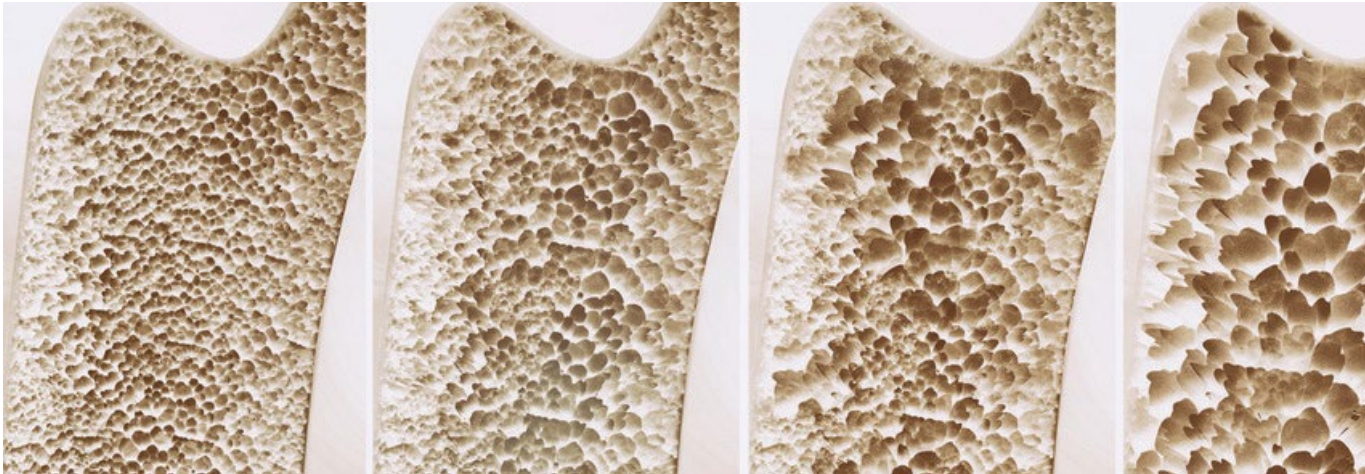


## Reumatoïde artritis, osteoporose, artrose en meer:

twee nieuwe opties voor het bewegingsapparaat met borium en Prevotella



Osteoporose, niveau 1 tot en met 4

Het is algemeen bekend dat inname van voldoende voedingsstoffen (vooral calcium, magnesium, fosfor, fluor, vitamine D, K e.a.), het hormoonstelsel en lichaamsbeweging van belang zijn voor de gezondheid van het bewegingsapparaat. Deze kennis wordt dan ook vaak benut voor therapeutische doeleinden - maar helaas nog steeds niet vaak genoeg. Twee andere factoren die invloed hebben op de botten en gewrichten en binnen de wetenschap momenteel veel worden besproken en onderzocht worden hier als nieuwe opties ter voorkoming en behandeling voorgesteld: het in dit opzicht al veel te lang miskende element borium en Prevotella, een bacteriesoort die in het intestinale microbioom van de mens voorkomt en met het optreden van reumatoïde artritis correleert.

### Borium

Van het element borium is al jaren bekend dat het een rol speelt bij de gezondheid van botten en gewrichten [1]. De aanwijzingen daarvoor waren echter niet erg duidelijk, omdat de betreffende onderzoeken slechts met enkele proefpersonen werden verricht. Recentere studies benadrukken de bevindingen over de nuttige eigenschappen van borium voor het bewegingsapparaat, maar grootschalig onderzoek hiernaar is nog steeds

niet verricht. Daarom ontbreekt dit zeldzame halfmetaal tot op heden in de lijst van erkende therapeutische mogelijkheden voor het bewegingsapparaat en is het ook nog steeds niet officieel erkend als essentieel (ultra-) sporenelement [2]. Ook voedingssupplementen voor botten en gewrichten bevatten zelden het sporenelement borium. Dit laatste is wellicht een gevolg van het verbod op geneesmiddelen met boorzuur en de bijbehorende esters en zouten, dat het Duitse ministerie van volksgezondheid sinds 1984 hanteert [3], en de classificatie van boorzuur als reproductietoxische substantie door het Europese Agentschap voor chemische stoffen 2010 [4]. Ook de boriumbeoordeling van de EFSA uit 2004 [5] zal van invloed geweest zijn. In dit verband werd erop gewezen dat het onschadelijke en therapeutisch bruikbare doseringsspectrum van borium - net als dat van fluor- gering is.

