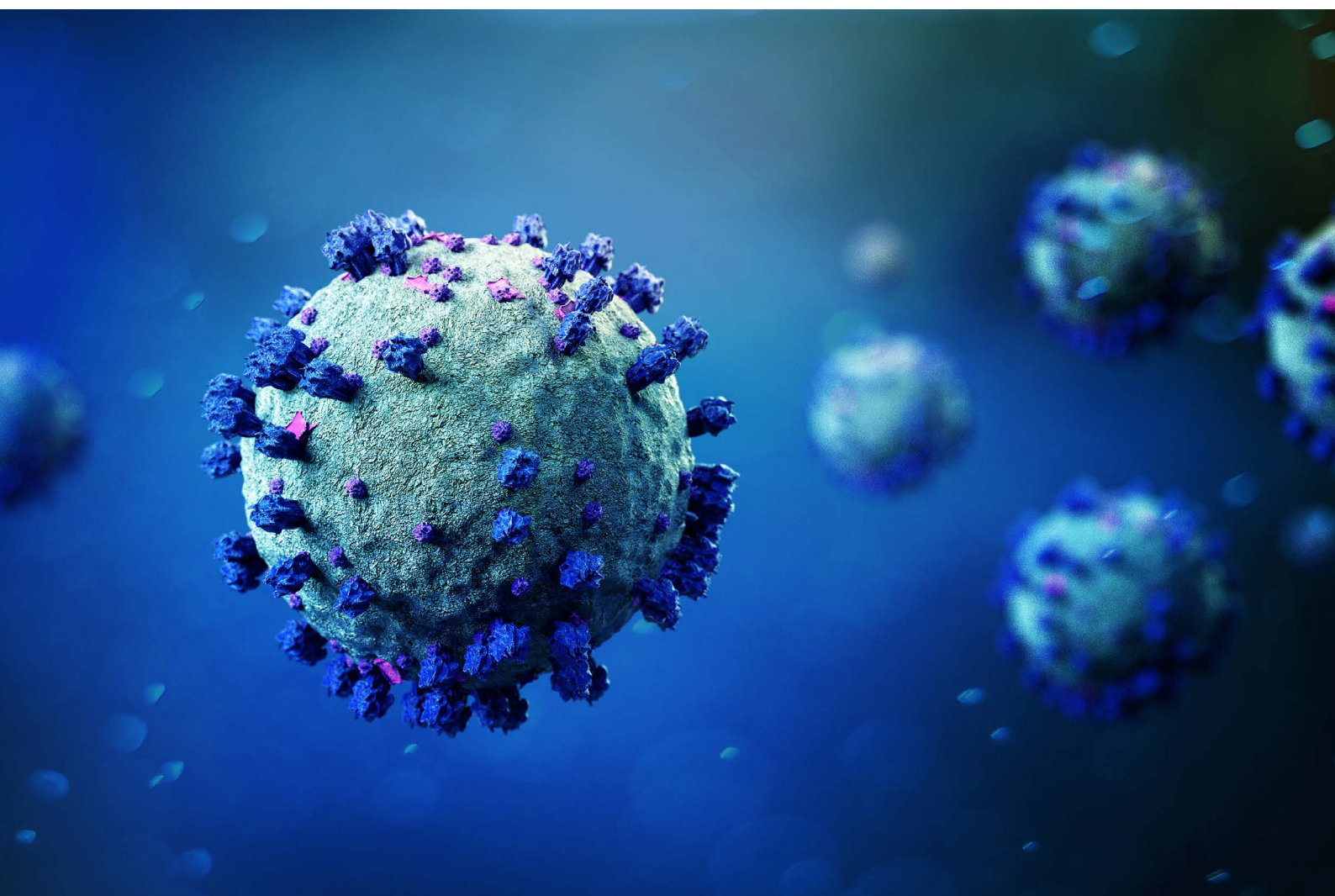
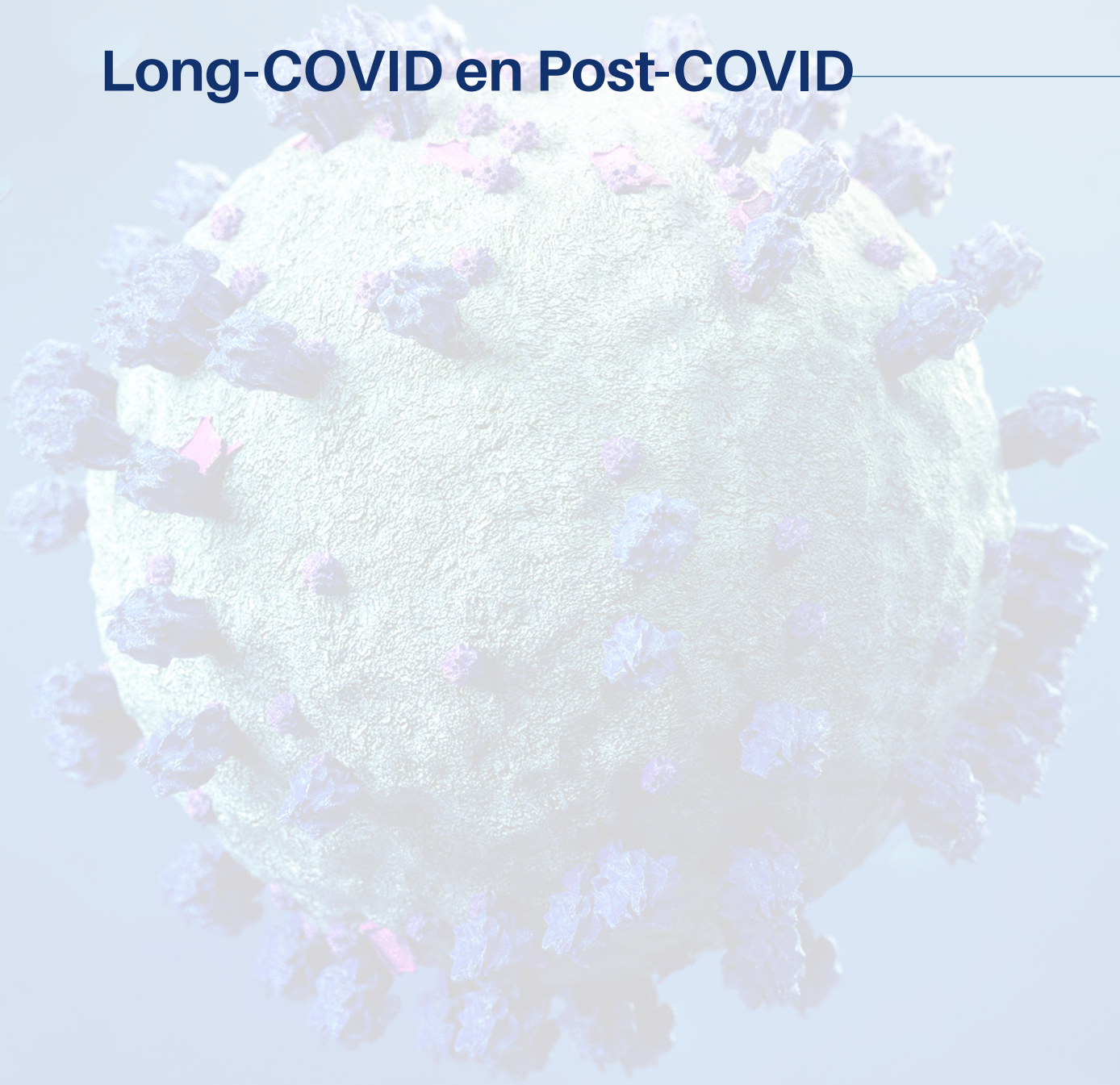


