die Vitamine A bis E mit Covid-19 in Verbindung. Bisher wurde die präventive Wirkung immunrelevanter Nährstoffe vor allem mit Publikationen belegt, die sich mit dem Einfluss von Nährstoffen auf den Krankheitsverlauf bei anderen virusinduzierten Erkrankungen, wie Influenza, Malaria, Humanes Immunschwächevirus (HIV), Hepatitis C und respiratorischen Erkrankungen, wie Pneumonien beschäftigen (Budhwar et al., 2020; Galmés et al., 2020; Jovic et al., 2020; Short et al., 2018).

Für die präventive Wirkung von Vitamin D gibt es bereits einige Argumente. In dem Leitfaden des VDD wird empfohlen, insbesondere unter Quarantänebedingungen auf eine „adäquate Vitamin D-Versorgung“ zu achten (VDD Verband der Diätassistenten, 2020). Studien ergeben, dass ein niedriger Vitamin-D-Level im Blut mit Erkrankungen der oberen Atemwege assoziiert ist und eine Supplementation vor solchen Erkrankungen schützen kann (Martineau et al., 2017). Eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien ergab, dass es einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-D-Level und einem erhöhten Risiko für Pneumonien gibt (Y.-F. Zhou et al., 2019).

Bisherige Forschungsergebnisse über den Verlauf anderer Virusinduzierter Infektionen ergeben, dass ernährungsbezogene Faktoren den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Aktuelle Forschungen übertragen diese Ergebnisse auch auf den Verlauf einer Sars-CoV-2-Infektion.

Unklar ist jedoch, ob die Ernährung einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf von Covid-19 hat oder lediglich auf die risikobehafteten Vorerkrankungen bzw. auf andere virusinduzierte Erkrankungen der oberen Atemwege.

Deshalb ist es das Ziel der Arbeit, die ernährungsbezogenen Faktoren, die das Risiko eines schweren Covid-19-Krankheitsverlaufes von Personen ohne Vorerkrankungen beeinflussen, zu identifizieren und eine Übersicht und Handlungsempfehlungen für weitere Forschungen zu geben.

2. Methode

Zur Erforschung der ernährungsbezogenen Risikofaktoren auf den Verlauf einer Covid-19-Erkrankung wurde eine systematische Literaturrecherche auf PubMed durchgeführt, die durch eine zusätzliche Handrecherche ergänzt wurde. Die Suche wurde in dem Zeitraum zwischen dem 04. September und dem 14. Oktober 2020 vorgenommen.

PubMed ist eine Literaturdatenbank, die auf die Datenbank „MEDLINE“ zurückgreift und über Publikationen aus biomedizinischer Fachliteratur, naturwissenschaftlichen Fachzeitschriften und Online Büchern verfügt. Da diese Arbeit sich mit einer naturwissenschaftlichen Fragestellung auseinandersetzt, sind diese beiden Datenbanken gut geeignet (PubMed, 2020).

Um einen Überblick über potenzielle ernährungsbezogene Einflussfaktoren auf den Covid-19-Krankheitsverlauf und deren bereits vorhandenen Studien zu erlangen, wurde zunächst eine generelle Recherche auf PubMed und auf den Internetseiten, der an der Pandemie beteiligten Institutionen, durchgeführt. Darauf schloss sich eine systematische Recherche an, die im Folgenden beschrieben wird.

Für die systematische Recherche erfolgte eine Orientierung an der Sprache der zu durchsuchenden Fachdatenbank. PubMed ist eine amerikanische Suchmaschine, weshalb die Keyword-Suche in Englisch durchgeführt wurde.

Um die Trefferzahl zu minimieren und die höchste Qualität der Studien zu erlangen, wurden Anforderungen an das Studiendesign gestellt. Aufgrund des kurzen Zeitraumes, in der das Virus bekannt ist, sind noch keine randomisierten kontrollierten Interventionsstudien (engl.: Randomized Controlled Trial [RCT]) zu erwarten. Deshalb wurden in die Analyse Meta-Analysen und Beobachtungsstudien eingeschlossen, da diese eine Stufe unter dem Evidenzlevel der RCTs liegen. Zu den Beobachtungsstudien zählen retrospektive und prospektive Kohortenstudie sowie Fall-Kontroll-Studien (Kroke & Brönstrup, o.J.).

Um die Aktualität der Studien zu gewährleisten und keine Ergebnisse von den weiteren Coronaviren zu erlangen, wurde bei PubMed die Suche auf das Jahr 2020 beschränkt.

Für die Recherche wurden anhand der Forschungsfrage Suchbegriffe (engl.: Keywords) erstellt, die für die Suche in der Datenbank dienen. Tabelle eins zeigt die Keywords und Treffer für die Suche in PubMed.

Die festgelegten Suchbegriffe werden mit Hilfe von booleschen Operatoren verknüpft und zu einem Suchstring verbunden. Die schrittweise Entwicklung des Suchstrings ist in Tabelle eins abgebildet.

Tabelle 1: Keyword-Suche bei PubMed (Quelle: Eigene Darstellung)

#	KEYWORDS	TREFFER
1	Nutrition	14.114
2	Minerals	6.684
3	Vitamins	4.591
4	Vitamin D	1.305
5	Selen*	803
6	Iron	3.472
7	Ferritin	475
8	Serum iron	274
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	26.711
10	Covid-19	20.588
11	Sars-CoV-2	17.042
12	#10 OR #11	20.588
13	Risk	62.255
14	Mortality	26.602
15	Severe*	32.857
16	Prognosis	36.513
17	Risk Factor	28.943
18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	136.093
19	Diabetes	13.717
20	(#9) AND (#12) NOT #24	631
21	(#9) AND (#12) AND (#18) NOT #24	583
	Total #20 + #21	1.224

Es wurden zwei Suchstrings entwickelt. Für String Nummer eins wurden die Keywords „Nutrition, Minerals, Vitamins, Vitamin D, Selen*, Iron, Ferritin, Serum Iron“ mit dem booleschen Operator „OR“ verbunden und in Klammern gesetzt. Daran wurde mit dem Operator „AND“ die Kombination der Keywords „Covid-19 OR Sars-CoV-2“ in Klammern gehängt. Da auffiel, dass viele Studien an Probanden mit der Vorerkrankung Diabetes Mellitus durchgeführt wurden, wurde „NOT Diabetes“ an den String hinzugefügt. Der erste Suchstring ist in Tabelle eins unter Zeile 20 zu finden.

Da der Einfluss der Faktoren auf den Erkrankungsverlauf für die Forschungsfrage relevant ist, wurde ein zweiter Suchstring erstellt. Dafür wurden die Keywords „Risk, Mortality, Severe*, Prognosis und Risk Factor“ mit „OR“ verbunden und an den bereits vorhandenen Suchstring mit „AND“ drangehängt. Der zweite String ist in Tabelle eins in der Zeile 21 abgebildet.

Ergänzend zu den booleschen Operatoren wurden Trunkierungen verwendet, damit Variationen des Suchbegriffs gefunden werden konnten.

Für die Suche bei PubMed wurde als Suchfeld die Einstellung „All Fields“ verwendet und folgende Filter gesetzt:

- Journal Article
- Meta-Analysis

- Observational Study
- English/ German
- Medline
- Nursing Journals
- 01.01.2020 – 14.10.2020

Um die Suchergebnisse einzugrenzen wurden aufgrund folgender fünf Limitationen nicht relevante Studien identifiziert und ausgeschlossen:

Limitation 1: Keine Beobachtungsstudie oder Meta-Analyse

Limitation 2: Studienteilnehmer*Innen hatten eine Vorerkrankung

Limitation 3: Keine Ergebnisse bzgl. des Erkrankungsverlaufes von Covid-19

Limitation 4: Studie bereits in einer, in die Analyse eingeschlossenen Meta-Analyse verwendet

Limitation 5: Entspricht nicht dem Thema der vorliegenden Forschungsfrage

Die Vorgehensweise der Literaturrecherche ist an das PRISMA-Statement angelehnt und in Abbildung zwei dargestellt (Ziegler et al., 2011). Mit den beiden Suchstrings aus Tabelle eins, wurden insgesamt 1224 Treffer erzielt. Nach der Entfernung von Duplikaten blieben 614 Treffer übrig. Diese wurden hinsichtlich Titel, Abstract und Volltext selektiert und durch die Anwendung der Limitationen systematisch reduziert.

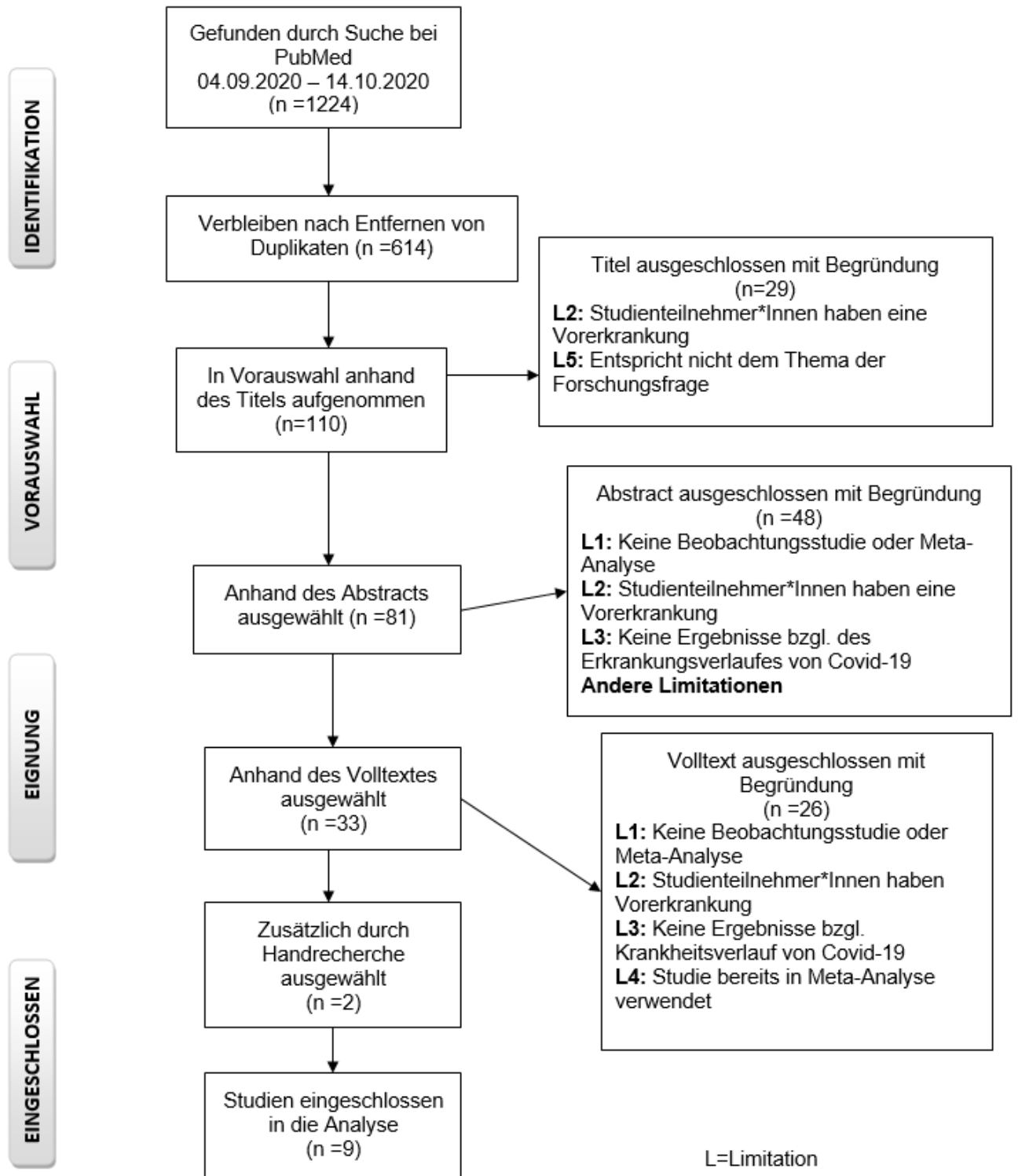
Trotz der großen Anzahl an gefundenen Treffern konnte schnell eine Vorauswahl von 110 Studien anhand der Titel getroffen werden. Davon wurden 29 Studien ausgeschlossen, da diese nicht zum Thema der Forschungsfrage passten. Die ausgenommenen Studien untersuchten beispielsweise die Möglichkeiten die Ernährung von Covid-19-Erkrankten auf der Intensivstation zu optimieren, die Ernährung während der Regeneration nach einer Erkrankung mit Sars-CoV-2 oder die Verringerung des Infektionsrisikos.

