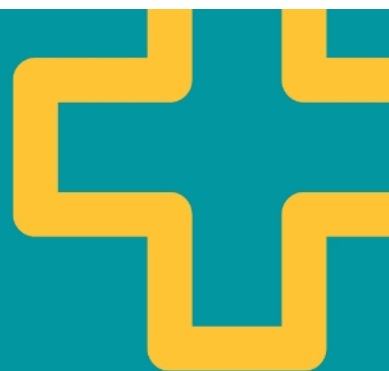




I-RECOVERSM

POST-VACCINE TREATMENT

**An approach to managing
post-vaccine syndrome**

March 2024

Updates: volgorde van voorgestelde therapieën gewijzigd; behandeling van mestcelactivatie toegevoegd; nervus vagusstimulatie; ARC microstroomapparaat.

FLCCC[®]
A L L I A N C E

Inhoudsopgave

Samenvatting van voorgestelde therapieën	4
Aansprakelijkheid	5
Medewerkers	5
Definitie	5
Epidemiologie	5
Pathogenese	6
Complicaties/verwondingen veroorzaakt door COVID-injecties	9
Behandelaanpak	11
Basistest	12
Antistolling na vaccinatie en de drie klinische fenotypen van de vaccingewonden	14
Voorlopige benadering van antistolling in de post-vaccin fenotypes	16
Eerstelijns therapieën	18
Intermitterend dagelijks vasten of periodiek dagelijks vasten	18
Ivermectine (IVM)	18
Lichamelijke activiteit matigen	20
L-Arginine en vitamine C	21
Naltrexon in lage dosis (LDN)	21
Nattokinase	22
Behandeling van Mastcelactivatie	22
Zonlicht en fotobiomodulatie (PBM)	23
Melatonine	24
Bromelaïne	24
Nigella Sativa	25
Resveratrol of een combinatie van flavonoïden	25
Probiotica/prebiotica	26
Stimulatie van de nervus vagus en nicotineagonisten	26
Aanvullende/tweedelijns therapieën	27
Hyperbare zuurstoftherapie	27
Drievoudige antistolling	28
Vitamine D	28
Magnesium	28
Omega-3 vetzuren	28
N-acetylcysteïne (NAC)	29
Sildenafil	29
Spermidine	29
ARC microstroomapparaat	29
Methyleenblauw	30
Niet-invasieve hersenstimulatie (NIBS)	31
Intraveneuze vitamine C	31
Gedragsmodificatie, ontspanningstherapie, mindfulnesstherapie	31
Derdelijns therapieën	32
• Mechanische stimulatie met lage magnitude	32
• "Mitochondriale energie-optimalisator"	32
• Lage dosis corticosteroïd	32
Andere mogelijke behandelingen	32
• Plasmaferese	32
• Intraveneuze immunoglobuline (IVIG) behandeling	32

• Valproïnezuur	33
• Geïnduceerde hyperthermie en koude hydrotherapie	33
• Pentoxifylline (PTX).....	34
• Maraviroc.....	34
• Sulforafaan (broccolikiempoeder)	34
• Paardenbloem.....	34
• Immunosuppressieve therapieën	34
Patiënten met verhoogde homocysteïnespiegel	35
Ziektespecifieke therapeutische hulpstoffen	35
Kleine vezel neuropathie (SFN)/autonome neuropathie	35
Algemene neurologische symptomen/"brain fog"/vermoeidheid/visuele symptomen	36
Depressie	36
Patiënten met verhoogde DIC en patiënten met bewijs van trombose	37
Vaccin-geïnduceerde myocarditis/pericarditis.....	38
Herpesvirus reactivatiesyndroom	38
Tinnitus	38
Ageusia en anosmie (verlies van smaak en reuk)	39
Bell's palsy/faciale paresthesie/visuele problemen	39
Alopecia (haaruitval)	39
Referenties	41

Samenvatting van voorgestelde therapieën

Eerstelijns therapieën	Aanvullende/tweedelijns behandelingen	Derdelijns therapieën
Intermitterend dagelijks vasten of periodiek dagelijks vasten	Hyperbare zuurstoftherapie	Mechanische stimulatie met lage magnitude (LMMS of Whole-Lichaamstrillingen)
Ivermectine (0,2-0,3 mg/kg per dag)	Drievoudige antistolling	"Mitochondriale energie-optimalisator".
Lichamelijke activiteit matigen	Vitamine D (4000-5000 eenheden per dag) en Vitamine K2 (100 mcg per dag)	Lage dosis corticosteroïden; 10-15 mg prednison per dag gedurende 3 weken. Afbouwen tot 10 mg per dag en vervolgens 5 mg per dag, naarmate het wordt verdragen.
L-Arginine (1,5 -2g tweemaal daags) en Vitamine C (1000 mg oraal twee- tot driemaal daags)	Magnesium (100-200 mg per dag)	
Naltrexon in lage dosis (1-4,5 mg per dag)	Omega-3 vetzuren; we stellen een combinatie van EPA/DHA voor met een begindosis van 1 g per dag (EPA en DHA gecombineerd) en oplopend tot 4 g per dag (van de actieve omega-3 vetzuren)	
Nattokinase (100-200 mg / 2000-4000 fibrinolytische eenheden tweemaal daags). Bij patiënten met een laag risico kan een lage dosis aspirine (81 mg per dag) worden toegevoegd.	N-acetylcysteïne (NAC) (600-1500 mg per dag)	
Behandeling van Mastcelactivatie met histamineblokkers en mastcellen celstabilisatoren	Sildenafil met of zonder L-arginine-L- Citrulline	
Zonlicht en fotobiomodulatie (PBM)	Spermidine; 1000-2000 mg (tarwekiemextract) per dag	
Melatonine (2-6 mg <i>slow release/extended release</i> voor het slapengaan)	ARC microstroomapparaat	
Bromelaïne (500 mg tweemaal daags) +/- N-acetylcysteïne (NAC) (600 mg tweemaal daags)	methyleenblauw (10-30 mg per dag)	
Nigella sativa (200-500 mg ingekapselde olie tweemaal daags)	Niet-invasieve hersenstimulatie (NIBS)	
Resveratrol of een combinatie van flavonoiden (400-500 mg per dag)	Intraveneuze Vitamine C; wekelijks 25 g, samen met orale Vitamine C 1000 mg (1 gram) 2-3 keer per dag	
Probiotica/prebiotica	Gedragsmodificatie, ontspanningstherapie, mindfulness therapie en psychologische ondersteuning	
Stimulatie van de nervus vagus en nicotineagonisten		