Long-COVID en Post-COVID



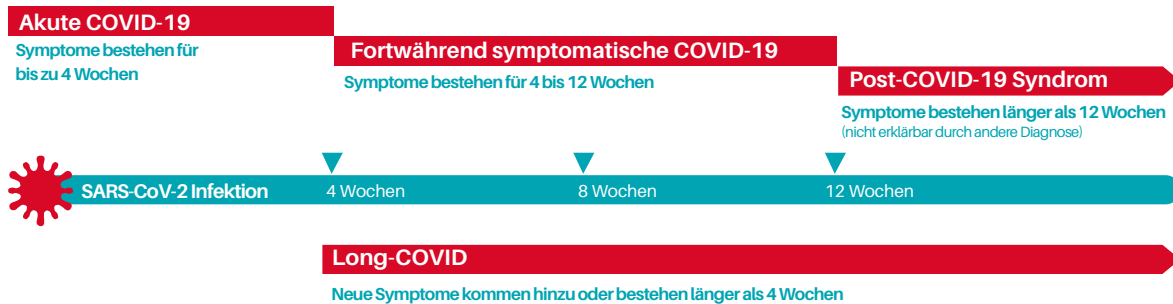
Prof. Dr. med. Burkhard Schütz

Long-COVID en Post-COVID



Na een acute infectie met **SARS-CoV-2** kunnen er aanhoudende symptomen zijn, die na een periode van vier weken vanaf de infectie **Long-COVID** worden genoemd. Als de symptomen langer dan twaalf weken aanhouden, spreekt men van een **Post-COVID syndroom**.

De **frequentie** van het Post-COVID-syndroom bedraagt ongeveer 15% [1]. De concrete causale verbanden zijn nog niet sluitend onderzocht. Ze lijken multifactorieel te zijn en niet bij elke patiënt hetzelfde. Mogelijke oorzaken zijn waarschijnlijk langdurige weefselschade, persistentie van virussen [3,4,5], chronische ontsteking of auto-immuunverschijnselen [6,7]. Volgens de huidige bevindingen worden hyperinflammatie of auto-immuniteit bevorderd door een pre-infectieuze dysbiose van de darmmicrobiota. Deze is typisch voor COVID-19 patiënten en correleert met de ernst van de ziekte [8,9].



Afb. 1

COVID-19 nomenclatuur in een overzicht (gewijzigd naar Nice et al. 2020 [2])

Symptomen

Patiënten met Long-/Post-COVID beschrijven zeer vaak een uitgesproken vermoeidheid. Zo een vermoeidheid kan ook optreden bij andere virale ziekten, bijv. na infectieuze mononucleose veroorzaakt door het Epstein-Barr virus (EBV), na infecties met andere humane herpesvirussen (HHV), na influenza of na ziekten veroorzaakt door rickettsia [10,11,12].

Naast vermoeidheid [13] worden vooral kortademigheid, spier- of gewrichtspijn en verminderde lichamelijke en geestelijke prestaties beschreven, die gepaard kunnen gaan met angststoornissen, depressie en slaapstoornissen. In principe kan Long/Post-COVID zowel na een mild als ernstig ziekteverloop voorkomen [14,15].



Afb. 2

Een groot deel van de patiënten klaagt over ernstige (pathologische) vermoeidheid met een sterk verminderde veerkracht. Bron „S1-Leitlinie Long-/Post-COVID“ van de AWMF; Registernummer 020 - 027



Afb. 3

Long-COVID symptomen gerangschikt naar frequentie [22,23]

Bron „S1-Leitlinie Long-/Post-COVID“ van de AWMF; Registrummer 020 - 027

Oorzaken van Long-/Post-COVID

De precieze oorzaken van Long-/Post-COVID zijn nog niet bekend. Naast hardnekkige virussen en auto-immuunverschijnselen, die we hieronder zullen bespreken, worden voor vermoeidheid, fibromyalgie-achtige pijn of verminderde lichamelijke en geestelijke prestaties ook andere factoren verantwoordelijk gehouden. Het gaat hierbij vooral om:

- Lage levels van stresshormonen [16]
- Laaggradige ontstekingsreacties [17,18]
- Metabolische veranderingen [19]
- Mitochondriale disfunctie [20]

Diagnostiek bij Long-/Post-COVID

Volgens de huidige richtlijnen wordt laboratoriumdiagnostiek voornamelijk gebruikt om ziekten uit te sluiten die relevant zijn voor de differentiaaldiagnose. Daartoe behoren hart- en longziekten, anemie, schildklierdisfuncties, hormonale disbalans, chronische bacteriële infecties of stofwisselingsziekten (diabetes). De aanbevolen diagnostiek om deze ziekten uit te sluiten omvat de volgende parameters [21]:

S1-richtlijn Long-/Post-COVID: uitsluiting van relevante ziektes (differentiaaldiagnose)

- Bloedbeeld, CRP, ferritine, bloedglucose, creatinine, GFR, transaminasen (ASAT, ALAT, GGT), cortisol basaal
- Schildklier basisprofiel (TSH, fT3, fT4)
- Indien hart- en vaatziekten worden vermoed, wordt het profiel aangevuld met: troponine, NT-proBNP en D-dimeren