Mit Hilfe des Abstracts und den Volltexten konnten weitere 48 bzw. 26 Studien ausgeschlossen werden. Bei den ausgegliederten Publikationen handelt es sich um Korrelationsstudien, Reviews, um Studien, die bereits in einer eingeschlossenen Meta-Analyse mit einbezogen wurden, oder deren Ergebnisse nicht relevant für den Verlauf einer Covid-19-Erkrankung sind. Des Weiteren fallen einige Studien unter andere Limitationen, da sie Interessenkonflikte aufweisen oder die Publikation nach der Vorauswahl anhand des Titels von den Autoren gelöscht wurde.

Ergänzend zu der systematischen Literaturrecherche, wurde eine Handrecherche durchgeführt. Es wurde eine umgekehrte Literatursuche vorgenommen und das Literaturverzeichnis der bereits gefundenen und relevanten Studien nach weiteren geeigneten Publikationen durchsucht. Dabei wurden zwei Studien, die den Einschlusskriterien entsprechen, gefunden.

Somit fließen insgesamt neun Studien in die Analyse ein und werden mit Hilfe eines PICOR-Schemas (Problem, Intervention, Control, Outcome, Result) ausgewertet.

Abbildung 1: Search-Flow-Chart zur Vorgehensweise während der Literaturrecherche in Anlehnung des PRISMA-Statements (modifiziert nach: Ziegler et al. (2011))



3. Ergebnisse

Für die Identifikation der ernährungsbezogenen Faktoren eines schweren Covid-19-Krankheitsverlaufes bei Personen ohne Vorerkrankungen wurden mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche neun Publikationen gefunden und mit Hilfe einer PICOR-Tabelle ausgewertet (siehe Anhang). Es konnten Studien (Anzahl) gefunden werden, die die Auswirkung von Vitamin D (3), Selen (1), Eisen (4) und der Kombination von Vitamin D, B12 und Magnesium (1) auf den Covid-19-Verlauf untersuchten. Eine Übersicht der gefundenen Studien, ist in Tabelle zwei zu sehen.

Tabelle 2: Übersicht der Studien (Quelle: Eigene Darstellung)

NR.	AUTOR	TITEL	STUDIENDESIGN
VITAMIN D			
#1	*Raharusuna et al.	Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study	Kohortenstudie
#2	Radjukovic et al.	Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients	Kohortenstudie
SELEN			
#3	Moghaddam et al.	Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19	Kohortenstudie
EISEN			
#4	Dahan et al.	Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation	Kohortenstudie
#5	Huang et al.	C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis	Meta-Analyse
#6	Zhou et al.	Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19	Kohortenstudie
#7	Zhao et al.	Serum Iron Level as a Potential Predictor of Coronavirus Disease 2019 Severity and Mortality: A Retrospective Study	Kohortenstudie
KOMBINATION			
#8	Im et al.	Nutritional status of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)	Kohortenstudie
#9	*Wen Tan et al.	A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 on progression to severe outcome in older COVID-19 patients	Kohortenstudie

*Handrecherche

Zunächst erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse. Daraufhin folgt eine Gegenüberstellung der Studien, die die Auswirkung des gleichen Nährstoffes auf den Covid-19-Krankheitsverlauf untersuchten. Dies dient für einen leichteren Vergleich der Studien untereinander und einer besseren Identifikation von Schwachstellen der Studiendesigns.

3.1. Darstellung der einzelnen Studien

1. **Raharusuna et al. (2020): Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study**

Das Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie ist es den Einfluss von Vitamin D und anderen Faktoren, wie Alter, Geschlecht und Komorbidität auf die Mortalität von Covid-19-Patienten*Innen in Indonesien zu identifizieren. Die Daten wurden zwischen März und April 2020 aus den elektronischen Akten eines indonesischen Krankenhauses gesammelt und mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS ausgewertet. Insgesamt wurden 790 bestätigte Covid-19-Fälle in die Studie eingeschlossen. Die Kohorte bestand aus einem ungefähr gleichen Anteil an Männern (48,7%) und Frauen (51,3%). Das durchschnittliche Alter der Männer betrug 54,5 Jahre. Das Alter der Frauen wurde nicht angegeben. 49,1% der Kohorte gaben an, eine Vorerkrankung zu haben. 27,3% hatten einen mangelhaften (Vitamin D 20-30ng/ml) und 23% einen unzureichenden Vitamin D-Status (Vitamin D < 20ng/ml).

Die statistische Analyse ergab, dass 66,6% der Männer, 66,6% der Personen, die älter als 55 Jahre alt waren, starben. Zudem starben 87,8% mit unzureichendem und 98,9% mit mangelhaftem Vitamin D-Spiegel. Nach der Bereinigung der Störfaktoren Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen wurde ein unzureichender (OR=7,63; $p<0.001$) und mangelhafter (OR=10,12; $p<0,001$) Vitamin D-Spiegel mit einer höheren Mortalität, im Vergleich zu einem normalen Vitamin D-Spiegel assoziiert.

2. **Radujkovic et al. (2020): Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients**

Das Ziel dieser Kohortenstudie war es, den Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Level und der Schwere einer Covid-19-Erkrankung zu untersuchen. Dafür wurden 185 Covid-19-Fälle, die sich in der Heidelberger Uniklinik zwischen März und Juni 2020 vorstellten, in die Studie eingeschlossen. Der Vitamin D-Status wurde retrospektiv ermittelt. Ein unzureichender Vitamin D-Level lag bei 25(OH)D Level <12ng/ml vor. Ein mangelhafter Vitamin D-Level lag bei 25(OH)D Level <20ng/ml vor. Die Kohorte wurde aufgeteilt in eine stationär behandelte ($N_1=93$) und eine ambulante Gruppe ($N_2=92$). Ein schwerer Krankheitsverlauf charakterisierten Radujkovic et al. (2020) durch die Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung (engl.: Invasive Mechanical Ventilation [IMV]) und/ oder dem Tod (engl.: Death [D]). Die Gruppe N_1 der stationär aufgenommen Fälle bestand gegenüber der Gruppe N_2 überwiegend aus Männern (59%). Sie wiesen im Median ein höheres Alter auf (63 vs. 56) und mehr Patienten*Innen dieser Gruppe hatten eine Vorerkrankung (56% vs. 25%). 22% der Kohorte hatten einen unzureichenden und 64% einen mangelhaften Vitamin D-Spiegel. Zudem war der Median des Vitamin D-Levels der Gruppe N_1 signifikant geringer als in der Gruppe N_2 (14,6 ng/ml vs. 18,6ng/ml, $P<0,001$). Insgesamt benötigten 23 Fälle eine IMV und es gab 16 Todesfälle, wobei alle IMV-Behandelten und verstorbenen Fälle der Gruppe N_1 zugehörig waren. Ein unzureichender Vitamin D-Level ist mit höherer Inzidenz für IMV/D und Mortalität gegenüber

einem mangelhaften oder normalen Level verbunden. Bereinigt um Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen ist ein unzureichender Vitamin D-Status mit einem höheren Risiko für IMV/D und Mortalität assoziiert (HR 6,12 & 14,73, $p < 0,001$).

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass ein unzureichender Vitamin D-Status mit einem schweren Covid-19-Krankheitsverlauf assoziiert ist. Patienten*Innen mit einem Vitamin D-Mangel mussten häufiger stationär behandelt werden, benötigten häufiger eine IMV und gingen mit einem höheren Risiko für einen tödlichen Verlauf einher.

3. Moghaddam et al. (2020): Selenium Deficiency is Associated with Mortality Risk from Covid-19

Das Ziel dieser Querschnittsstudie war es, den Einfluss von Selen (Se) auf die Mortalität und den Krankheitsverlauf von Covid-19 zu untersuchen. Dafür wurden 166 Serumproben von Covid-19-Fällen, die sich im Klinikum Aschaffenburg-Alzenau vorstellten, entnommen. 33 Proben (N_1) wurden in die Studie eingeschlossen. Der Altersmedian der Kohorte N_1 betrug 77 Jahre und die Mehrzahl der Fälle wiesen eine Vorerkrankung auf. Es litten 76% unter Bluthochdruck und 52% unter kardiovaskulären Erkrankungen. Der Se-Status wurde mit Hilfe der Biomarker Serum-Se und Selenprotein (SELENOP) ermittelt. Das Serum-Se wurde anhand X-ray fluorescence (TXRF) bestimmt. SELENOP wurde mit Hilfe des Selenotests ELISA ermittelt. Verglichen wurde die Kohorte mit 1915 (N_2) gesunden Personen aus der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). Anhand N_2 wurden Referenzwerte für einen normalen Se-Staus zwischen dem 2,5. und dem 97. Perzentil ermittelt. Dies entspricht einem Serum-Se-Gehalt von 45,7-131,6 $\mu\text{g/L}$ und einem SELENOP-Gehalt von 2,56-6,63 mg/L .

Moghaddam et al. (2020) stellten fest, dass bei N_1 im Vergleich zu N_2 ein ausgeprägtes Defizit in den Gesamtkonzentrationen von Serum Se (Mittelwert \pm SD, $50,8 \pm 15,7$ vs. $84,4 \pm 23,4$ $\mu\text{g/L}$) und SELENOP ($3,0 \pm 1,4$ vs. $4,3 \pm 1,0$ mg/L) vorliegt. 44,4% aus N_1 hatten einen mangelhaften Se-Status bzw. 39,2% einen SELENOP-Mangel.

Des Weiteren gab es einen signifikanten Unterschied des Se- und SELENOP-Status der Verstorbenen und Überlebenden (Se; $53,3 \pm 16,2$ vs. $40,8 \pm 8,1$ $\mu\text{g/L}$, SELENOP; $3,3 \pm 1,3$ vs. $2,1 \pm 0,9$ mg/L). 64,7% und 70,6% der Verstorbenen wiesen einen Se- und SELENOP-Mangel auf, wohingegen bei 39,3% und 32,6% der Überlebenden ein Se- und SELENOP-Mangel festgestellt wurde. Eine Untersuchung der statistischen Signifikanz unter Beachtung der Störfaktoren wurde nicht vorgenommen.

Die Autoren kommen zu dem Fazit, dass zwischen Selen und der Mortalität sowie dem Krankheitsverlauf von Covid-19 ein Zusammenhang besteht, aber aufgrund des Studiendesigns auf keine Kausalität geschlossen werden kann. Dennoch bestärken die Ergebnisse eine relevante Rolle des Selens für den Krankheitsverlauf von Covid-19.