### Borium

- Therapeutische dosis: 3-15 mg/dag [6]
- Bijwerkingen als gebrek aan eetlust, misselijkheid, diarree, braken, prikkelbaarheid en cerebrale convulsies komen pas bij doses van > 100 mg/dag voor [7].
- UL: 10 mg/d (EFSA), 0,4 mg/kg KG/dag (WHO), 20mg/d (Institute of Medicine, USA)

Er werd geadviseerd om rekening te houden met andere bronnen van borium (boorzuur in de lucht (aan zee), in cosmetica, verpakkingen enz.), om er zeker van te zijn dat bij aanvullende toediening van borium het Tolerable Upper Intake Level (UL) niet zou worden overschreden. Bij inname van borium als voedings-supplement zou een maximale hoeveelheid van 1 mg/dag moeten worden aangehouden. Het is frappant dat de WHO en het IOM het UL hoger schatten (zie kader).

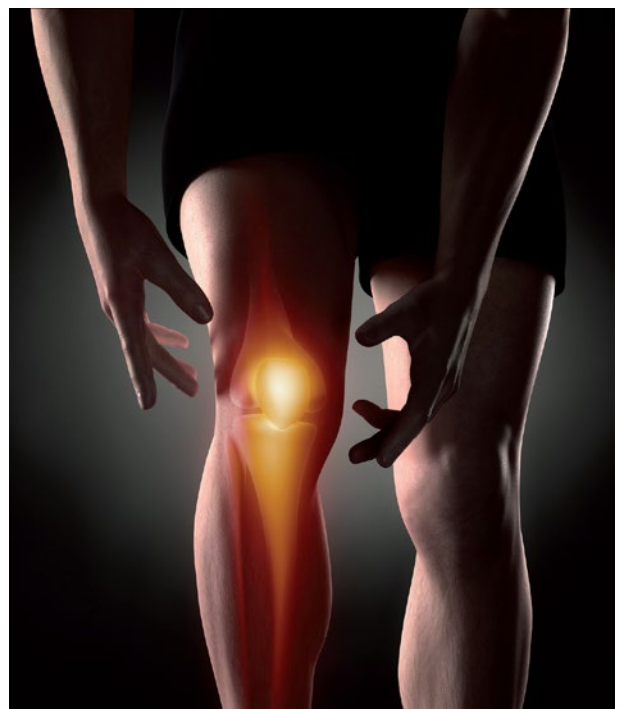
Dat overmatige inname van borium gezondheidsproblemen kan veroorzaken, valt echter niet te ontkennen. Toediening van het element zonder dat daaraan voorafgaand een boriumtekort is

### Analyse van borium in serum

Aangezien borium nog niet officieel is erkend als essentieel sporenelement en pas sinds kort een aandachtspunt op het gebied van laboratoriumonderzoek binnen de geneeskunde is, zijn er op dit moment nog geen normwaarden beschikbaar. Daarom wordt ter beoordeling van een analyse een voorlopige referentiewaarde in serum van 18–111 µg/l gebruikt.[8].

1. Borium beperkt het renale verlies van calcium en magnesium [9] en regelt ook de fosfor- en vitamine-D-huishouding. Daardoor is een grotere hoeveelheid van deze macrovoedingsstoffen beschikbaar voor de opbouw van botweefsel.
2. Een tekort aan borium leidt tot veranderingen in de calciumstofwisseling en daardoor kunnen dan weer osteoporosesymptomen de kop opsteken. Door het tekort neemt de calcitonineconcentratie in plasma af. Een gelijktijdig magnesiumtekort versterkt de effecten nog eens [10]. Bij een tekort aan borium kan een osteopenie of osteoporose dus ook ontstaan als er genoeg calcium in het lichaam aanwezig is. Dat geeft eens te meer aan dat langdurig slechte voeding hoogstwaarschijnlijk zal leiden tot een te lage botdichtheid.
3. Borium verhoogt de serumspiegel van 17-β-estradiol, testosteron en vitamine D [11, 12, 13]. Op die manier verbetert borium de opname en de opslag van calcium in de botten en dus de botstabiliteit en door deze eigenschap is borium bijzonder interessant voor personen met een te lage botdichtheid in het algemeen en voor postmenopauzale vrouwen in het bijzonder.