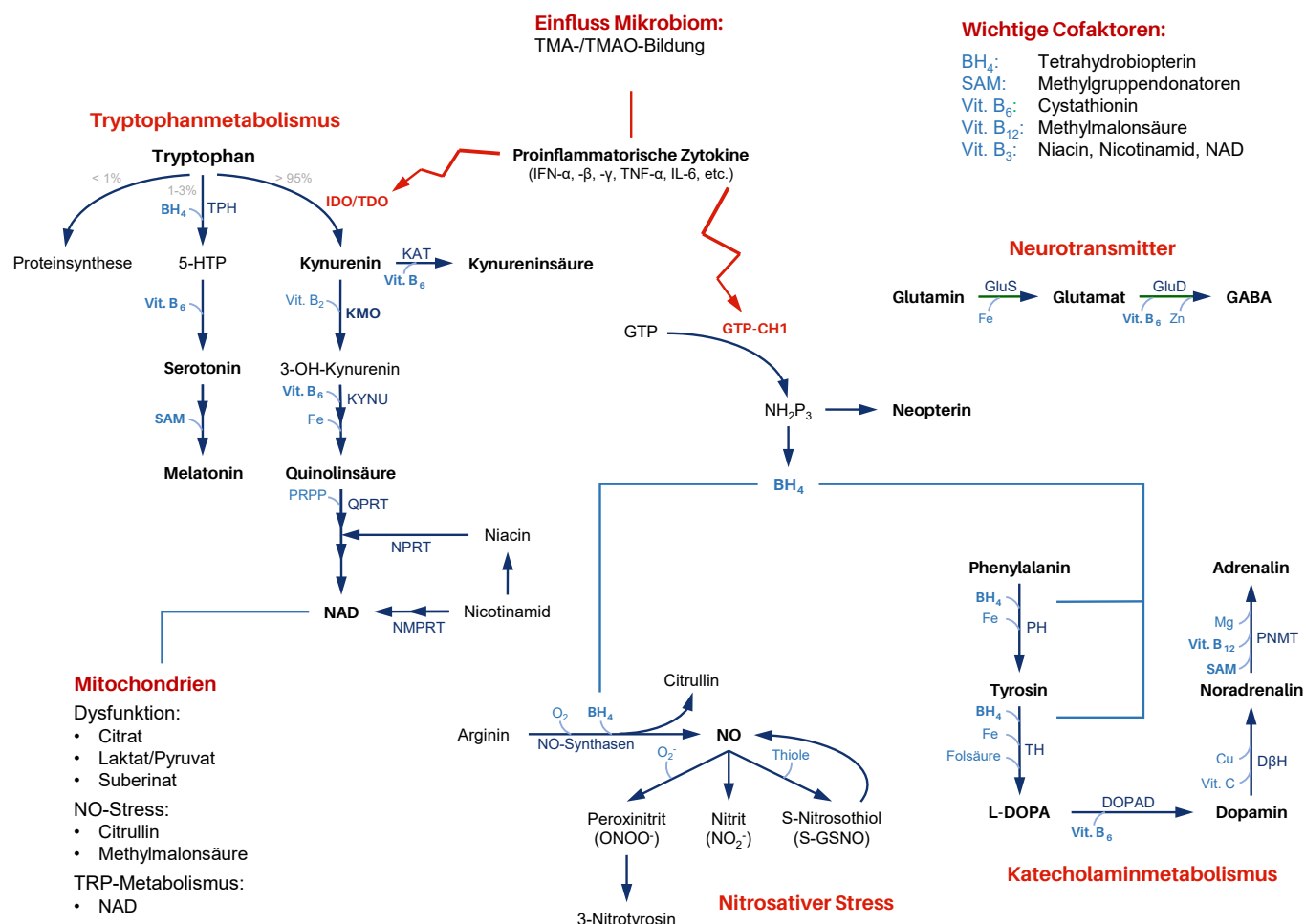
Het biovis-concept

De oorzaken van Long-/Post-COVID zijn dus complex. Als men de processen in het lichaam wil begrijpen, heeft men een diagnostische aanpak nodig die zoveel mogelijk van de bovengenoemde factoren omvat, om veranderingen te herkennen en therapeutische benaderingen vast te stellen. Centraal in de Long-/Post COVID-diagnostiek bij biovis staat een nieuwe methode op basis van de modernste technologieën, massaspectrometrie (LC-MS/MS). Hier worden niet langer afzonderlijke parameters gemeten, maar worden hele metabolische routes in kaart gebracht, met talrijke metabolieten, precursoren, cofactoren en enzymactiviteiten. Zo kunnen stoornissen veel beter worden opgespoord dan in het verleden ooit mogelijk was met enkele, vaak niet goed geselecteerde individuele parameters. Bovendien maken de nieuwe onderzoeksmethoden een kostenstructuur mogelijk die 70-80% onder het vroegere prijsniveau ligt in verhouding tot de inhoud van het profiel. Het **biovis-concept** gaat veel verder dan de uitsluiting van ziekten die relevant zijn voor de differentiaaldiagnose. Er wordt getracht de oorzakelijke factoren te verduidelijken en mogelijke therapeutische benaderingen vast te stellen. Wij beperken ons bewust tot **wetenschappelijk onderbouwde maatregelen** die in gecontroleerde studies klinische effecten hebben aangetoond. Het biovis-concept omvat de volgende pijlers:

Long-/Post-COVID en metaboloom

Recente studies leggen een verband tussen Long-/Post-COVID en **stoornissen in de tryptofaanstofwisseling**. Men vermoedt dat een veranderde tryptofaanopname en een verstoorde tryptofaanstofwisseling de hoofdoorzaken kunnen zijn van langdurige symptomen bij COVID-19 [24]. L-tryptofaan (Try) is een essentieel aminozuur en dient als precursor voor belangrijke biologische metabolieten, zoals serotonine, melatonine of tryptamine [25]. Andere metabolieten (L-kynurenine) spelen een centrale rol bij ontstekings- en immuunreacties [26,27].

COVID-19 beïnvloedt talrijke metabolische routes bij de mens, maar de tryptofaanstofwisseling wordt bijzonder sterk beïnvloed [28,29,30]. Zieken vertonen lagere tryptofaan- en serotoninespiegels, met een toename van L-kynurenine. Studies bij SARS-CoV-2-infecties wijzen op sterk verhoogde IDO-activiteiten, die correleren met de ernst van het ziekteverloop [31]. Het enzym IDO speelt een centrale rol in het tryptofaanmetabolisme. Het wordt geactiveerd door ontstekingsprocessen en zet tryptofaan om in L-kynurenine - met enorme gevolgen. Afnemende serotonine- en melatoninespiegels enerzijds, en hoge niveaus van oxiderende, ontstekingsbevorderende en neurotoxische afbraakproducten van L-kynurenine anderzijds, zijn redenen dat de veranderingen in het tryptofaanmetabolisme kunnen leiden tot vermoeidheid, aandachtsstoornissen, slaapstoornissen, depressie of angst: typische langetermijnverschijnselen bij mensen met Long- of Post-COVID [32,33,34,35,36].