4. Dahan et al. (2020): Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation

Die retrospektive Kohortenstudie von Dahan et al. (2020) untersucht Ferritin als einen Marker für den Schweregrad einer Sars-CoV-2-Infektion. Dafür wurden die Labordaten von 39 hospitalisierten Covid-19-Fällen aus zwei Krankenhäusern in Israel zwischen Februar und März 2020 ausgewertet. Das durchschnittliche Alter der überwiegend männlichen Kohorte (59%) lag bei $52,46 \pm 2,76$ Jahren. 43,6% der untersuchten Fälle hatten keine chronischen Vorerkrankungen.

Die Kohorte wurde nach dem Schweregrad der Erkrankung in drei Gruppen aufgeteilt. 20 Personen gehörten der Gruppe mit einem milden Verlauf (N_1) an, die das Ausbleiben einer Pneumonie charakterisiert. Die Gruppe der mittelschweren Verläufe ($N_2=9$) wurde definiert durch Atemnot, einer Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$, einer Sauerstoffsättigung im Blut $\leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <300 und/oder einer Lungeninfiltrationen $>50\%$ zwischen 24-48h. Personen, die ein Atemversagen, septischen Schock oder Multiorganversagen erlitten, wurden der Gruppe mit schwerem Verlauf ($N_3=10$) zugeordnet.

Die gesamte Kohorte (N_{1-3}) hatte im Durchschnitt einen Ferritinspiegel von $1249,37\text{ng/ml}$ (SD $2176,34$). Personen mit einem schweren Krankheitsverlauf hatten einen signifikant höheren Ferritinspiegel ($2817,6\text{ ng/ml}$) als milde Covid-19-Fälle ($708,6\text{ ng/ml}$) ($P = 0,02$). Je höher der Ferritinspiegel der Erkrankten, desto schwerer die Covid-19-Krankheitsverläufe. N_1 hatte den niedrigsten Ferritinspiegel mit $327,27\text{ng/ml}$, gefolgt von N_2 mit 1555ng/ml und N_3 mit $2817,6\text{ ng/ml}$.

Laut Dahan et al. (2020) korreliert der Ferritinspiegel mit dem Schweregrad der Covid-19-Erkrankung, weshalb die Autoren zu dem Fazit kommen, dass alle Patienten*Innen auf eine Hyperferritinämie untersucht werden sollten.

5. Huang et al. (2020): C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis

Die Meta-Analyse retrospektiver Beobachtungsstudien von Huang et al. (2020) untersucht u.a. den Zusammenhang zwischen Serum Ferritin und dem Covid-19-Krankheitsverlauf. Mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche auf PubMed und EuropePMC wurden 5350 Patienten*Innen aus insgesamt 25 Studien in die Analyse eingeschlossen. Die quantitative Analyse erfolgte mit dem Review Manager.

In zehn Studien konnten Huang et al. einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Serum Ferritinspiegel und einem schweren Krankheitsverlauf feststellen (SMD $0,90$ ($0,64, 1,15$), $p < 0,0001$; I²: 76%). Zudem zeigte eine Subgruppenanalyse, dass der Ferritinspiegel bei Nichtüberlebenden [SMD $0,96$ ($0,78, 1,13$), $p < 0,00001$; I²: 0%, $p = 0,41$] und Patienten mit schwerem Covid-19-Verlauf [SMD $0,97$ ($0,43, 1,50$), $p < 0,004$; I²: 82%, $p = 0,001$] höher war. Bereinigt um die Störfaktoren

Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) hatte ein erhöhter Ferritinspiegel im Blut weiterhin einen signifikanten Effekt auf schwere Krankheitsverläufe ($p > 0,05$).

Somit konnten Huang et al. (2020) einen erhöhten Serum Ferritinspiegel mit einem schweren Covid-19-Krankheitsverlauf assoziieren.

6. C. Zhou et al. (2020): Increased Serum Levels of Hecpidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19

C. Zhou et al. (2020) haben den Zusammenhang von Serum Ferritin- und Hecpidinspiegel mit dem Schweregrad von Covid-19 untersucht. Insgesamt wurden 50 Covid-19-Fälle zwischen Februar und März 2020 in die Studie eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden nach der Schwere der Covid-19-Erkrankung aufgeteilt und in die Gruppen mit einem schwerem (N_1) und mit einem leichten Krankheitsverlauf (N_2) zugeordnet. Eine dritte Gruppe mit 50 gesunden Teilnehmern*Innen stellte die Kontrollgruppe dar. Die Verteilung Männer und Frauen innerhalb der Gruppen war ausgeglichen und das durchschnittliche Alter der Gruppe N_{1+2} betrug $45,9 \pm 19,8$ Jahre.

C. Zhou et al. (2020) stellten fest, dass N_1 einen höheren Serum Ferritin- und Hecpidinspiegel als N_2 und N_3 aufweist ($p < 0,001$) ($207,8 \pm 45,2$ vs. $135,6 \pm 20,7$ vs. $85,2 \pm 18,6$). Logistische Regressionsanalysen zeigten, dass die beiden Biomarker unabhängige Faktoren auf die Schwere einer Covid-19-Erkrankung sind (Ferritin: (OR=10,01 [95% CI, 43,362] $p=0,002$), Hecpidin: (OR=10,85 [95% CI 2,322, 50,688] $p=0,002$).

7. Zhao et al. (2020): Serum Iron Level as a Potential Predictor of Coronavirus Disease 2019 Severity and Mortality: A Retrospective Study

Zhao et al. (2020) untersuchten in ihrer retrospektiven Studie den Gehalt an Serum Eisen als potenziellen Risikofaktor für einen schweren bzw. tödlichen Covid-19-Krankheitsverlauf. Dafür untersuchten sie insgesamt 50 Covid-19-Patienten*Innen, die in ein Krankenhaus in Wuhan in China eingeliefert worden waren. Dort erhielten alle eine antivirale Therapie, sowie einige eine antibiotische (72%), immunmodulierende (88%) Therapie oder wurden mit Corticosteroiden (68%) behandelt.

Die Kohorte wurde nach der siebten Auflage des Diagnose- und Behandlungsplans der nationalen chinesischen Gesundheitskommission in drei Gruppen eingeteilt (National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine, 2020). Der ersten Gruppe ($N_1=19$) waren Fälle mit mildem Verlauf zugeordnet. Zu der zweiten Gruppe ($N_2=18$) zählten die Fälle mit schwerem Krankheitsverlauf und zur dritten Gruppe ($N_3=13$) mit kritischem Krankheitsverlauf. Die Kohorte bestand überwiegend aus Männern (60%), hatte einen Altersmedian von 55 Jahren, wobei die Gruppe N_3 ein signifikant höheres Alter aufwies (66 vs. 49, $P < 0,001$). Zudem waren in der Gruppe N_3 mehr Patienten*Innen mit Vorerkrankungen, wie Diabetes, Bluthochdruck und kardiovaskulären

Erkrankungen. Bei allen drei Gruppen erfolgte vor und nach der Behandlung eine Blutuntersuchung. Die Daten wurden mit Hilfe der Software SPSS statistisch ausgewertet.

Die Mehrheit der Kohorte (90%) hatte einen statistisch signifikant niedrigeren Serum Eisenspiegel ($<7,8$, $P=0,32$). Im Vergleich zur Gruppe N_1 hatte Gruppe N_2 einen signifikant niedrigeren Eisenspiegel (4,9 vs. 6,6). Nach der Behandlung wurde ein höherer Serum Eisenwert (>10 , $P=0,198$) bei allen drei Gruppen ermittelt. Es gab keinen signifikanten Unterschied des Serum Eisens vor der Behandlung zwischen Überlebenden und Verstorbenen (6,2 vs. 4,1, $P=0,118$). Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Eisenwertes konnte nach der Behandlung zwischen Verstorbenen und Überlebenden (19,1 vs. 5,5, $P=0,002$) festgestellt werden.

Der Schweregrad der Covid-19-Erkrankung korreliert negativ mit dem Serum Eisen vor ($r = -0,390$, $P < .001$) und nach ($r = -0,31$, $P = 0,034$) der Behandlung. Die logistische Regressionsanalyse ergab, dass ein niedriger Eisenspiegel ein unabhängiger Risikofaktor für einen tödlichen Covid-19-Krankheitsverlauf ist ($P=0,013$ vs. $P = 0,006$). Diese Erkenntnis weist laut Zhao et al. (2020) darauf hin, dass ein niedriges Serum Eisen nach der Behandlung ein Indikator für einen schweren bzw. tödlichen Verlauf ist.

8. Tan et al. (2020): A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 on progression to severe outcome in older COVID-19 patients

Das Ziel der Kohortenstudie von Tan et al. (2020) war es, die Wirkung von Vitamin D, Magnesium und Vitamin B12 auf den Covid-19-Krankheitsverlauf bei Personen über 50 Jahren zu untersuchen. Dafür wurden in einem Krankenhaus in Singapur insgesamt 43 Covid-19-Patienten*Innen in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe ($N_1=17$) bekam ein Kombi-Präparat bestehend aus Vitamin D, Magnesium und Vitamin B12 über eine Dauer im Median von fünf Tagen. Die zweite Gruppe ($N_2=26$) stellt die Kontrollgruppe dar und erhielt kein Nährstoffpräparat. Die demographischen und klinischen Daten unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Gemessen wurde der Anteil der Patienten*Innen die eine Sauerstofftherapie und/oder eine Behandlung auf der Intensivstation (ICU) während ihres Krankenhausaufenthaltes benötigten.

Die Interventionsgruppe N_1 benötigte statistisch signifikant seltener eine Sauerstofftherapie und ICU im Vergleich zur Kontrollgruppe N_2 (17,6% vs. 61,5%, $P=0,006$). Nach der getrennten Bereinigung um die Störfaktoren Alter und Hypertonie, bildet sich weiterhin eine protektive Wirkung des Nährstoffpräparates DMB ab (0,13 [95% KI: 0,03 - 0,59] und 0,20 [95% KI: 0,04 - 0,93]).

Eine Subgruppenanalyse, bei der alle Patienten*Innen mit Diabetes und einem Alter <60 ausgeschlossen wurden, benötigten 25% aus der Interventionsgruppe und 58% aus der Kontrollgruppe eine Sauerstofftherapie und eine Behandlung auf der ICU.

Tan et al. (2020) fassen zusammen, dass die Kombination von Vitamin D, Magnesium und Vitamin B12 bei älteren Covid-19-Patienten*Innen mit einer signifikanten Verringerung des Anteils der Patienten, die eine Sauerstofftherapie und/oder ICU benötigen, einhergeht.

9. Im et al. (2020): Nutritional status of patients with coronavirus disease 2019

Die Kohortenstudie von Im et al. (2020) untersucht den Ernährungsstatus von hospitalisierten Covid-19-Patienten*Innen in einem Universitätsklinikum in Korea. Dafür wurde von 50 Covid-19-Fällen (N_1) in einem Zeitraum von Februar bis Juni 2020 der Vitamin B1-, B6-, B12-, D-, Folat-, Selen- und Zinkspiegel gemessen. Kinder und Zuwanderer*Innen wurden aus der Kohorte ausgeschlossen. Der Anteil an Männern betrug 42% und der Altersmedian betrug 57,5 Jahre. Der Vitamin D-Spiegel der Gruppe N_1 wurde mit einer Kontrollgruppe (N_2) verglichen, die im selben Zeitraum für einen Gesundheits-Check-up das Klinikum besuchten.

Die Analyse ergab, dass 24% der Covid-19-Fälle einen schweren (Vitamin D ≤ 10 ng/dl), 76% einen Vitamin D-Mangel (Vitamin D ≤ 20 ng/dl) und 42% einen Selen-Mangel hatten. Bei den Vitaminen B1, B6 und B12, Folat und Zink konnte kein signifikantes Defizit festgestellt werden.