4. Borium inhibeert de enzymgroepen van de cyclo-oxygenasen en lipoxygenasen, remt de synthese van leukotriënen en zuurstofradicalen (ROS) en treedt in verbinding met de proinflammatoir werkende transcriptiefactor NF-kB. Op die manier neemt borium invloed op de ontstekingscascade en heeft het op verschillende niveaus een anti-inflammatoir effect [14]. Deze eigenschappen van borium zorgen ervoor dat het element voor patiënten met artrose en reumatoïde artritis zeer interessant is. Ook daarvoor zijn al enige tijd geleden aanwijzingen gevonden. In publicaties uit 1981 en 1991 wordt beschreven dat het boriumgehalte van artritische femurkoppen slechts half zo hoog was als het boriumgehalte van gezonde femurkoppen [15] resp. dat het boriumgehalte van botten en het synoviale vocht bij patiënten met RA lager was dan bij gezonde personen [16]. In dit verband is ook van betekenis dat in regio's met een boriuminname van ≤ 1mg/ dag de incidentie van RA tussen 20 en 70% ligt, in regio's met een boriuminname van 3-10 mg/ dag echter 0-10% bedraagt [17]. En in de jaren 90 leidde de toediening van boorzuur (6 mg borium/ dag, gedurende acht weken) [18] tot een aanzienlijke afname van ontstekingsverschijnselen, pijn en het aantal aangedane gewrichten van RA-patiënten. Bij het laatstgenoemde onderzoek waren echter slechts 20 patiënten betrokken, zodat de zeggingskracht ervan vrij laag is.



aangetoond verdient dan ook geen aanbeveling en kan zelfs als onachtzaam worden aangemerkt. Alleen als betrouwbare gegevens over de boriumstatus beschikbaar zijn, is het risico van een beperkt doseringsspectrum goed hanteerbaar. Laboratoriumonderzoek van borium in serum is beschikbaar. Dat betekent dat het doseringsrisico noch de kosten van het laboratoriumonderzoek een reden vormen om de goede therapeutische opties die borium juist voor het bewegingsapparaat kan bieden niet te benutten.

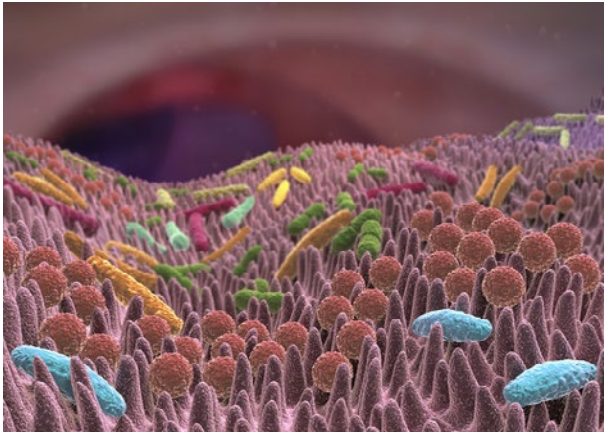
In het kader van nieuw wetenschappelijk onderzoek wordt gekeken naar calciumfructoboraat, een complex van boorzuur en fructose en een natuurlijk ingrediënt van voedingsmiddelen (tab. 1). Bij 60 patiënten met primaire osteoarthritis bracht deze substantie in het kader van een wetenschappelijk onderzoek al na 14 dagen een verbetering van de ontstekingsparameters (BSG, CRP, fibrinogeen) teweeg [19]. Deze resultaten zijn hoopgevend voor patiënten en voor behandelaars. Ze moedigen aan borium in het therapieconcept voor aan het bewegingsapparaat gerelateerde klachten te integreren. Dit kan in de eerste plaats via de voeding, die veel fruit, groente en kruiden moet bevatten. Nadat het boriumtekort betrouwbaar is aangetoond kunnen aanvullend voedings-supplementen met borium worden ingenomen (bij voorkeur in de vorm van calciumfructoboraat). Hopelijk worden er in de nabije toekomst meer geschikte producten op de markt gebracht.