Afb. 4

Stofwisselingsanalyses om de gevolgen van een SARS-CoV-2 infectie te beoordelen. Vooral als gevolg van de ontsteking verandert de tryptofaan- en catecholaminestofwisseling vaak ingrijpend. Nitrosatieve stress en verminderde mitochondriale functie treden op. Veranderingen in het microbiom leiden tot laaggradige ontstekingen of kunnen vermoeidheid bevorderen door de afname van de precursoren tryptofaan, tyrosine en fenylalanine.

Het Long-/Post-COVID-concept van biovis omvat echter niet alleen het onderzoek van de **tryptofaanstofwisseling** met alle belangrijke metabolieten, cofactoren en enzymactiviteiten, maar ook de **catecholaminestofwisseling** en dus verstoringen van stresshormonen en neurotransmitters, veranderingen ten gevolge van chronische **ontsteking** en **schade aan de mitochondriën** (bv. door **nitrosatieve stress**).

Recente gegevens suggereren dat hyperinflammatie en auto-immuniteit worden bevorderd door een **pre-infectieuze dysbiose** van de darmmicrobiota. Deze is typisch voor COVID-19 patiënten en correleert met de ernst van de ziekte [37,38]. Het door biovis aangeboden stofwisselingsprofiel omvat ook de identificatie van **bacteriële uremische toxinen**, waarmee de hierboven beschreven veranderingen in het microbiom kunnen worden herkend en vervolgens behandeld door middel van een gerichte darmtherapie. Dit alles op basis van één urinemonster!

Long-/Post-COVID als gevolg van een reactivatie van latente virale infecties?

Het Epstein-Barr-Virus (EBV) is een alomtegenwoordig virus, dat bijna alle mensen in de loop van hun leven infecteert en na de acute fase nog lange tijd in het lichaam aanwezig blijft. EBV infecteert B-lymfocyten en leidt tot hun immortalisatie met persistentie van het EBV-genoom. In de latente fase wordt de reactivering van EBV verhinderd door een intacte cellulaire immuniteit. EBV wordt gereactiveerd (lytische fase) onder psychologische stress en de daarmee gepaard gaande verzwakking van de cellulaire immuniteit. Reactivatie wordt ook aangetroffen bij verschillende vormen van kanker, auto-immuunziekten of chronisch vermoeidheidssyndroom. Huidige studies wijzen erop dat een infectie met Sars-CoV-2 ook tot een dergelijke reactivatie kan leiden en aldus de oorzaak kan zijn van symptomen die doen denken aan Long-COVID. Deze omvatten chronische vermoeidheid, slaapstoornissen, hoofdpijn of concentratiestoornissen [39,40,41,42]. Ook latente infecties met andere humane herpesvirussen, zoals CMV of HHV-6, kunnen gereactiveerd worden door infecties met coronavirus [43]. Een dergelijke reactivatie wordt echter zelden waargenomen bij immunocompetente personen.

Virale reactivatie

- EBV-VCA-IgM, -IgG, EBNA-IgG

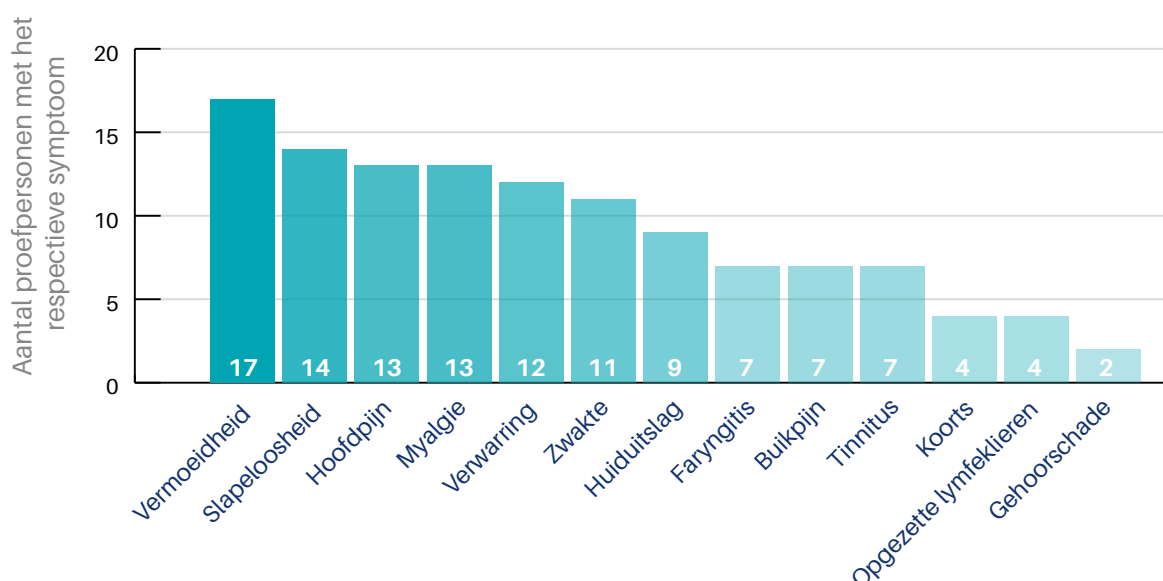
ELISpots zur Abklärung reaktiverter Viren

- PCS-Reaktivierungsscreen
- EBV-ELISpot
- CMV-ELISpot
- Influenza A-ELISpot
- HHV6-ELISpot
- VZV-ELISpot
- HSV1+2-ELISpot

Opsporing van auto-antilichamen

Naast een activering van chronische virale infecties is in de wetenschappelijke literatuur de vorming van auto-antilichamen na COVID-infecties op zijn minst vastgesteld als een diagnostische marker voor Post-COVID-ziekte, zo niet zelfs als oorzakelijke factor.