N_1 zeigte signifikant niedrigere Vitamin D-Werte als die Kontrollgruppe N_2 (15,73 ng/dl vs. 25,03ng/dl, $P < 0,001$). Ein schwerer Vitamin D-Mangel (≤ 10 ng/dL) wurde bei 24% der Patienten in N_1 und bei 7,3% in N_2 festgestellt ($P = 0,001$). Vitamin D-Mangel (≤ 20 ng/dl) wurde bei 74% in N_1 und bei 43,3% in N_2 ermittelt ($P = 0,003$).

91,7% der Fälle mit Atembeschwerden wiesen einen Mangel an mindestens einem Nährstoff auf. Bei 66,7% der milden Covid-19-Fälle konnte ein Vitamin D-Mangel und bei 44,4% ein Selendefizit ermittelt werden. 80% der künstlich beatmeten Covid-19-Fälle hatten einen Vitamin D-Mangel und 100% ein Selendefizit.

Laut Im et al. (2020) geben diese Ergebnisse einen Hinweis darauf, dass ein Mangel an Vitamin D oder Selen die Immunabwehr gegen Covid-19 herabsetzt und einen schweren Krankheitsverlauf verursachen kann.

3.2. Gegenüberstellung der Studienergebnisse nach Nährstoffen

Um die Ergebnisse der Studien besser zu reflektieren und die Forschungsfrage zu beantworten, werden im Folgenden die Ergebnisse der Studien, die die Auswirkung des gleichen Nährstoffes auf den Covid-19-Krankheitsverlauf untersuchen, gegenübergestellt.

Da nur die Kohortenstudie von Tan et al. (2020) eine Kombination von Nährstoffen untersucht, wird diese in der folgenden Gegenüberstellung nicht berücksichtigt.

3.2.1. Vitamin D

Raharusuna et al. (2020), Radujkovic et al. (2020) und Im et al. (2020) haben sich mit dem Einfluss von Vitamin D auf den Covid-19-Krankheitsverlauf, beschäftigt. Bei der Gegenüberstellung der Studien muss berücksichtigt werden, dass alle drei Studien Kohorten mit unterschiedlichen Eigenschaften verglichen wurden. Radujkovic et al. (2020) verglichen stationäre Fälle mit ambulant behandelten Covid-19-Fällen. Im et al. (2020) betrachteten den Nährstoffstatus von Covid-19-Fällen und verglichen diesen mit dem von Menschen ohne Infektion mit Sars-Cov-2. Raharusuna et al. (2020) verzichteten auf eine Kontrollgruppe und verglichen den Krankheitsverlauf der Kohorte untereinander anhand der Vitamin D-Level der Patienten*Innen.

Dennoch konnten von den drei Studien sechs Kriterien gefunden werden, die sich für eine Gegenüberstellung eigenen und für die Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit relevant sind (siehe Tabelle 3).

*Tabelle 3: Gegenüberstellung der Studienergebnisse bezüglich des Covid-19-Krankheitsverlaufes bei Patienten*Innen mit einem Vitamin-D-Defizit (Quelle: Eigene Darstellung)*

Kriterien	Raharusuna et al. (2020)	Radujkovic et al. (2020)	Im et al. (2020)
1. Definition Vitamin D-Defizit (ng/ml)	Defizit: 21-29 Mangel: <20	Defizit: <20 Mangel:<12	Defizit: ≤ 20 Mangel: ≤ 10
2. Fälle mit Defizit (%)	Defizit: 27,3 Mangel: 23,0	Defizit: 64 Mangel: 22	Defizit: 76 Mangel: 24
3. Median Vitamin-D-Level (ng/ml) stationärer Fälle		14,6	14,2
4. Fälle mit Defizit, die stationär oder intensivmedizinisch behandelt worden sind (%)		Intensivstation: 34 (Mangel) Stationär: 69 (Mangel)	Intensivstation: 80 (Defizit) Stationär: 74 (Defizit)
5. verstorbene Fälle mit Defizit (%)	Defizit: 87,8 Mangel: 98,9	23 aller Fälle 47 stationärer aufgenommenen Fälle	
6. Bereinigt um Störfaktoren	Defizit: OR=7,63, P<0,001 Mangel: OR=10,12, P<0,01	Defizit: HR=6,12, P=<0,001 Mangel: HR= 14,73 P<0,001	

Erstes Kriterium ist die unterschiedliche Definition der Studien eines Vitamin D-Mangels. Raharusuna et al. (2020) betrachteten einen Vitamin D-Level <20 ng/ml als einen Mangel an. Die anderen beiden Studien ordneten diesen Wert als ein Vitamin D-Defizit ein und definierten einen Vitamin D-Wert <12 bzw. <10 ng/ml als mangelhaft.

Zweites Kriterium ist der Anteil der Covid-19-Fälle mit Vitamin D-Defizit. Mit 22% bzw. 24% der Fälle aus der Kohorte von Radujkovic et al. und Im et al. (2020) wies ein ähnlich großer Anteil einen Mangel an Vitamin D auf. 64% bzw. 76% der Probanden in den beiden Studien hatten ein Defizit an Vitamin D. 27,3% bzw. 23% der Fälle aus der Studie von Raharusuna et al. (2020) wiesen ein Defizit bzw. einen Mangel an Vitamin D auf.

Drittes Kriterium ist der Median des Vitamin D-Levels der Covid-19-Fälle, die stationär behandelt wurden. Radujkovic et al. (2020) und Im et al. (2020) gaben mit einem Median von 14,6 ng/ml und 14,2 ng/ml einen ähnlichen Wert an. Raharusuna et al. (2020) gab keinen Median an.

Mit dem vierten Kriterium wurde der Anteil der Covid-19-Fälle verglichen, die ein Vitamin D-Defizit hatten und intensivmedizinisch oder stationär behandelt wurden. Raharusuna et al. (2020) gaben an, dass 34% der Fälle mit einem Vitamin D-Mangel auf der Intensivstation und 69% stationär behandelt wurden. In der Studie von Im et al. (2020) betrug dieser Anteil 80% bzw. 74%.

Als fünftes Kriterium wurde der Anteil der verstorbenen Covid-19-Fälle verglichen, die ein Vitamin D-Defizit hatten. Raharusuna et al. (2020) gaben an, dass 87,8% mit einem Vitamin D-Defizit und 98,9% mit einem Mangel gestorben sind. In der Studie von Radujkovic et al. (2020) sind 23% der gesamten Kohorte und 47% der stationär aufgenommenen Patienten*Innen verstorben.

In einem sechsten und letzten Kriterium wurde das Chancenverhältnis (engl.: Odd Ratio [OR]) und die Gefährdungsquote (engl.: Hazard Ratio [HR]) betrachtet. Nach der Bereinigung der Störfaktoren Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen kamen sowohl Radujkovic et al. (2020) als auch Raharusuna et al. (2020) zu dem Ergebnis, dass ein niedriges Vitamin-D-Level mit einem höheren Risiko für einen schweren bzw. tödlichen Covid-19-Verlauf assoziiert ist.

3.2.2. Selen

Im et al. (2020) und Moghaddam et al. (2020) beschäftigten sich in ihren Kohortenstudien jeweils mit der Auswirkung von einem Se-Mangel auf den Covid-19-Krankheitsverlauf. Beide Studien verglichen Covid-19-Fälle mit gesunden Personen. Anhand folgender drei Kriterien werden die beiden Studien miteinander verglichen (siehe Tabelle 4).

Erstens unterschieden sich die beiden Studien in der Definition eines Se-Mangels. Im et al. (2020) sehen ein Se-Level $<95\mu\text{g/L}$ als einen Mangel an. Moghaddam et al. (2020) ziehen das 2,5.-97. Perzentil ihrer Kontrollgruppe aus der EPIC-Studie für die Definition heran und bemessen einen Se-Mangel neben dem Serum Se-Level an dem Gehalt an SELENOP. Demnach definierten sie einen Mangel an Se, wenn der Se-Gehalt $<45,7\mu\text{g/L}$ und SELENOP $<2,56\text{mg/L}$.

Zweitens wird der Anteil der Covid-19-Fälle mit einem Se-Mangel herangezogen. Beide Studien haben einen ungefähr gleichen Anteil an Covid-19-Patienten*Innen mit einem Se-Mangel. In der

Studie Im et al. (2020) hatten von 42% der Fälle einen Se-Mangel. In der Studie von Moghaddam et al. (2020) wiesen 44,4% der Betroffenen einen Se-Mangel auf und 39,2% ein Defizit an SELENOP.

Drittens wurde der Anteil an verstorbenen Fällen mit Se-Mangel verglichen. 100% der Covid-19-Fälle mit einem tödlichen Verlauf wiesen in der Studie von Im et al. (2020) einen Se-Mangel auf. Moghaddam et al. (2020) berichteten von 64,7% bzw. 39,2% der verstorbenen Patienten*Innen mit einem Se- bzw. SELENOP-Mangel.

*Tabelle 4: Gegenüberstellung der Studienergebnisse bezüglich des Covid-19-Krankheitsverlaufes bei Patienten*Innen mit einem Selenmangel (Quelle: Eigene Darstellung)*

Kriterien	Im et al. (2020)	Moghaddam et al. (2020)
1. Definition Se-Mangel	Se <95ng/ml (=95µg/L) (ICP-MS-Methode)	Se <45,7 µg/L SELENOP <2,56mg/L (2,5.-97. Perzentil aus KG der EPIC-Studie)
2. Fälle mit Se-Mangel (%)	42	44,4 Se 39,2 SELENOP
3. Verstorbene Fälle mit Se-Mangel (%)	100	64,7 Se 70,6 SELENOP

KG = Kontrollgruppe

3.2.3. Eisen

Zhao et al. (2020), C. Zhou et al. (2020), Dahan et al. (2020) und Huang et al. (2020) beschäftigten sich mit dem Einfluss des Serum Ferritinspiegels auf den Covid-19-Krankheitsverlauf. Bis auf die Meta-Analyse von Huang et al. (2020) verglichen die Autoren die Ferritinspiegel der Covid-19-Fälle mit leichtem und schwerem Verlauf. Im Folgenden wird die Meta-Analyse von Huang et al. (2020) bei der Gegenüberstellung zunächst außer Acht gelassen.

C. Zhou et al. (2020) und Dahan et al. (2020) stellten fest, dass Covid-19 Fälle mit schwerem Verlauf einen signifikant höheren Serum Ferritinspiegel aufwiesen, als Patienten*innen mit mildem Verlauf (siehe Tabelle 5). Zudem identifizierten C. Zhou et al. (2020) einen erhöhten Serum Ferritinspiegel als einen unabhängigen Risikofaktor für schwere Covid-19-Krankheitsverläufe (OR=10,01 [95% CI, 43,362, p=0,002).

Zhao et al. (2020) fand heraus, dass Covid-19-Betroffene mit schwerem Verlauf, einen niedrigeren Serum Ferritinspiegel aufwiesen, als Personen mit mildem Verlauf (siehe Tabelle 5). Außerdem stellten die Autoren fest, dass ein niedriger Ferritinspiegel ein unabhängiger Risikofaktor ist, an Covid-19 zu versterben (P=0,013 vs. P=0,006).

Die Meta-Analyse von Huang et al. (2020) bestätigte einen erhöhten Serum Ferritinspiegel als einen Risikofaktor für einen schweren Covid-19-Krankheitsverlauf (SDM 0,90 (0,64, 1,15) p<0,001; I²: 76%).