Gemiddeld boriumgehalte van geselecteerde voedingsmiddelen	
Bron (20)	borium (mg/kg)
honing	7,2
appel	2,73
rozijnen	25
pruimen, gedr.	27
dadel, gedr.	9,2
amandelen	23
pinda's	18
hazelnoten	16
wit brood	0,2
wijn	3,5 ug/ml
bier	1,8 ug/ml

Gemiddeld boriumgehalte van geselecteerde voedingsmiddelen		
Bron (21)	fructoboraat (ppm)	borium (ppm)
lijnzaadkiemen	80	800
paardenbloemwortel	80	200
honing	7	12
appels	3,5	25
vijgen	35	15
rozijnen	5	28

### Prevotella

In de afgelopen jaren heeft de laboratoriumtechniek voor het onderzoeken van menselijk microbiota grote sprongen voorwaarts gemaakt. Dankzij de 16S-rRNA analyse kunnen nu alle bacteriën van de microbiota worden gedetecteerd en niet meer alleen die bacteriën die onder laboratoriumomstandigheden kunnen worden gekweekt. Ook het geslacht *Prevotella* behoort tot de bacteriën die met traditionele onderzoeksmethoden zonder 16S-rRNA-analyse niet konden worden opgespoord. Veel studies die gebruik maken van de nieuwe techniek zijn gericht op onderzoek van het menselijke intestinale microbiom. Inmiddels is gebleken dat in de darm van een mens 10 tot 100 miljard bacteriën leven die in ongeveer 1000 soorten kunnen worden onderverdeeld. Als deze soorten worden onderverdeeld naar geslacht, levert dat zogenaamde "enterotypes" op: intestinale microbiomen waarbij een bepaalde bacteriesoort vaker voorkomt in de darm dan andere. Welke bacteriën in de darm aanwezig zijn en welke bacteriën overheersen houdt verband met het voedingspatroon van de betreffende persoon. Drie enterotypes komen frequent voor: het *Bacteroides*-type, dat vooral bij vleeseters voorkomt, het *Prevotella*-type, dat het vaakst bij vegetariërs wordt gezien, en het *Ruminococcus*-type, dat vooral bij een voedingspatroon met veel koolhydraten en suiker optreedt [22]. Deze enterotypes en ook de gehele bacteriële samenstelling van het intestinale microbiom van een mens blijven gedurende lange periodes tamelijk stabiel en zijn individueel beschouwd vrij uniek - een nieuw soort "vingerafdruk" van de mens.



Darmflora, (rendering)

### 16S-rRNA-analyse

Ribosomale RNA's (rRNA) zijn belangrijke bestanddelen van de ribosomen, die voor hun functie (translatie van de eiwitbiosynthese) van essentieel belang zijn. Daarom zijn rRNA's binnen hun functionele secties sterk geconserveerd en door relatief weinig mutaties in de evolutie gewijzigd. Op basis van een vergelijking van hun sequenties kan dan ook de verwantschapsgraad van species (stambomen) in kaart worden gebracht en kunnen species worden bepaald. Met behulp van deze techniek kunnen alle levende wezens die in een organisme aanwezig zijn worden gedetecteerd. Dergelijke analyses doen vermoeden dat er beduidend meer bacteriën zijn dan tot dusver bekend is. Dit geldt vooral voor het menselijke microbiom.

Dat er sprake is van veelvuldige wisselwerkingen tussen de bacteriën in de darm en hun host is al lang bekend. De darmflora produceert stoffen die belangrijk zijn voor de verzorging van de darm (butyraat), sommige bacteriën maken vitamines voor de host aan, andere helpen bij de spijsvertering of bevorderen de peristaltiek en alle bacteriën samen ondersteunen het immuunsysteem, zorgen dat het milieu voor pathogenen ongunstig is en verdringen deze door hun numerieke superioriteit op het slijmvlies. Het is dus aannemelijk dat de darmflora ook een rol kan spelen bij het ontstaan of het voorkomen van bepaalde ziekten. Met het oog hierop zijn verschillende onderzoeken verricht naar reumatoïde artritis (RA), in de hoop in de toekomst meer inzicht te krijgen in de oorzaken van de aandoeningen en op die manier te komen tot nieuwe opties voor de behandeling en preventie ervan.