In overeenstemming hiermee werden in een studie bij 52% van de patiënten anti-fosfolipide auto-antistoffen aangetoond [44]. Een metastudie kon dit in mei 2021 bevestigen - hier werden bij 47% van de patiënten na infectie anti-fosfolipide auto-antistoffen gevonden [74]. Ook worden vaak auto-antistoffen tegen interleukines (IL-6), cardiolipine (aCL) of celkernen (ANA), die betrokken kunnen zijn bij de pathogenese van verschillende auto-immuunziekten (deze laatste bijv. bij lupus erythematosus



Afb. 5

Prevalentie van Long-COVID-symptomen bij bevestigde Epstein-Barr-virus reactivaties (aangepast naar Gold et al. 2021)

of reumatoïde artritis), waargenomen [45,46]. Met name deze ANA-antilichamen zijn gedocumenteerd bij ten minste een derde van alle gehospitaliseerde COVID-patiënten na infectie [75]. Auto-antistoffen tegen cytokinen en chemokinen neutraliseren het effect van interleukinen [70]. Veel patiënten met een voorgeschiedenis van SARS-CoV-2-infectie hebben ook specifieke antistoffen tegen ACE2. Dit zou kunnen leiden tot een verhoging van de concentratie angiotensine II, die een pro-inflammatoire toestand veroorzaakt [71].

Auto-antistoffen tegen voorheen klinisch onopvallende targets zijn in wetenschappelijk onderzoek reeds vastgesteld als markers voor Post-COVID en worden gezien als een vermoedelijk mechanisme achter de ziekte. De diversiteit en nieuwigheid van veel markers vormt echter een uitdaging. Daarom zijn er nog geen commercieel beschikbare tests voor deze moleculaire markers. Wij willen ook op dit gebied het voortouw nemen en deze kloof dichten. Daarom werken wij met onze partners hard aan de klinische analyse en implementatie van nieuwe auto-antilichaamscreenings voor Post-COVID-diagnostiek.

COVID specifieke auto-antistoffen

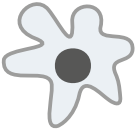
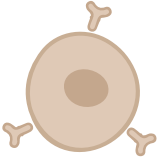
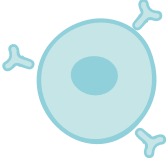
- PCS auto-antistoffenscreen
- ENA-screen

Belangrijke analyses van micronutriënten in Long-/Post-COVID

→ Vitamine C

Oxidatieve stress en ontsteking kunnen leiden tot vermoeidheid, cognitieve stoornissen, depressie en slaapstoornissen. Ze verstoren de vorming en werking van belangrijke neurotransmitters. Vitamine C is een van de krachtigste fysiologische antioxidanten met ontstekingsremmende effecten, vooral wanneer zij in farmacologische doses intraveneus wordt toegediend [47,48]. Het herstelt de endotheelfunctie en is een belangrijke cofactor bij de synthese van neurotransmitters [49,50].

COVID-19 is een multisysteemziekte waarbij oxidatieve stress op grote schaal wordt geproduceerd. Vitamine C-deficiëntie is herhaaldelijk aangetoond bij COVID-19 patiënten [51-54] en moet daarom worden gediagnosticeerd.

Aangeboren immuniteit			Verworven immuniteit	
				
Macrofagen	Dendritische cellen	NK-cellen	B-cellen	T-cellen
Vit. E ↓ PEG ↓ COX activiteit ↓ NO productie			↑ Antilichaam productie ↑ IgM, IgE ↑ Productie van plasmacellen	
↓ migratie ↓ IL-12 ↓ CD11+ productie			↑ IL-2 ↑ Proliferatie ↓ Activering geïnduceerde celdood	
Vit. D ↑ Fagocytose ↑ Antigenen ↑ Cathelicidine			↓ Antilichaam synthese ↓ IgM, IgE ↓ Plasmacelproductie ↑ Apoptose ↑ IL-10	
↑ IL-10, TNFα ↑ Mannose-receptoren ↓ MHC-II ↓ IL-23, IL-12			↑ IL-4, IL-10 ↓ IL-17, IL-21 ↓ Ontstekingsprocessen	
Vit. C ↑ Fagocytose ↑ Antigen bescherming ↑ Productie van oxidanten			↑ NK activiteit ↑ Fagocytose activiteit	
			↑ Antilichaam productie ↑ IgM, IgA, IgG ↑ Plasmacel productie	
			↑ IL-2 ↑ Cytotoxische activiteit polariseert T-Helpercellen	

Afb. 6

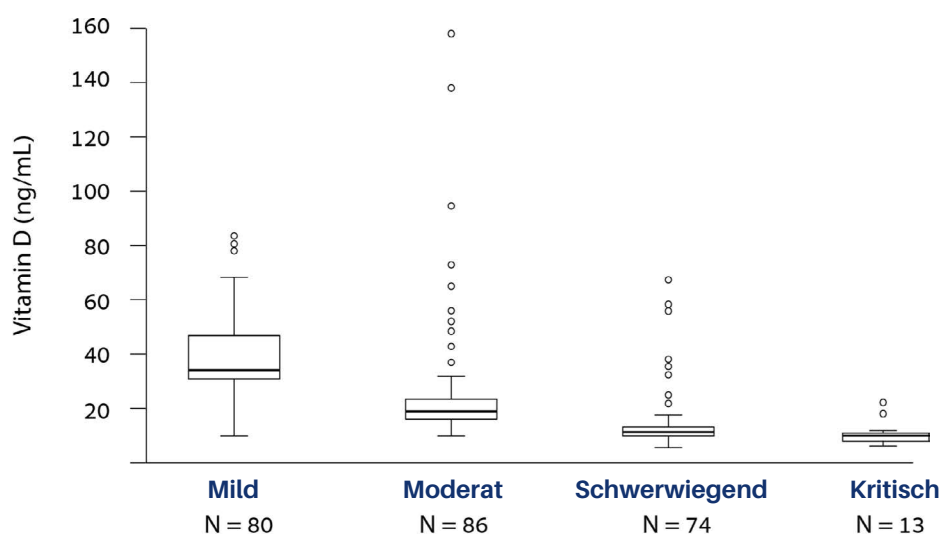
De rol van vitamine E, D en C in het aangeboren en verworven immuunsysteem.

Legende: COX: cyclo-oxygenasen; Ig: immunoglobulinen; IL: interleukine; MHC: Major Histocompatibility Complex; NK: natural killercellen; PEG: polyethyleenglycol; TNF: tumornecrosefactor.

(Aangepast naar Akhtar et al. 2020)

→ Vitamine D

Vitamine D heeft ontstekingsremmende, antioxiderende en antivirale effecten. Het speelt ook een cruciale rol in de regulering van het adaptieve en het aangeboren immuunsysteem [63]. COVID-19 patiënten hebben vaak een tekort aan vitamine D [64]. Studies tonen aan dat lage vitamine D-spiegels geassocieerd zijn met een hoger risico op COVID-19 [65] en dat patiënten met vitamine D-suppletie minder ernstige ziekteverschijnselen hadden [66]. Zij vertonen lagere bloedwaarden van D-dimeren of ontstekingsmarkers (CRP) en hebben een korter ziekenhuisverblijf [65]. Gezien de eigenschappen van vitamine D en de positieve effecten ervan op het verloop van de ziekte in COVID-19 [67], lijkt de bepaling van vitamine D ook van essentieel belang te zijn bij Long/ Post COVID-symptomen.