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Studienergebnisse bezüglich des Covid-19-Krankheitsverlaufes in Abhängigkeit des Ferritinspiegels (Quelle: Eigene Darstellung)

Kriterien	Zhao et al. (2020)	C. Zhou et al. (2020)	Huang et al. (2020)	Dahan et al. (2020)
1. Fe-Spiegel je nach Verlauf	Mild: 6,6µmol/L Schwer: 4,9µmol/L Kritisch: 5,2µmol/L (p=0,32)	Mild: 135,6ng/ml Schwer: 207,8ng/ml (p<0,001)		Mild: 708,6mg/ml Schwer: 2817,6ng/ml (P=0,02)
2. Unabhängiger RF	Fe-Spiegel ↓ unabhängiger RF an Covid-19 zu sterben (P=0,013 vs. P=0,006)	Unabhängiger Faktor auf schweren Krankheitsverlauf OR=10,01		

Fe=Ferritin, RF= Risikofaktor

4. Diskussion

Mit Hilfe dieser Arbeit konnte ein Defizit an Vitamin D und Ferritin sowie ein erhöhter Serum Ferritinspiegel als mögliche ernährungsbezogenen Risikofaktoren für einen schweren Covid-19-Krankheitsverlauf bei Personen ohne Vorerkrankungen identifiziert werden. Weiterhin gibt es Hinweise, dass ein Mangel an Selen mit einem schweren Verlauf zusammenhängen könnte. Zudem zeigt eine Studie eine präventive Wirkung der Nährstoffkombination aus Vitaminen D, B12 und Magnesium für einen schweren Verlauf.

4.1. Diskussion der Methode

Das methodische Vorgehen zur Identifikation der ernährungsbezogenen Risikofaktoren für einen schweren Covid-19-Verlauf bei Personen ohne Vorerkrankungen umfasste eine systematische Literaturrecherche. Aufgrund der Neuartigkeit von Sars-CoV-2 konnten keine RCTs gefunden werden. Deshalb wurde ausschließlich nach Beobachtungsstudien gesucht, die ein Evidenzlevel unter dem der RCTs liegen und in die Evidenzklasse II eingeordnet werden (Kroke & Brönstrup, o.J.). Des Weiteren wurden aufgrund der Neuartigkeit des Virus vorveröffentlichte Artikel, die bislang kein Peer-Review-Verfahren durchlaufen haben, in die Analyse eingeschlossen.

Eingangs wurden neben dem bereits identifizierten Risikofaktor Adipositas, der Ernährungsstatus immunrelevanter Mikronährstoffe und das Ernährungsmuster bzw. -verhalten als potenzielle ernährungsbezogene Faktoren identifiziert. Da sich die vorliegende systematische Literaturrecherche nur auf Beobachtungsstudien beschränkt, wurde sich im Verlauf dieser Arbeit auf den Ernährungsstatus der immunrelevanten Mikronährstoffe konzentriert. Was zugleich bedeutet, dass über den Einfluss von Ernährungsmuster und -verhalten eine unzureichende Evidenz vorliegt und an dieser Stelle weiterer Forschungsbedarf besteht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind limitiert durch die zeitliche Begrenzung von acht Wochen. Studien, die nach dem Recherchezeitraum dieser Arbeit publiziert worden sind, fließen demnach nicht in die Analyse ein. Darunter fallen auch die Ergebnisse von RCTs zum Einfluss von Vitamin D auf den Covid-19-Krankheitsverlauf, die für Dezember 2020 erwartet wurden (King Saud University, 2020; Tehran University of Medical Sciences & Boston University, 2020; Universidad de Granada, 2020; L. University Hospital, 2020; A. University Hospital & Mylan Laboratories, 2020; University of Sao Paulo, 2020).

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Der Covid-19-Krankheitsverlauf ist multikausal bedingt. Es spielen sowohl Alter, Geschlecht, genetische Dispositionen, Herkunft, Ethnie, sozioökonomischer Status, als auch Vorerkrankungen eine bedeutende Rolle. Zudem haben die unterschiedlichen politischen Maßnahmen der Länder zur Eindämmung der Pandemie einen Einfluss, sowie die Qualität der medizinischen Versorgung (RKI

Robert Koch-Institut, 2020a). Deshalb ist es schwierig, einen Faktor isoliert als Grund für die Schwere einer Covid-19-Erkrankung zu betrachten. Da ausschließlich Beobachtungsstudien in der vorliegenden Arbeit analysiert worden sind, kann zwar auf eine Korrelation, aber nicht auf eine Kausalität geschlossen werden (Kreienbrock et al., 2012, S. 116).

Während der Analyse konnten einige Schwächen in den Studiendesigns festgestellt werden. Acht von neun der eingeschlossenen Studien umfassten nur eine geringe Anzahl an Studienteilnehmern von ≤ 50 . Zudem kann bemängelt werden, dass es sich bei den vorliegenden Studien um retrospektive Single-Center Beobachtungsstudien handelt und die Ergebnisse somit eine geringere Aussagekraft haben. Des Weiteren verzichteten drei der neun Studien auf den Vergleich der Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe. Daneben unterscheiden sich die Eigenschaften der Kontrollgruppen insbesondere bei den Studien, die den Einfluss von Vitamin D auf den Krankheitsverlauf untersuchten. Radujkovic et al. (2020) vergleichen stationäre Fälle mit ambulant behandelten Covid-19-Fällen. Im et al. (2020) betrachteten den Nährstoffstatus von Covid-19-Fällen und verglichen diese mit Menschen ohne Infektion mit Sars-Cov-2. Dies erschwert den Vergleich der Studien. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse bezüglich der einzelnen Nährstoffe ergab, dass die Autoren einen Mangel an Vitamin D und Selen unterschiedlich definierten und verschiedene Biomarker heranzogen. So kommt es zu einer Verzerrung der Ergebnisse. Zudem könnte auch der Zeitpunkt der Messung des Nährstoffstatus eine Rolle spielen, der bei einigen eingeschlossenen Studien nicht angegeben wurde bzw. im infektiösen Zustand bestimmt wurde. Studien zeigten, dass bei einer vorliegenden Infektion der Vitamin D-Status geringer ist, als in einem gesunden Zustand (Silva & Furlanetto, 2015).

Nach der Bereinigung der Störfaktoren Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen kamen sowohl Radujkovic et al. (2020) auch Raharusuna et al. (2020) zu dem Ergebnis, dass ein niedriges Vitamin-D-Level mit einem höheren Risiko für einen schweren bzw. tödlichen Covid-19-Verlauf assoziiert ist (OR=7,63 bzw. HR=6,12, $p < 0,01$). Eine Berücksichtigung des Störfaktors Adipositas wurde nicht vorgenommen und könnte damit die Ergebnisse verzerren. Der Einfluss von Vitamin D auf den Covid-19-Verlauf könnte damit erklärt werden, dass das Vitamin bei der Differenzierung von Makrophagen und Monozyten beteiligt ist, die Zytokinbildung bei Entzündungsreaktionen kontrolliert und proinflammatorische Zytokine herunterregulieren kann (Biesalski et al., 2020, S. 160). Diese physiologische Abläufe scheinen bei schweren Covid-19-Verläufen von Bedeutung, denn Entzündungsmediatoren wurden bei schweren Verläufen in erhöhter Menge beobachtet (Feldt et al., 2020). Die eingangs beschriebene positive Wirkung von Vitamin D auf den Krankheitsverlauf anderer virusinduzierten Krankheiten, wie HIV, Influenza, Malaria, Hepatitis C und Pneumonien kann also auch bei Covid-19 beobachtet werden.

Vitamin-D-Mangel ist zumindest in Deutschland weit verbreitet. Laut der Nationalen Verzehrsstudie (NVS) können 86% der Männer und 96% der Frauen in Deutschland die Zufuhrempfehlung von $20\mu\text{g}$ Vitamin D pro Tag nicht erreichen (MRI Max Rubner-Institut, 2008). Eine Vitamin D-Synthese

durch Sonneneinstrahlung über die Haut stellt zudem besonders in den Wintermonaten in Deutschland ein weiteres Problem dar (RKI Robert Koch-Institut, 2016). 30,2 % der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren weisen einen Vitamin D-Mangel auf (25(OH)D-Serumkonzentrationen $< 30\text{nmol/l}$) (RKI Robert Koch-Institut, 2016). Vor diesem Hintergrund und auf der Grundlage der anfangs erwähnten Empfehlung des VDDs bzgl. des Vitamin D-Status sowie der Ergebnisse der vorliegenden Studien, könnte diskutiert werden, ob ein verstärktes Screening auf einen Vitamin D-Mangel zumindest für die Gruppe der älteren Personen sinnvoll ist. Zumal eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung nicht nur für das Immunsystem und für den Verlauf viraler Infektionen bedeutsam scheint, sondern auch u.a. für die Knochengesundheit (Biesalski et al., 2020, S. 158). Aufgrund der Schwächen im Studiendesign und der aktuellen Studienlage, kann der Einfluss von einem Vitamin D-Defizit auf den Krankheitsverlauf von Covid-19 als möglich bewertet werden. Es werden prospektive Kohortenstudien und RCTs benötigt, um hochwertigere Aussagen treffen zu können.

Im et al. (2020) und Moghaddam et al. (2020) beobachteten, dass Betroffene mit schwerem bzw. tödlichen Covid-19-Verlauf einen signifikant geringeren Se-Gehalt aufzeigten als gesunde Personen bzw. Personen mit mildem Verlauf. Da mögliche Störfaktoren, wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen nicht berücksichtigt wurden, ist das Ergebnis möglicherweise verzerrt. Selen wurde erst 1957 als essenzielles Spurenelement erkannt. Deshalb sind die Funktionen und der tägliche Bedarf im menschlichen Körper noch nicht vollständig erforscht (Biesalski et al., 2020, S. 250). Auch die Bestimmung des Selenwertes im Blut ist nicht immer in den Krankenhäusern durchführbar und liefert zudem oftmals ungenaue Ergebnisse (Moghaddam et al., 2020). Der bisherige Kenntnisstand spricht Selen eine relevante Rolle für das Immunsystem zu. Selen ist Bestandteil von Selenocystein, welches zur Synthese von Selenoproteinen, wie Glutathionperoxidase benötigt wird. Letztere sind an der Transkriptionskontrolle von Zellen im Immunsystem beteiligt. Zudem wird Selen eine antioxidative Wirkung zugesprochen. Dies ist auch der Grund, weshalb Selen in der Intensivmedizin eingesetzt wird (Biesalski et al., 2020, S.250ff). Die Zufuhr von Selen ist stark abhängig von dessen Gehalt im Boden. In bisherigen Studien über Selen, kommt es zu einer Verzerrung der Ergebnisse, da diese in den USA durchgeführt wurden. Im Gegensatz zu anderen Ländern ist dort ein hoher Selengehalt in den Böden nachweisbar (Biesalski et al., 2010, S. 219). Die Studie von Moghaddam et al. (2020) und Im et al. (2020) wurden in Deutschland und Korea durchgeführt, wo eher selenarme Böden vorzufinden sind (Biesalski et al., 2010, S. 219). Aufgrund der noch unbekanntenen Aspekte von Selen, sind weitere gut kontrollierte Studien notwendig, um eindeutige Aussagen über die Auswirkung des Spurenelementes auf den Covid-19-Krankheitsverlauf zu treffen. Dennoch scheint es auf Grundlage der Daten von Im et al. (2020) und Moghaddam et al. (2020) sinnvoll bei Covid-19-Betroffenen aus selenärmeren Gegenden auf den Selenstatus zu achten. Es könnte zudem aufgrund der selenreichen Böden in den USA interessant sein, dort ähnliche Studien zur Auswirkung von Selen auf den Verlauf von Covid-19 durchzuführen. Aufgrund der Schwächen im Studiendesign und der

aktuellen Studienlage, stellt Selen möglicherweise ein Risikofaktor für einen schweren Covid-19-Krankheitsverlauf dar.