Hoe een RA precies ontstaat, is tot op heden niet

### Tekenen van ontsteking

*Prevotella copri* kan als algemeen teken van ontsteking in de darm worden gebruikt. In de reeds genoemde studie van Scher et. al.[26] is deze bacterie toegediend aan genetisch voorbelaste laboratoriummuizen (C57BL/6) waarvan de darmflora hieraan voorafgaand was vernietigd met antibiotica. *Prevotella copri* verspreidde zich snel in de darm van deze muizen, was zelfs al gauw de overheersende bacterie in het intestinale microbiom van de dieren en verdrong daardoor andere bacteriën (Bacteroidales, Lachnospiraceae; een vergelijkbare samenstelling hadden de microbiomen van de onderzochte RA-patiënten). Na deze verandering van het intestinale microbiom kregen de dieren gedurende zeven dagen een chemische substantie toegediend, die in laboratoria voor het tweewegbrengen van een colitis wordt gebruikt (dextran-natriumsulfaat, DSS). In vergelijking met de controlegroep werden bij de muizen die met *Prevotella copri* waren behandeld al gauw tekenen van een colitis gevonden: Ze verloren gewicht, de CD4<sup>+</sup>-T-cellen van de lamina propria maakten meer interferon- $\beta$  aan, de ontsteking van de darm werd endoscopisch bevestigd en op het histologische vlak trad een beschadiging van het epitheel op. Deze resultaten doen vermoeden dat *Prevotella copri* als overheersende bacterie van het intestinale microbiom in staat is ontstekingen te bevorderen bij een host met een genetische predispositie

volledig opgehelderd. Vast staat dat het om een multifactorieel proces moet gaan. Allereerst speelt de genetische achtergrond van de betrokkene een rol en in de tweede plaats kunnen milieufactoren als bacteriële of virale infecties, overmatige stress, hormonale veranderingen en dergelijke een rol spelen bij het ontstaan van de ziekte. Maar ook een combinatie van de genoemde oorzaken hoeft niet per se te leiden tot een uitbraak van de ziekte, het optreden van de autoimmunreactie van RA is daarmee niet afdoende te verklaren. Nu wordt vermoed dat de "missing link" wellicht moet worden gezocht in de darmflora en verschillende onderzoeken in de afgelopen jaren hebben zich dan ook beziggehouden met die vraag.

In 2012 is de intestinale microbiota van RA-patiënten die nog niet lang ziek waren en nog geen medicamenteuze therapie hadden ondergaan geanalyseerd om de exacte bacteriële samenstelling in kaart te brengen. Bij veel patiënten werd een *Prevotella*-type gevonden waarbij de bacterie *Prevotella copri* het sterkst vertegenwoordigd was en *Bacteroides* en andere nuttige darmbacteriën waren verminderd [23]. Bij patiënten die al langer ziek waren en medicijnen hadden ontvangen en ook bij gezonde personen uit de controlegroep werden bij onderzoek geen grotere aantallen van *Prevotella copri* gevonden.

Dus grotere aantallen van deze bacteriesoort in de darm zouden wel eens verband kunnen houden met de uitbraak van de ziekte. In het kader van een recent onderzoek [24] werd bij genetisch gepredisponeerde laboratoriummuizen met een steriele darm het door *Prevotella copri* gedomineerde microbiom van RA-patiënten in de darm geïnjecteerd. De dieren ontwikkelden vervolgens geactiveerde autoreactieve T-cellen in de darm en tenslotte een RA. Dit is nog een duidelijke aanwijzing voor de aanname dat een dysbiose met overheersende *Prevotella copri* een essentiële factor zou kunnen zijn bij het ontstaan van RA.