Afb. 7

Box-and-Whisker Plot van de 25-hydroxyvitamine D serumspiegels voor ziekenhuisopname (N=253) in correlatie met de ernst van de COVID-19 infectie volgens de WHO-definitie. (Bron: Dror et al. 2021)

→ Vitamine B6

Pyridoxaal-5'-fosfaat (P-5-P) is een actieve vorm van vitamine B6. Een tekort leidt tot een ontregeling van het immuunsysteem. P-5-P vertoont een omgekeerd evenredig verband met IL-6 en TNF- α bij chronische ontsteking. Tijdens een ontsteking neemt het verbruik van P-5-P toe, waardoor COVID-19 patiënten vaak een tekort hebben na het overwinnen van een infectie. Suppletie kan daarom nuttig zijn om pro-inflammatoire cytokinen te verminderen of de endotheelintegriteit te handhaven [72]. Studies tonen aan dat vitamine B6 IL-10 upreguleert, een krachtig ontstekingsremmend en immunosuppressief cytokine dat macrofagen en monocyten kan deactiveren en antigeen- presenterende cellen en T-cellen kan afremmen [73].

→ Co-enzym Q10

Virale infecties leiden tot een stoornis van het mitochondriaal metabolisme, wat gevolgen heeft voor de energieproductie in de gastheercellen. Co-enzym Q10 is een essentieel bestanddeel van de mitochondriale ademhalingsketen en de hoeksteen van de mitochondriale ATP-productie. Lage co-enzym Q10 niveaus bij virale infecties suggereren dat infectie met SARS-CoV-2 ook leidt tot een verstoring van de mitochondriale energieproductie. Voor patiënten met COVID-19 kan een ondersteunende gerichte therapie met co-enzym Q10 daarom belangrijk zijn om de energieproductie te bevorderen en oxidatieve stress te verminderen [55,56].

Mineralen	Rol in de aangeboren immuniteit	Rol in de verworven immuniteit
Folaat	Ondersteunt de aangeboren immuniteit Verhoogt de productie van NK-cellen	Verbeterd de cellulaire immuniteit Verhoogt de expressie van antigeenpresenterende cellen Verhoogt de antilichaam-gemedieerde immuunrespons Verhoogt de antistof productie Ondersteunt de T-helpercel gemedieerde immuunrespons
IJzer	Reguleert de productie van cytokinen Verbeterd de fagocytose	Verhoogt de T-celproliferatie Verbeterd de werking van cytotoxische T-cellen
Zink	Beschermde de cellen tegen oxidatie Helpt de integriteit van huid en slijmvliezen te behouden	Bevordert de vrijzetting van cytokines die de verworven immuniteit reguleren Ondersteunt TH1-cellen Activeert T-cellen
Koper	Ondersteunt de fagocytose van neutrofielen Verhoogt IL-2 productie	Verhoogt T-cel proliferatie Verhoogt antilichaam synthese Verbeterd de cellulaire immuniteit door activering van cytokines en chemokines
Selenium	Essentieel voor de seleniumafhankelijke enzymen, o.a. voor het onderhoud van de antioxidatieve bescherming Ondersteunt de werking van NK cellen en leukocyten (makrofagen, neutrofielen, monoccyten)	Verhoogt de antistof productie Bevordert de proliferatie en differentiëring van T-cellen

Tab. 1

Geselecteerde mineralen en hun rol in adaptieve en aangeboren immuniteit (Aangepast naar Akhtar et al. 2020)

→ S-Adenosylmethionine (S-AdoMet), cobalamine, foliumzuur

Aangezien typische Long-post-COVID-symptomen ook veroorzaakt kunnen worden door een vitamine B12-deficiëntie waarbij de methyleringsstatus verstoord is, wordt vermoed dat SARS-CoV-2 een verhoogde vraag naar methylgroepen veroorzaakt, terwijl tegelijkertijd de aanvoer van deze groepen verstoord is door virus-geïnduceerde oxidatieve stress [57]. SARS-CoV-2-infecties hebben gevolgen voor de aanvoer en de behoefte aan S-adenosylmethionine (SAM). Zij gaan gepaard met een "cytokinestorm" en worden geassocieerd met aanzienlijke oxidatieve stress [58]. Cobalamine is gevoelig voor oxidatie door vrije radicalen. Als cobalamine door vrije radicalen wordt geoxideerd, heeft dit gevolgen voor de van vitamine B12 afhankelijke methioninesynthase. Het enzym wordt inactief [59]. Reactivering vereist methylgroepen, die moeten worden geleverd door donoren zoals SAM. SARS-CoV-2-infecties leiden dus tot SAM-depletie [60]. Het tekort aan SAM wordt nog verergerd doordat het virus afhankelijk is van de methylgroepen van de gastheer, die nodig zijn om viraal RNA in te kapselen [61]. Terwijl hoge SAM-niveaus en hoge methyleringsindices aanvankelijk virale replicatie bevorderen [62], vormen lage niveaus na de infectie een probleem. Wij vermoeden dat een tekort aan vitamine B12, gepaard gaande met lage SAM-spiegels, een verklaring zou kunnen zijn voor langdurige/post-COVID-symptomen. Als dit het geval is, zou dit waardevolle benaderingen opleveren.

→ Selenium, ijzer, zink, magnesium en koper

Sporenelementen zijn voedingsbestanddelen die in kleine hoeveelheden nodig zijn, maar een centrale rol spelen in de homeostase van het immuunsysteem. Zij fungeren meestal als katalysator in enzymatische reacties die in verband worden gebracht met virale ziekten. Studies hebben een sterke correlatie aangetoond tussen een onevenwichtige verhouding tussen sporenelementen (b.v. ijzer, zink, koper, selenium en magnesium) en de ernst van de ziekte COVID-19 [68,69].



Zinvolle diagnostische profielen

De volgende parameterprofielen maken het mogelijk differentiaal-diagnostisch relevante ziekten of vaak voorkomende Long-/Post-COVID oorzaken uit te sluiten. De metabolische profielen gaan veel verder dan dit. Zij duiden niet alleen de oorzaken, maar beschrijven ook de gevolgen voor het organisme en bieden concrete behandelingsmogelijkheden.