Die bisherige Datenlage zu der Auswirkung von Eisen auf den Krankheitsverlauf von Covid-19 scheint gut. Eine Meta-Analyse und drei weitere Kohortenstudien konnten zu dieser Analyse gefunden werden. Dahan et al. (2020) und C. Zhou et al. (2020) beobachteten, dass ein zu hoher Ferritinspiegel ein unabhängiger Risikofaktor für schwere Covid-19-Verläufe ist. Zur gleichen Aussage kommen C. Zhou et al. (2020) zudem für Hepcidin. Die Meta-Analyse von Huang et al. (2020) bestätigen diese Aussagen und berichtet von zehn weiteren Studienergebnissen, die bereinigt um Störfaktoren einen signifikanten Effekt von Ferritin auf den Krankheitsverlauf aufweisen. Zhao et al. (2020) hingegen stellten fest, dass ein niedriger Ferritinspiegel ebenfalls ein unabhängiger Faktor auf einen schweren Covid-19-Krankheitsverlauf ist. Zudem beobachteten laut Feldt et al. (2020) Kliniken in Deutschland zunehmend, dass schwere Covid-19-Fälle einen erhöhten Ferritinspiegel aufweisen und ziehen diesen Wert als Prädiktor heran. Diese Beobachtungen können damit erklärt werden, dass u.a. für ein funktionierendes Immunsystem die Homöostase zwischen Eisenresorption und -verlust aufrechterhalten werden muss. Eine Infektion kann die Eisenhomöostase aus dem Gleichgewicht bringen (Biesalski et al., 2010, S.821f). Schädliche Mikroorganismen benötigen für ihr Wachstum Eisen. Um dieses Wachstum nicht zu fördern, reduziert der Körper die Eisenverfügbarkeit für schädliche Organismen durch Ferroportin und dem Peptidhormon Hepcidin. Hepcidin und Ferroportin werden u.a. durch Makrophagen und Monozyten reguliert. Deshalb ist ein erhöhter Serum Ferritinspiegel mit einer erhöhten Infektanfälligkeit verbunden. Eine mangelhafte oder suboptimale Eisenkonzentrationen ist mit einer verminderten Aktivität der NK-Zellen und der Lymphozyten verbunden, sowie mit einer beeinträchtigten Zytokinproduktion und führt ebenfalls zu einer erhöhten Infektanfälligkeit (Ward et al., 2011). Eine Hyperferritinämie ist in erster Linie durch Vorerkrankungen, wie z.B. Hepatitis C oder durch Supplementation bedingt. Ein erhöhter Ferritinspiegel kann durch eine erhöhte Eisenzufuhr über die Ernährung im Normalfall nicht erreicht werden, weshalb dieser Risikofaktor als ernährungsbezogener Faktor diskutiert werden sollte (Spiekermann, 2008). Aufgrund der guten Studienlage kann ein erhöhter Ferritinspiegel als wahrscheinlicher und ein Ferritinmangel als möglicher Risikofaktor für einen schweren Covid-19-Verlauf bewertet werden. Für eine überzeugende Evidenz werden prospektive Kohortenstudien und RCTs benötigt.

Lediglich die Studie von Tan et al. (2020) beschäftigte sich mit einer Kombination von Nährstoffen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Covid-19-Patienten*Innen unter der Gabe von Vitamin D, B12 und Magnesium signifikant seltener einen schweren Verlauf zeigten. Der gleiche Effekt bildete sich auch nach Berücksichtigung der Störfaktoren Alter und Hypertonie ab. Störfaktoren wie Geschlecht, Adipositas oder Diabetes wurden außer Acht gelassen, weshalb die Ergebnisse dennoch verzerrt sein könnten. Zudem konnten Tan et al. (2020) keine Übereinstimmung der Kohorte mit der Kontrollgruppe sicherstellen. Vor diesem Hintergrund liegt eine unzureichende Evidenz vor und die Studie

gibt lediglich Hinweise, dass eine Kombination dieser Nährstoffe einen präventiven Effekt auf einen schweren Covid-19-Verlauf haben könnte. Zudem gibt diese Studie Hinweise darauf, dass neben Vitamin D, Selen und Ferritin auch noch weitere Nährstoffe eine Auswirkung auf den Verlauf von Covid-19 haben könnte. Für genauere Aussagen sind prospektive Kohortenstudien und RCTs notwendig.

5. Fazit

Ein Mangel an Vitamin D, Ferritin und Selen sind mögliche ernährungsbezogene Risikofaktoren für einen schweren Covid-19-Krankheitsverlauf bei Personen ohne Vorerkrankungen. Ein erhöhter Serum Ferritinspiegel ist wahrscheinlich ein weiterer Risikofaktor für einen schweren Verlauf. Für eine Kombination der Nährstoffe Vitamin D, B12 und Magnesium gibt es Hinweise auf eine präventive Wirkung für einen schweren Verlauf, allerdings ist die Evidenz als unzureichend zu bewerten. Für genauere Aussagen sind prospektive Kohortenstudien und RCTs notwendig.

Für zukünftige Studien sollte sich die wissenschaftliche Community auf eine Definition bzgl. der Werte eines Vitamin D- und Selenmangels einigen und den Zeitpunkt der Messung des Nährstoffstatus, sowie die möglichen Störfaktoren berücksichtigen.

Literaturverzeichnis

- Baumann, A., Hagenlocher, Y. & Lorentz, A. (2013). Ernährung und Immunologie. *Ernährungs Umschau*, 59(12), 706–716.
- Biesalski, H. K., Bischoff, S. C. & Puchstein, C. (2010). *Ernährungsmedizin: Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer* (4. Aufl.). G. Thieme.
- Biesalski, H. K., Grimm, P. & Nowitzki-Grimm, S. (2020). *Taschenatlas Ernährung* (8. Aufl.). Georg Thieme Verlag.
- Bousquet, J., Anto, J. M., Czarlewski, W., Haahtela, T., Fonseca, S. C., Iaccarino, G., Blain, H., Vidal, A., Sheikh, A., Akdis, C. A. & Zuberbier, T. (2020). Cabbage and fermented vegetables: From death rate heterogeneity in countries to candidates for mitigation strategies of severe COVID-19. *Allergy*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1111/all.14549>
- Brandes, R., Lang, F. & Schmidt, R. F. (Hg.). (2019). *Springer-Lehrbuch. Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* (32. Aufl.). Springer.
- Budhwar, S., Sethi, K. & Chakraborty, M. (2020). A Rapid Advice Guideline for the Prevention of Novel Coronavirus Through Nutritional Intervention. *Current nutrition reports*, 9(3), 119–128. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00325-1>
- Bundesgesundheitsministerium. (22. November 2020). *Chronik zum Coronavirus SARS-CoV-2*. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/chronik-coronavirus.html>*, Stand: 01.12.2020.
- Butler, M. J. & Barrientos, R. M. (2020). The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 53–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.040>
- Dahan, S., Segal, G., Katz, I., Hellou, T., Tietel, M., Bryk, G., Amital, H., Shoenfeld, Y. & Dagan, A. (2020). Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 8(22), 429–434.
- Danek, S. (2020). *Nationale Impfstrategie COVID-19*. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Impfstoff/Nationale_Impfstrategie.pdf*, Stand: 01.12.2020.
- EFSA European Food Safety Authority (2016). Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms. *EFSA Journal*, 14(1). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4369>
- Feldt, T., Karagiannidis, C., Mager, S., Mikolajewska, A., Uhrig, A., Witzke, O., Wolf, T., Beutel, G. & Lachmann, G. (2020). *Welche Rolle spielt ein mögliches Hyperinflammationssyndrom bei einer schweren COVID-19-Infektion und können hieraus Konsequenzen für die Therapie gezogen werden?* <https://doi.org/10.25646/7037>

- Földi, M., Farkas, N., Kiss, S., Zádori, N., Vánca, S., Szakó, L., Dembrowszky, F., Solymár, M., Bartalis, E., Szakács, Z., Hartmann, P., Pár, G., Eróss, B., Molnár, Z., Hegyi, P. & Szentesi, A. (2020). Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 21(10), e13095. <https://doi.org/10.1111/obr.13095>
- Fonseca, S., Rivas, I., Romaguera, D., Quijal, M., Czarlewski, W., Vidal, A., Fonseca, J., Ballester, J., Anto, J., Basagana, X., Cunha, L. M. & Bousquet, J. (2020). Association between consumption of fermented vegetables and COVID-19 mortality at a country level in Europe. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.06.20147025v1.article-info*, Stand: 01.12.2020.
- Fonseca, S. C., Rivas, I., Romaguera, D., Quijal-Zamorano, M., Czarlewski, W., Vidal, A., Fonseca, J. A., Ballester, J., Anto, J. M., Basagana, X., Cunha, L. M. & Bousquet, J. (2020). Association between consumption of vegetables and COVID-19 mortality at a country level in Europe. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20155846v1*, Stand: 01.12.2020.
- Freuer, D., Linseisen, J. & Meisinger, C. (2020). Obesity has an impact on COVID-19 susceptibility and severity: a two-sample Mendelian randomization study. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.14.20153825v2*, Stand: 01.12.2020.
- Galmés, S., Serra, F. & Palou, A. (2020). Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/nu12092738>
- Hauner, H. (2020). Wie ernähre ich mich am besten in Zeiten der Corona-Pandemie? : COVID-19 und Ernährungsmedizin [Which diet during the Corona pandemic?]. *Mmw Fortschritte Der Medizin*, 162(9), 57–60. <https://doi.org/10.1007/s15006-020-0480-1>
- Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A. & Alisjahbana, B. (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 14, 1753466620937175. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>
- Hussain, A., Mahawar, K., Xia, Z., Yang, W. & El-Hasani, S. (2020). Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obesity research & clinical practice*, 14(4), 295–300. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.002>
- Im, J. H., Je, Y. S., Baek, J., Chung, M.-H., Kwon, H. Y. & Lee, J.-S. (2020). Nutritional status of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018>

- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. (2020). *COVID-19 Map*. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>*, Stand: 19.12.2020.
- Jovic, T. H., Ali, S. R., Ibrahim, N., Jessop, Z. M., Tarassoli, S. P., Dobbs, T. D., Holford, P., Thornton, C. A. & Whitaker, I. S. (2020). Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/nu12092550>
- Junaid, K., Ejaz, H., Abdalla, A. E., Abosalif, K. O. A., Ullah, M. I., Yasmeen, H., Younas, S., Hamam, S. S. M. & Rehman, A. (2020). Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients*, 12(10). <https://doi.org/10.3390/nu12102992>
- King Saud University. (2020). *Anti-inflammatory/Antioxidant Oral Nutrition Supplementation on the Cytokine Storm and Progression of COVID-19: A Randomized Controlled Trial: NCT04323228, ONS_COVID-19*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323228>*, Stand: 07.12.2020.
- Kreienbrock, L., Pigeot, I. & Ahrens, W. (2012). *Epidemiologische Methoden* (5. Aufl.). Springer Spektrum.
- Kroke, A. & Brönstrup, A. (o.J.). *Darstellung der methodischen Vorgehensweise bei der Erstellung einer DGE-Leitlinie zur Prävention chronischer Krankheiten*. <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/ll-fett/03-Methodik-DGE-Leitlinie-Fett-11-2006.pdf>*, Stand: 14.12.2020.
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., . . . Camargo, C. A. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 356. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
- Moghaddam, A., Heller, R. A., Sun, Q., Seelig, J., Cherkezov, A., Seibert, L., Hackler, J., Seemann, P., Diegmann, J., Pilz, M., Bachmann, M., Minich, W. B. & Schomburg, L. (2020). Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/nu12072098>
- MRI Max Rubner-Institut. (2008). *Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht Teil 2*. https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/DE/_Ernaehrung/NVS_Ergebnisbericht-Teil2.pdf?__blob=publicationFile&v=2*, Stand: 09.12.2020.
- National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. (2020). *Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia*. <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf>*, Stand: 02.10.2020.
- Popkin, B. M., Du, S., Green, W. D., Beck, M. A., Algaith, T., Herbst, C. H., Alsukait, R. F., Alluhidan, M., Alazemi, N. & Shekar, M. (2020). Individuals with obesity and COVID-19: A global

- perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>
- PubMed. (2020). *About PubMed*. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/*, Stand: 10.12.2020.
- Radujkovic, A., Hippchen, T., Tiwari-Heckler, S., Dreher, S., Boxberger, M. & Merle, U. (2020). Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/nu12092757>
- Raharusuna, P., Priambada, S., Budiarti, C., Agung, E. & Budi, C. (2020). *Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study*. https://emerginnova.com/patterns-of-covid19-mortality-and-vitamin-d-an-indonesian-study/*, Stand: 01.11.2020.
- Ritter, A., Kreis, N.-N., Louwen, F. & Yuan, J. (2020). Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *International journal of molecular sciences*, 21(16). <https://doi.org/10.3390/ijms21165793>
- RKI Robert Koch-Institut. (2016). *Vitamin D-Status von Erwachsenen in Deutschland*. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2016-036>
- RKI Robert Koch-Institut. (2020a). *Coronavirus SARS-CoV-2 - SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)*. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText1*, Stand: 01.12.2020.
- RKI Robert Koch-Institut. (2020b). *Coronavirus SARS-CoV-2 - Virologische Basisdaten, SARS-CoV-2*. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html*, Stand: 01.12.2020.
- RKI Robert Koch-Institut (2020c). Erfassung der SARS-CoV-2-Testzahlen in Deutschland (Update vom 24.4.2020). Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.25646/6811>
- RKI Robert Koch-Institut. (2020d). *RKI - Coronavirus SARS-CoV-2 - Risikobewertung zu COVID-19*. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html*, Stand: 01.12.2020.
- Schilling, J., Lehfeld, A.-S., Schumacher, D., Diercke, M., Buda, S. & Haas, W. (2020). Krankheits-schwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infek-tionsschutzgesetz. *Journal of Health Monitoring*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.25646/7169>
- Short, K. R., Kedzierska, K. & van de Sandt, C. E. (2018). Back to the Future: Lessons Learned From the 1918 Influenza Pandemic. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 343. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00343>

- Silva, M. C. & Furlanetto, T. W. (2015). Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during acute-phase response? A systematic review. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, 35(2), 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.12.008>
- Spiekermann, K. (2008). Isolierte ferritinerhöhung [Isolated elevation of serum ferritin]. *DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 133(21), 1146. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1077231>
- Tan, C. W., Ho, L. P., Kalimuddin, S., Cherng, B. P. Z., Teh, Y. E., Thien, S. Y., Wong, H. M., Tern, P. J. W., Chandran, M., Chay, J. W. M., Nagarajan, C., Sultana, R., Low, J. G. H. & Ng, H. J. (2020). A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 111017. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>
- Tehran University of Medical Sciences & Boston University. (2020). *Preventive and Therapeutic Effects of Oral 25-hydroxyvitamin D3 on Coronavirus (COVID-19) in Adults: NCT04386850, IRCT2020-0401046909N2*. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04386850*](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04386850), Stand: 07.12.2020.
- Universidad de Granada. (2020). *Effect of Vitamin D Administration on Prevention and Treatment of Mild Forms of Suspected Covid-19: NCT04334005, COVITD-19*. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334005*](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334005), Stand: 07.12.2020.
- University Hospital, A. & Mylan Laboratories. (2020). *Covid-19 and Vitamin D Supplementation: a Multicenter Randomized Controlled Trial of High Dose Versus Standard Dose Vitamin D3 in High-risk COVID-19 Patients (CoVitTrial): NCT04344041, 2020-001602-34*. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344041*](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344041), Stand: 07.12.2020.
- University Hospital, L. (2020). *Impact of Zinc and Vitamin D3 Supplementation on the Survival of Institutionalized Aged Patients Infected With COVID-19: NCT04351490, 2020_30*. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351490*](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351490), Stand: 07.12.2020.
- University of Sao Paulo. (2020). *Vitamin D Supplementation in Patients With COVID-19: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial: NCT04449718, 30959620.4.0000.0068*. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04449718*](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04449718), Stand: 07.12.2020.
- VDD Verband der Diätassistenten (2020). VDD-Praxisleitfaden - Ernährungstherapie bei Sars-CoV-2.
- Walls, A. C., Park, Y.-J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T. & Velesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Ward, R. J., Crichton, R. R., Taylor, D. L., Della Corte, L., Srai, S. K. & Dexter, D. T. (2011). Iron and the immune system. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 118(3), 315–328. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0479-3>

- WHO Weltgesundheitsorganisation. (2020). *WHO erklärt COVID-19-Ausbruch zur Pandemie*. Weltgesundheitsorganisation. https://www.euro.who.int/de/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic*, Stand: 01.12.2020.
- Zhao, K., Huang, J., Dai, D., Feng, Y., Liu, L. & Nie, S. (2020). Serum Iron Level as a Potential Predictor of Coronavirus Disease 2019 Severity and Mortality: A Retrospective Study. *Open forum infectious diseases*, 7(7), ofaa250. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa250>
- Zhou, C., Chen, Y., Ji, Y., He, X. & Xue, D. (2020). Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 26, e926178. <https://doi.org/10.12659/MSM.926178>
- Zhou, Y.-F., Luo, B.-A. & Qin, L.-L. (2019). The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine*, 98(38), e17252. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017252>.
- Ziegler, A., Antes, G. & König, I. (2011). Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA-Statement. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 136(08), e9-e15. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1272978>

Anhang

PICOR-Tabellen der inkludierten Studien aus der systematischen Literaturrecherche

1. Raharusuna et al., 2020: Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study

Population/ Problem	Intervention/ Methode	Control	Outcome	Result
Einfluss von Vitamin D und weitere Faktoren auf die Mortalität von Covid-19 in Indonesien	<ul style="list-style-type: none"> - N= 780 laborbestätigte Covid-19 Patienten*Innen - Alter: 54,5 Jahre (Männer) - Einteilung der Patienten nach Vitamin D-Level im Blut - Alter, Geschlecht, Komorbidität, - Vitamin D-Status und Krankheitsausgang (Mortalität) wurden extrahiert aus elektronischen Krankenakte - Datenanalyse mit SPSS 		<ul style="list-style-type: none"> - Sterberate in % - OR Vitamin D-Mangel & Mortalität 	<ul style="list-style-type: none"> - Mehrheit der Covid-19-Fälle mit unzureichendem (87,8%) und mangelhaftem (98,9%) Vitamin-D-Satus starben - Mehrheit der Männer (66,6%), Personen über 50 Jahre alt (66,6%) und mit Vorerkrankungen (84,9%) starben. - bei der Kontrolle auf Alter, Geschlecht und Komorbidität wird Vitamin-D-Status stark mit der Covid-19-Mortalität assoziiert - Höhere Wahrscheinlichkeit mit unzureichendem Vitamin-D-Level zu sterben (OR=7,63; P<0.001) - Höhere Wahrscheinlichkeit mit mangelhaftem Vitamin-D-Level zu sterben (OR=10,12; P<0,001)

2. Radujkovic et al., 2020: Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients

Population/ Problem	Intervention/ Methode	Control	Outcome	Result
Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status und der Schwere der Erkrankung.	<ul style="list-style-type: none"> - N_{Ges}=185 Covid-19-Fälle - N₁= 93 stationäre Gruppe - Uniklinikum Heidelberg - Retrospektive Beurteilung des Vitamin- D-Status bei Erstvorstellung. - Primärer Endpunkt war ein schwerer Krankheitsverlauf (d.h. Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmung (IMV) und/oder Tod (d)) - Beobachtungszeitraum: 66 Tagen - Zeitraum: März-Juni 2020 - Median Alter: 60 	N ₂ = 92 Am- bulante Gruppe	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalität (%) - Fälle, die IMV benötigten (n) 	<ul style="list-style-type: none"> - Stationär aufgenommene Fälle waren älter (63 vs. 56), überwiegend Männer (59%) und Mehrheit hatte Vorerkrankungen (52%) - Median Vitamin-D-Level bei n₁ (Vitamin D 14,6 ng/ml) signifikant geringer als bei n₂ (Vitamin D 18,6 ng/ml) - 16 Fälle sterben, 23 Fälle benötigen IMV ➔ Alle Gruppe N₁ zugehörig - Fälle aus Gruppe N₁ waren im Median Älter (71 vs. 62), und mehr Fälle benötigten IMV (14 vs. 9) - Unzureichender Vitamin-D-Level ist mit höherer Inzidenz für IMV/D & Mortalität verbunden - Bereinigt um Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen ist ein unzureichender Vitamin D-Level mit einem höheren Risiko für IMV/D und Mortalität assoziiert (HR6,12 & 14,73, p<0,001)

3. Moghaddam et al., 2020: Selenium Deficiency is Associated with Mortality Risk from Covid-19

Population/ Problem	Intervention/ Methode	Control	Outcome	Result
Der Einfluss von Selen auf den Covid-19-Krankheitsverlauf und die Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> - Serumproben (n = 166) von COVID-19-Patienten wurden nacheinander entnommen - N₁=33 Blutproben in Studie eingeschlossen - Querschnittsstudie im Klinikum Aschaffenburg-Alzenau - Se-Status wurde anhand X-ray fluorescence (TXRF) bestimmt - Selenprotein P (SELENOP) wurde mit Hilfe des Selenotests ELISA ermittelt 	<ul style="list-style-type: none"> - N₂= 1915 gesunde Personen aus der EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) - Referenzwerte für Se-Status & SELENOP: 2.5. - 97. Perzentil 	<ul style="list-style-type: none"> - Korrelation r der Biomarker Se-Status & SELENOP mit Covid-19-Krankheitsverlauf - Sterberate (%) - Unterschied Se- & SELENOP-Status der Verstorbenen und der Überlebenden 	<ul style="list-style-type: none"> - Im Vergleich zu n₂ zeigt n₁ ein ausgeprägtes Defizit in den Gesamtkonzentrationen von Serum Se (Mittelwert ± SD, 50,8 ± 15,7 vs. 84,4 ± 23,4 µg/L) und SELENOP (3,0 ± 1,4 vs. 4,3 ± 1,0 mg/L). - 44,4% aus n₁ hatten mangelhaften Se-Status bzw. 39,2% SELENOP-Mangel - Signifikanter Unterschied des Se- & SELENOP-Status der Verstorbenen und Überlebenden: 64,7% und 70,6% der Verstorbenen weisen Se- & SELENOP-Mangel auf. 39,3% und 32,6% der Überlebenden weisen Se- und SELENOP-Mangel auf - Der Se-Status war in Proben von überlebenden COVID-Patienten im Vergleich zu Nichtüberlebenden signifikant höher (Se; 53,3 ± 16,2 vs. 40,8 ± 8,1 µg/L, SELENOP; 3,3 ± 1,3 vs. 2,1 ± 0,9 mg/L), - relevanten Rolle des Se für die Genesung von Covid-19-Fällen