Diëtistisch onderlegde behandelaars is in dit kader vast een tegenstrijdigheid opgevallen. Het *Prevotella*-enterotype binnen het intestinale microbiom komt vooral voor bij mensen met een vegetarisch voedingspatroon. Dit voedingspatroon is bekend om zijn ontstekingsremmende eigenschappen en past dan ook bij een RA-therapie. In de dagelijkse praktijk is gebleken dat deze maatregel juist is.

En nu wordt opeens gesteld dat *Prevotella* als overheersende bacterie in de darm het risico op een RA verhoogt? Deze tegenstrijdigheid wordt verklaard als we een andere vertegenwoordiger van het geslacht *Prevotella* onderzoeken met betrekking tot RA: *Prevotella histicola*. Als deze *Prevotella*-soort wordt toegediend aan muizen met een predispositie voor RA en de darm koloniseert, weet de bacterie bij enkele proefdieren te voorkomen dat de ziekte zich manifesteert. Als de ziekte desondanks uitbreekt, dan zorgt deze bacterie in de darm

ervoor dat de RA-symptomen beduidend zwakker zijn dan bij de controlegroep [25]. *Prevotella histicola* leidde bovendien tot een aantoonbare afname van de darmpermeabiliteit en verlaagde de ontstekingsbevorderende cytokinen. *Prevotella histicola* hoort van nature ook thuis in het intestinale microbiom van de mens. Binnen afzienbare tijd zullen er dan ook vast studies op touw worden gezet, die *Prevotella histicola* bij de mens bestuderen. Als dan de positieve resultaten met betrekking tot RA worden bevestigd, zou toediening van de bacterie wel eens een belangrijke nieuwe therapiemogelijkheid kunnen zijn. Voor de toekomst van deze bacterie binnen de geneeskunde is van belang dat in het boven beschreven onderzoek orale toediening van de bacterie plaatsvond en een gunstig resultaat liet zien, dat zou de toekomstige toepassing van de therapie een stuk gemakkelijker maken.

Al deze resultaten kunnen echter nu al nuttig zijn bij het voorkomen en behandelen van RA. *Prevotella copri* is bij laboratoriumonderzoek gemakkelijk te detecteren. Een eenvoudig fecesmonster is voldoende voor een moleculair-genetische microbiomanalyse. Aan de hand daarvan kan het enterotype en het *Prevotella copri*-aandeel van de darmflora van een patient worden bepaald. Vooral bij patiënten waarbij RA voorkomt in de familie is een dergelijk fecesonderzoek interessant. Deze patiënten kunnen namelijk een genetische dispositie voor de ziekte hebben. Mocht bij u een *Prevotella*-enterotype met *Prevotella copri* als overheersende bacterie worden gevonden, dan kunnen concrete preventieve maatregelen worden getroffen die een uitbraak van de ziekte vertragen of wellicht zelfs helemaal voorkomen.