Uitsluiten van differentiaal-diagnostisch relevante ziekten		Materiaal: zie actuele aanvraagformulieren*
☐ G190	Bloedbeeld, CRP, ferritine, bloedsuiker, creatinine, GFR, leverwaardes (ALAT, ASAT, GGT), basaal cortisol	
☐ F210	Schildklier basis-profiel (TSH, fT3, fT4)	
Uitsluiten cardiovasculaire aandoeningen		Materiaal: zie actuele aanvraagformulieren*
G560	Troponine, NT-proBNP en D-Dimeren	
Virale-reactivatie		Materiaal: zie actuele aanvraagformulieren*
K251	EBV-VCA-IgM, -IgG, EBNA-IgG	S
ELISpots voor differentiatie gereactiveerde virussen		per ELISpot 3 CPDA/ACDB
☐ K265C	PCS reactiveringsscreen Nieuw ELISpot voor opsporing van acute reactivaties (EBV, CMV, VZV)	
☐ K260C	EBV-ELISpot	
☐ K242C	CMV-ELISpot	
☐ K355C	Influenza A-ELISpot	
☐ K271C	HHV6-ELISpot	
☐ K236C	VZV-ELISpot	
☐ K221C	HSV1+2-ELISpot	
COVID-geassocieerde auto-antistoffen		Materiaal: zie actuele aanvraagformulieren*
☐ D375C	PCS Auto-antistoffen screen Protrombine, b-GPI (beta-2-glycoproteïne I) MPO (myeloperoxidase), protease 3, TG (thyroglobuline), TPO (thyreoperoxidase), IL6 (interleukine 6), ACE-2 (angiotensine-converterend enzyme 2), GM-CSF (granulocyten-macrofagen-colonie-stimulerende factor)	
☐ D365C	ENA-Screen (SS-A, SS-B, Jo-1, SCL-70, U1RNP, ds-DNA, CENP-B)	

* alle aanvraagformulieren zijn te vinden op: www.biovis.eu

F640 Long-/Post-COVID Basis-Profiel**Materiaal:** zie actuele aanvraagformulieren***Catecholamine stofwisseling****■ Neurotransmitters, precursors:**

- ☐ Fenylalanine, tyrosine
- ☐ Dopamine
- ☐ Noradrenaline
- ☐ Adrenaline

Belangrijke metabolieten / enzymen

- ☐ L-Kynurenine
- ☐ Kynureninezuur
- ☐ Quinolinezuur
- ☐ IDO activiteit
- ☐ KMO activiteit

Overige cofactoren

- ☐ Vitamine C
- ☐ Vitamine D
- ☐ Magnesium
- ☐ IJzer (serum)

Mitochondriale functie (screen)

- ☐ Co-enzym Q10
- ☐ Lactaat
- ☐ Pyruvaat
- ☐ Lactaat/pyruvaat raatio
- ☐ Citraat
- ☐ Suberinezuur

NO aanmaak (nitrosatieve stress)

- ☐ Citrulline

Vetzuurverbranding

- ☐ L-Carnitine

Tryptofaan stofwisseling**■ Neurotransmitters, precursors:**

- ☐ Tryptofaan
- ☐ Serotonine

Relevante cofactoren

- ☐ Vitamine B3 (NAD, Niacine, Nicotinamide)
- ☐ Vitamine B6 (Cystathionine)
- ☐ Vitamine B12 (Methylmalonzuur)
- ☐ Tetrahydrobiopterine (BH4)

Methyleringcapaciteit/-activiteit

- ☐ SAME, betaine, choline (donoren)
- ☐ SAME/SAH (activiteit)

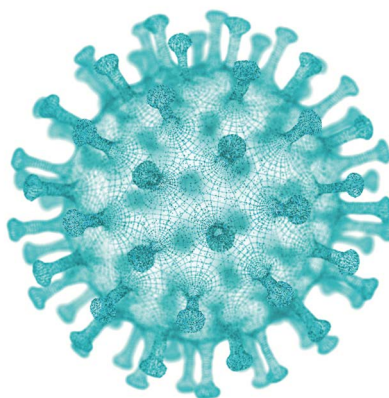
Intestinale risico en invloedsfactoren

- ☐ Bacteriële uremische metabolieten
(hippurinezuur, indool-3-azijnzuur,
indoxylsulfaat, p-cresol-sulfaat,
fenylacetylglutamine, tryptamine, HPPA)
- ☐ TMAO

* alle aanvraagformulieren zijn te vinden op: www.biovis.eu

F642 Long-/Post-COVID**Materiaal:** zie actuele aanvraagformulieren**Bevat naast het basis-profiel:***Relevante cofactoren**☐ Foliumzuur**Antioxidatieve mineralen**☐ Zink☐ Selenium**Vaatwandbeschermende factoren**☐ Omega 3 vetzuren (EPA, DHA)**F644 Long-/Post-COVID Compleet-profiel****Materiaal:** zie actuele aanvraagformulieren**Bevat naast het basis-profiel:***Hypothalamus-hypofyse-bijnier-as**☐ Cortisol-DHEA dagprofiel**Overige neurotransmitters**☐ GABA☐ Glutamaat

* alle aanvraagformulieren zijn te vinden op: www.biovis.eu



Literatuurvermelding:

- [1] Nat Med 27, 626–631 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
- [2] BMJ 2020; 371: m4938. DOI:10.1136/bmj.m4938
- [3] J Med Virol 2020; 92: 2227–2231. DOI: 10.1002/jmv.26103
- [4] Disaster Med Public Health Prep 2020; 1–2. DOI: 10.1017/dmp.2020.450
- [5] Virol Sin 2020; 35: 793–802. DOI: 10.1007/s12250-020-00308-0
- [6] Sci Immunol 2020; 5. DOI: 10.1126/sciimmunol.abe8063
- [7] Autoimmun Rev 2020; 19: 102597. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102597
- [8] Gastroenterology 2020; 159:1302–1310 e1305. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.048
- [9] Gastroenterology 2020; 159: 944–955 e948. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.048
- [10] Can Fam Physician 1987; 33: 1217–1219; PMID: 21263931
- [11] Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2001 Dec 10;90(12):2431–7; PMID: 11917868
- [12] Bmj 2006; 333:575. DOI: 10.1136/bmj.38933.585764.AE
- [13] PLoS One 2020; 15: e0240784. DOI: 10.1371/journal.pone.0240784
- [14] J Med Virol 2021 Feb;93(2):673–674. doi: 10.1002/jmv.26465. Epub 2020 Sep 29;
- [15] ERJ Open Res 2020 Oct 26;6(4):00542–2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
- [16] Endocrine. 2020 Apr 28; 1–2. doi: 10.1007/s12020-020-02325-1
- [17] Psychoneuroendocrinology. 2019;100:276–285. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.11.032.
- [18] Immun Ageing. 2020;17:23. doi: 10.1186/s12979-020-00196-8.
- [19] Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Sep 13; 113(37): E5472–E5480.
- [20] Chronic Dis Transl Med. 2020 Nov 21 doi: 10.1016/j.cdtm.2020.11.002
- [21] S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID; AWMF-Register Nr. 020/027 (Stand: 12.07.2021)
- [22] JAMA 2020; 324: 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
- [23] J Med Virol 2021; 93: 1242–1243. DOI: 10.1002/jmv.26587
- [24] Nutrition. 2021 Oct; 90: 111308; doi: 10.1016/j.nut.2021.111308
- [25] Nat Rev Drug Discov. 2019 May;18(5):379–401.doi: 10.1038/s41573-019-0016-5.
- [26] Science. 2017 Jul 28;357(6349):eaaf9794. doi: 10.1126/science.aaf9794
- [27] Int J Tryptophan Res. 2009;2:1–19.doi: 10.4137/ijtr.s2097. Epub 2009 Jan 8.
- [28] JCI Insight. 2020 Jul 23;5(14):e140327. doi: 10.1172/jci.insight.140327.
- [29] Int J Mol Sci. 2020 Nov 16;21(22):8623.doi: 10.3390/ijms21228623
- [30] BMC Infect Dis. 2020 Dec 10;20(1):942. doi: 10.1186/s12879-020-05671-7.
- [31] Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2021 Mar 1;1867(3):166042.doi: 10.1016/j.bbadis.2020.166042.
- [32] J Psychiatr Res. 2015 Sep;68:316–28.doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.05.007.
- [33] Int J Tryptophan Res. 2020 Jun 29;13:1178646920936279. doi: 10.1177/1178646920936279.
- [34] Curr Neurovasc Res. 2005 Jul;2(3):249–60.doi: 10.2174/1567202054368326.
- [35] Can J Neurol Sci. 2012 Jan;39(1):40–7.doi: 10.1017/s031716710001266x.
- [36] Eur J Neurosci. 2001 Jun;13(11):2141–7. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01592.x.
- [37] Gastroenterology 2020; 159:1302–1310 e1305. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.048

- [38] Gastroenterology 2020; 159: 944–955 e948. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.048
- [39] Vopr Virusol. 2021 May 15;66(2):152–161. doi: 10.36233/0507–4088-40
- [40] BMC Infect Dis. 2021;21(1):955. doi: 10.1186/s12879–021-06638-y
- [41] Crit Care 24, 657 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054–020-03384–6>
- [42] Pathogens 2021, 10(6), 763; <https://doi.org/10.3390/pathogens10060763>
- [43] Infect Dis Now. 2021;51(3):296–299. doi:10.1016/j.idnow.2021.01.005.
- [44] Sci Transl Med 2020; 12. DOI:10.1126/scitranslmed.abd3876
- [45] Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4: 491–498. DOI: 10.1038/ncprheum0895.
- [46] Bone Res 2018; 6: 15. DOI: 10.1038/s41413–018-0016–9
- [47] J Korean Med Sci. 2007 Feb;22(1):7–11. doi: 10.3346/jkms.2007.22.1.7. (Dos: i.v. 10 g 2–3x/Wo 4 Wo,
- [48] In Vivo November 2011, 25 (6) 983–990; doi: <http://iv.iiarjournals.org/content/25/6/983.abstract>
- [49] Nutrients 2017, 9(11), 1211; <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- [50] Curr Nutr Rep. 2020 Sep;9(3):226–235.doi: 10.1007/s13668–020–00322–4.
- [51] Nutrients 2021, 13(4), 1154; <https://doi.org/10.3390/nu13041154>
- [52] Nutrients 2020, 12(5), 1318; <https://doi.org/10.3390/nu12051318>
- [53] J Pharmaceut Biomed Anal 2021; 196, 113927; <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113927>
- [54] Crit Care 24, 522 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054–020-03249-y>
- [55] Bratisl Lek Listy. 2020;121(11):775–778. doi: 10.4149/BLL_2020_126.
- [56] Adv Exp Med Biol. 2021;1327:161–168.doi: 10.1007/978–3-030–71697-4_13.
- [57] Since Direct 2021, Vol 149, 110543; <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110543>
- [58] Science Direct 2020; Vol 51 (5), 384–387; <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019>
- [59] FASEB 1990; Vol 4 (5), 1450–1459; <https://doi.org/10.1096/fasebj.4.5.2407589>
- [60] Neurology 2002; Vol 58 (9), 1395–1399; doi: 10.1212/WNL.58.9.1395
- [61] Scopus Preview 2020; Vol 11 (5), <https://doi.org/10.1002/wrna.1614>
- [62] Hindawi 2021, Vol 2021 |Article ID 7686374; <https://doi.org/10.1155/2021/7686374>
- [63] Crit Rev Microbiol. 2012 May;38(2):122–35.doi: 10.3109/1040841X.2011.622716.
- [64] J Nutr Health Aging. 2020;24(1):1–2.doi: 10.1007/s12603–019-1308–5.
- [65] J Med Virol. 2021 May;93(5):2992–2999.doi: 10.1002/jmv.26832
- [66] J Steroid Biochem Mol Biol. 2020 Oct;203:105751. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751.
- [67] Nutrients. 2021 Oct 14;13(10):3596.doi: 10.3390/nu13103596.
- [68] Nutr Rev. 2021 Feb 11;79(3):289–300.doi: 10.1093/nutrit/nuaa063
- [69] Clin Immunol. 2020 Nov;220:108545.doi: 10.1016/j.clim.2020.108545.
- [70] medRxiv. 2021 Feb 1;2020.12.10.20247205. doi: 10.1101/2020.12.10.20247205.
- [71] PLOS ONE 2021; doi.org/10.1371/journal.pone.0257016
- [72] Preprints 2020, 2020050144; doi: 10.20944/preprints202005.0144.v1
- [73] Int J Mol Sci. 2019 Aug 1;20(15):3763.doi: 10.3390/ijms20153763.
- [74] RMD Open. 2021 May;7(2):e001580. doi: 10.1136/rmdopen-2021–001580.
- [75] Nat Commun. 2021 Sep 14;12(1):5417. doi: 10.1038/s41467–021-25509–3.

Bildnachweise:

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

© ktsdesign - stock.adobe.com

© Production Perig - stock.adobe.com

© utah778 - stock.adobe.com

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de