4. Dahan et al., 2020: Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation

Population/ Problem	Intervention	Control	Outcome	Result
Ferritin als Marker für die Schwere einer Covid-19-Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> - Auswertung der Labor- daten von hospitalisier- ten Covid-19 -Fällen aus zwei Krankenhäu- sern in Israel - $N_{Ges}=39$ - Wann: Februar bis März 2020 - Alter: 18-82 Jahre - 43,6% ohne chronische Vorerkrankung 	<p>Gruppierung der Kohorte in mit- telschwerer, schwerer und leichter Erkrankung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $N_1=20$ milder Verlauf: Keine Pneumonie - $N_2=9$ mittelschwerer Ver- lauf: Atemnot, Atemfre- quenz $\geq 30/min$, Sauer- stoffsättigung im Blut \leq 93%, $P_a=2/FiO_2$ ratio <300 und/oder Lungenin- filtrationen $>50\%$ zwi- schen 24-48h - $N_3=10$ schwerer Verlauf: Atemversagen, septischer Schock, Multiorganversa- gen 	Ferritinspiegel N_{1-3}	<ul style="list-style-type: none"> - Mittelwert Ferritinspiegel: 1249,37ng/ml (SD 2176,34) - N_1 hatte den niedrigsten Ferritin- Spiegel: 327,27ng/ml, gefolgt von N_2 mit 1555ng/ml und N_3 mit 2817,6 ng/ml - signifikanter Anstieg der Ferritin- spiegel bei Patienten mit mittel- schwerer und schwerer Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit leicht- er Erkrankung nachgewiesen ($P =$ 0,006 bzw. 0,005). - Schwer Erkrankte hatten signifikant höhere Ferritinspiegel (2817,6 ng/ml) als leicht Erkrankte (708,6 ng/ml) $P =$ 0,02. - erhöhte Ferritinspiegel korrelieren mit dem Schweregrad der Erkran- kung - Fazit: Alle Patienten mit COVID-19 sollten auf Hyperferritinämie unter- sucht werden

5. Huang et al., 2020: C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis

Population/ Problem	Intervention	Control	Outcome	Result
Zusammenhang zwischen dem Serum Ferritinspiegel, C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und D-Dimer und dem Covid-19-Schweregrad	<ul style="list-style-type: none"> - 5350 Patienten*Innen aus 25 Studien auf PubMed und EuropePMC - Retrospektive Beobachtungsstudien 		Serum-Ferritin-Spiegel und Mortalität (%)	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit einem schlechten Ergebnis hatten ein höheres Serum Ferritin (SMD 0,90 (0,64, 1,15), $p < 0,0001$; I2: 76%). - Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zeigten, dass der Ferritinspiegel bei Nichtüberlebenden (Mortalität) [SMD 0,96 (0,78, 1,13), $p < 0,00001$; I2: 0%, $p = 0,41$] und Patienten mit schwerem Covid-19-Verlauf [SMD 0,97 (0,43, 1,50), $p < 0,004$; I2: 82%, $p = 0,001$] höher war - Bereinigt um die Störfaktoren Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen und COPD hatte ein erhöhter Ferritinspiegel einen signifikanten Effekt auf einen schweren Krankheitsverlauf ($p > 0,05$) - ein erhöhter Serum-Ferritin-Spiegel ist mit einem schweren Covid-19-Krankheitsverlauf assoziiert

6. C. Zhou et al., 2020: Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19

Population/ Problem	Intervention	Control	Outcome	Result
Zusammenhang von erhöhtem Serum Ferritin- und Hepcidinspiegel mit dem Schweregrad von Covid-19	<p>Insgesamt $N_{ges}=50$ $N_1=12$: schwerer Krankheitsverlauf $N_2=38$ leichter Krankheitsverlauf</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich von klinischen Labordaten und Eisenhomöostase-Biomarker unter den 3 Gruppen - Wann: Februar – März 2020 - Wo: China - Alter: $45,9 \pm 19,8$ - Geschlecht: 50% Männer 	<p>$N_3=50$ gesunde Personen</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50% Männer 	<ul style="list-style-type: none"> - Serum-Ferritin- und Hepcidinspiegel 	<ul style="list-style-type: none"> - N_1 weist höheren Serum Ferritin- und Hepcidinspiegel auf als N_2 und N_3 ($p<0,001$) (207.8 ± 45.2 vs. 135.6 ± 20.7 vs. 85.2 ± 18.6) - Erhöhter Serum Ferritin- und Hepcidinspiegel ist assoziiert mit einem schweren Covid-19-Krankheitsverlauf - Hepcidin und Ferritin sind unabhängige Faktoren auf die Schwere einer Covid-19-Erkrankung (Ferritin: (OR=10,01 [95% CI, 43,362] $p=0,002$), Hepcidin: (OR=10,85 [95% CI 2,322, 50,688] $p=0,002$).

7. Zhao et al., 2020: Serum Iron Level as a Potential Predictor of Coronavirus Disease 2019 Severity and Mortality: A Retrospective Study

Population/ Problem	Intervention	Control	Outcome	Result
Serum-Eisen als potenzieller Risikofaktor für einen schweren Covid-19-Krankheitsverlauf und hoher Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> - N_{Ges}=50 - N₁= 19 (milder Verlauf) - N₂= 18 (schwerer Verlauf) - N₃= 13 (kritischer Verlauf) - Blutuntersuchung vor und nach der Behandlung - Alter: Median 55 Jahre, N₃ statistisch signifikant älter: 66 vs. 49 Jahre p<0,001 - N₃ wiesen häufiger Vorerkrankungen au: Bluthochdruck, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen - Geschlecht: 60% Männer - Ort: China, Wuhan - Statistische Analyse mit SPSS 		<ul style="list-style-type: none"> - Serum-Eisen-spiegel (µmol/L) - Mortalität (%) - Korrelation (r) - Unabhängiger Risikofaktor 	<ul style="list-style-type: none"> - Signifikant niedriger Eisenspiegel bei N₁₋₃ <ul style="list-style-type: none"> ○ 45 (90%) weisen niedrige Serum-Eisenspiegel auf (<7,8, P=0,32) - Serum-Eisen war signifikant niedriger bei N₂ im Vergleich zu N₁ (4,9 vs. 6,6) - Nach der Behandlung höheres Serum-Eisen bei N₁₋₃ (>10, P=0,198) - Kein signifikanter Unterschied des Serum-Eisens vor der Behandlung zwischen Überlebenden und verstorbenen (6,2 vs. 4,1, (P=0,118) - Signifikanter Unterschied des Serum-Eisens zwischen Verstorbenen und Überlebenden nach der Behandlung (19,1 vs. 5,5, P=0,002) <ul style="list-style-type: none"> ➔ Niedriges Serum-Eisen nach der Behandlung Indikator für schweren Verlauf/ Tod - Schweregrad von Covid-19 korreliert negativ mit Serum-Eisen vor (r = -0,390, P < .001) und nach (r = -0,31, P = 0.034) der Behandlung - niedriger Eisenspiegel unabhängiger Risikofaktoren an Covid-19 zu sterben (P=0,013 vs. P = 0,006)

8. Tan et al., 2020: A cohort study to evaluate the effect of combination Vitamin D, Magnesium and Vitamin B12 on progression to severe outcome in older COVID-19 patients

Population/ Problem	Intervention	Control	Outcome	Result
<p>Wirkung von Vitamin D, Magnesium und Vitamin B12 (DMB) auf den Covid-19-Krankheitsverlauf bei älteren Covid-19-Patienten*Innen N=43, 50 Jahre und älter</p>	<ul style="list-style-type: none"> - N_{Ges}=43 - Alter: 50+ - N₁= 17, die nach dem 06.04.2020 diagnostiziert worden sind, bekamen DMB-Präparat (Vitamin D3 1000 IU, Magnesium 150mg und Vitamin B12 500mcg oral verabreicht, wenn sie bislang keine Sauerstofftherapie benötigten. → Dauer Median: 5 Tage - Wo: Singapur - Wann: Januar bis April 2020 	<ul style="list-style-type: none"> - N₂=26 - keine Verabreichung von DMB - Demographisch und klinische Daten signifikant unterschiedlich 	<p>Anteil Fälle, die Sauerstofftherapie und/oder Behandlung auf der Intensivstation (ICU) benötigen (%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - N₁ benötigte statistisch signifikant nicht so häufig, wie N₂ einer Sauerstofftherapie (17,6% vs. 61,5%, P=0,006). - Nach getrennter Bereinigung um Alter oder Hypertonie in einer multivariaten Analyse behielt die Interventionsgruppe eine protektive Bedeutung - DMB-Exposition war in univariaten bzw. multivariaten Analysen mit Odds Ratios von 0,13 (95% KI: 0,03 - 0,59) und 0,20 (95% KI: 0,04 - 0,93) für die Sauerstofftherapie und/oder ICU assoziiert - Subgruppenanalyse: Fälle mit Diabetes und Alter <60Jahren ausgeschlossen <ul style="list-style-type: none"> ○ N₁: 25% benötigen Sauerstofftherapie oder ICU ○ N₂:58% benötigen Sauerstofftherapie oder ICU - Die Kombination von Vitamin D/Magnesium/Vitamin B12 bei älteren COVID-19-Patienten ging mit einer signifikanten Verringerung des Anteils der Patienten, die Sauerstoffunterstützung und/oder ICU benötigten.

9. Im et al., 2020: Nutritional status of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Population/ Problem	Intervention	Control	Outcome	Result
Den Ernährungsstatus bei Covid-19-Patienten*Innen zu identifizieren	<ul style="list-style-type: none"> - N₁=50 - Wo: Inha Universitätsklinikum Korea - Wann: Februar – Juni 2020 - Vitamin B1, B6, B12, D (25-Hydroxyvitamin D), Folat-, Selen- und Zinkspiegel wurden bei 50 hospitalisierten Patienten mit Covid-19 gemessen. - Kinder & Ausländer wurden ausgeschlossen - Anteil Männer: 42% 	<ul style="list-style-type: none"> - N₂=150 - gesunde Patienten*Innen, die für Check-Up ins Krankenhaus kamen im gleichen Zeitraum - Nur für Vergleich der Vitamin D-Level 	Anteil Covid-19-Fälle mit Nährstoffdefizit	<ul style="list-style-type: none"> - 24% der Fälle hatten einen schweren (≤ 10ng/dl), 76% einen Vitamin-D-Mangel (≤ 20 ng/dl) und 42% einen Selen-Mangel. - Bei den Vitaminen B1, B6 und B12, Folat und Zink wurde kein signifikanter Anstieg des Mangels festgestellt - N₁ zeigte signifikant niedrigere Vitamin-D-Werte als N₂ (\bar{X} 15,73 ng/dl vs. 25,03ng/dl) - schwerer Vitamin-D-Mangel (basierend auf 10 ng/dL) wurde bei 24% der Patienten in N₁ und bei 7,3% in N₂ festgestellt. - Vitamin D-Mangel (≤ 20 ng/dl) wurde 74% in N₁ und bei 43,3% in N₂ ermittelt - 91,7% der Fälle mit Atembeschwerden wiesen einen Mangel an mindestens einem Nährstoff auf. - 66,7% der milden Covid-19-Fälle wiesen einen Vitamin-D-Mangel auf und 44,4% hatten ein Selendefizit - 80% der künstlich beatmeten Covid-19-Fälle hatten einen Vitamin-D-Mangel und 100% ein Selendefizit - Hinweis darauf, dass Mangel an Vitamin D oder Selen die Immunabwehr gegen Covid-19 herabsetzen und einen schweren Krankheitsverlauf verursachen kann; jedoch genauere und groß angelegte Studien erforderlich.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Lisa Eppelmann, geboren am 02.03.1999 in Lübbecke, versichere hiermit, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den



Unterschrift des Studierenden