**Bronvermelding:**

1. Nielsen, F.H.: *Studies on the relationship between boron and magnesium which possibly affects the formation and maintenance of bones.* *Magnesium Trace Elements*, 1990; 9(2): 61-9
2. [www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte](http://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte)
3. *Besluit van het Duitse ministerie van Volksgezondheid van 25-07-1983*
4. *Verordening 1272/2008EG betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels en de REACH- wijzigingsverordening 790/2009/EG*
5. EFSA, 2004: *Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of boron (Sodium Borate and Boric Acid), (Request No EFSA-Q-2003-018); The EFSA Journal Vol. 80:1-22*
6. Gröber, U.; Kisters, K.: *Das Ultrapurenelement Bor.* *Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin* 2015(4):9-15
7. Gröber, U.; Kisters, K.: *Das Ultrapurenelement Bor.* *Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin* 2015(4):9-15
8. *Eigen gegevens*
9. Nielsen, FH, Hunt, CD, Mullen, LM, Hunt, JR.: *Effect of dietary boron on mineral, estrogen and testosterone metabolism in postmenopausal woman.* *FASEB J.* 1987, 1(5): 394-397
10. Nielsen, F.H.: *Studies on the relationship between boron and magnesium which possibly affects the formation and maintenance of bones.* *Magnesium Trace Elements*, 1990; 9(2):
11. Nielsen, F. H.; Hunt, C.D.; Mullen, L.M.;, Hunt, J.R.: *Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women.* *FASEB J.* 1987 Nov;1(5):394-7
12. Nielsen, F.H., Mullen, L. M., Gallagher, S. K.: *Effect of boron depletion and repletion on blood indicators of calcium status in human fed a magnesium-low diet.* *Journal of trace Elements and experimental Medicine*, 1990, 3, 45-54
13. Naghii, M. R.; Mofid, M.; Asgari, A. R.; Hedayati, M.; Daneshpour, M.S.: *Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines.* *J Trace Elem Med Biol.* 2011 Jan;25(1):54-8. doi: 10.1016/j.jtemb.2010.10.001. Epub 2010 Dec 3.
14. Gröber, U.; Kisters, K.: *Das Ultrapurenelement Bor.* *Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin* 2015(4):9-15
15. Newnham, RE.: *Mineral imbalance and boron deficiency.* In: *Trace Element Metabolism in Man and Animals. Trace Elements in Man and Animals (TEMA)-4* (Howell J McC, Gawthorne JM, White CL, eds). Canberra, Australia: Australian Academy of Science, 1981; 400-402
16. Havercroft, JM, Ward NI.: *Boron and other elements in relation to rheumatoid arthritis.* In: *Trace Elements in Man and Animals 7* (Momcilovic B, ed). Zagreb:IMI, 1991;8.2-8.3
17. Newnham, Rex, E.: *Essentiality of Boron for Healthy Bones and Joints; Environmental Health Perspectives* 102(7), 83-85, 1994
18. Newnham, Rex, E.: *Essentiality of Boron for Healthy Bones and Joints; Environmental Health Perspectives* 102(7), 83-85, 1994
19. Scorei R, Mitrut P, Petrisor I, Scorei I (2011) *A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the effect of calcium fructoborate on systemic inflammation and dyslipidemia markers for middle-aged people with primary osteoarthritis.* *Biol Trace Elem Res* 144:253-63, doi: 10.1007/s12011-011-9083-0
20. Hunt CD1, Shuler TR, Mullen LM: *Concentration of boron and other elements in human foods and personal-care products.* *J Am Diet Assoc.* 1991 May;91(5):558-68

21. George Dan Mogosanu, Andrei Bita, Ludovic Everard Bejenaru, Cornelia Bejenaru, Octavian Croitoru, Gabriela Rau, Otilia-Constantina Rogoveanu, Dan Nicolae Florescu, Johnny Neamtu, Iulia Daria Scorei, Romulus Ion Scorei: Calcium Fructoborate for Bone and Cardiovascular Health, *Biol Trace Elem Res* (2016) 172:277-81, DOI 10.1007/s12011-015-0590-2
22. Manimozhiyan Arumugam, Jeroen Raes, Eric Pelletier et al. and Peer Bork: Enterotypes of the human gut microbiome, *Nature*. May 12, 2011; 473(7346): 174-180
23. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, Rostron T, Cerundolo V, Pamer EG, Abramson SB, Huttenhower C, Littman DR.: Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013 Nov 5;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202
24. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, Hirota K, Matsushita M, Furuta Y, Narazaki M, Sakaguchi N, Kayama H, Nakamura S, Iida T, Saeki Y, Kumanogoh A, Sakaguchi S, Takeda K.: Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov;68(11):2646-2661. doi: 10.1002/art.39783
25. Marietta EV, Murray JA, Luckey DH, Jeraldo PR, Lamba A, Patel R, Luthra HS, Mangalam A, Taneja V: Human Gut-Derived *Prevotella histicola* Suppresses Inflammatory Arthritis in Humanized Mice. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jun 23. doi: 10.1002/art.39785
26. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, Rostron T, Cerundolo V, Pamer EG, Abramson SB, Huttenhower C, Littman DR.: Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013 doi: 10.7554/eLife.01202t

**Heeft u nog vragen? Bel gerust.  
Wij staan u graag te woord!**

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

D - 65555 Limburg

Tel. NL: 088 - 10 10 880

**info@biovis.nl**

## **Illustratieverantwoording:**

© crevis - stock.adobe.com

© CLIPAREA.com - stock.adobe.com

© Alex - stock.adobe.com

***biovis'***

**Diagnostik MVZ GmbH**

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de