Disclaimer

Dit document is in de eerste plaats bedoeld om zorgverleners te helpen bij het bieden van de juiste medische zorg aan patiënten met vaccinaties. Patiënten moeten altijd een betrouwbare zorgverlener raadplegen voordat ze aan een nieuwe behandeling beginnen.

Definitie

Hoewel er geen officiële definitie bestaat voor 'post-COVID-vaccinsyndroom', is een tijdelijke correlatie tussen het ontvangen van een COVID-19-vaccin en het begin of de verergering van de klinische verschijnselen van een patiënt voldoende om een COVID-19-vaccin-geïnduceerd letsel te diagnosticeren als de symptomen onverklaard zijn door andere gelijktijdige oorzaken.

Merk op dat er aanzienlijke overlappingsen zijn tussen de symptomen en kenmerken van het lange COVID/long-haulersyndroom en het postvaccinsyndroom. Een aantal klinische kenmerken lijken echter kenmerkend te zijn voor het postvaccinsyndroom; met name ernstige neurologische symptomen lijken vaker voor te komen na vaccinatie. Om de zaken nog ingewikkelder te maken, zijn patiënten met lang COVID vaak ook gevaccineerd, wat de definitiekwestie bemoeilijkt.

Epidemiologie

De Centers for Disease Control (CDC), de National Institutes for Health (NIH), de Food and Drug Administration (FDA) en de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) erkennen verwondingen als gevolg van vaccins na COVID-19 niet als een specifieke medische aandoening (1), ook al is er een specifieke ICD-10-code. Vreemd genoeg wordt de code U12.9 wel erkend in Europa, maar niet in de Verenigde Staten. Er zijn geen prospectieve onderzoeken geweest die de incidentie van deze complicatie *nauwkeurig hebben geclassificeerd en bijgehouden*; daarom is de ware omvang van het postvaccinsyndroom onbekend.

De werkelijke incidentie van bijwerkingen na COVID-19 injecties, waaronder sterfgevallen en ernstige vaccinverwondingen, is onbekend; dit wordt bemoeilijkt door de opzettelijke en moedwillige manipulatie van gegevens (onderrapportage) door overheidsinstanties in de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk, Israël en vele andere landen. (2, 3).

De beschikbare gegevens op laten echter consistent en reproduceerbaar een percentage ernstige ongewenste voorvallen (SAE) zien van ongeveer 8%. (2, 3) Het belangrijkste is dat de V-SAFE database van het CDC een percentage van 8% aan SAE's laat zien (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html>, <https://icandecide.org/v-safe-data/>). Vertaald naar de gevaccineerde bevolking van de VS zou dit ongeveer 18 miljoen vaccinatieletsels betekenen. Een Pollfish-enquête die op 4 juli 2022 werd gepubliceerd, meldde dat 8,64% van de volwassen respondenten die in de VS een COVID-19-vaccin hadden gekregen, een vaccinatieletsel had opgelopen. Een Rasmussen-rapport dat in december 2022 werd gepubliceerd, meldde een percentage van 7% van SAE's bij degenen die waren geprikt. In een landelijk cohort van Amerikaanse veteranen werd een bijwerking gemeld bij 8,5% van de ontvangers van het Pfizer-vaccin en 7,9% van degenen die het Moderna-vaccin kregen. (4)

Medewerkers

Dit protocol was een samenwerking waarbij gebruik werd gemaakt van de expertise van een dozijn wereldwijd gerenommeerde artsen. Dr. Pierre Kory en Dr. Paul Marik zijn dankbaar voor de bijdragen van: Dr. Flavio Cadegiani; Dr. Suzanne Gazda; Scott Marsland, FNP; Dr. Meryl Nass; Dr. Tina Peers; Dr. Yusuf (JP) Saleeby; Dr. Eugene Shippen; Dr. Mobeen Syed; en Dr. Fred Wagshul.

We zijn ook ontzettend dankbaar voor de vele mensen met vaccinatieschade die hun feedback en ervaringen met ons hebben gedeeld.

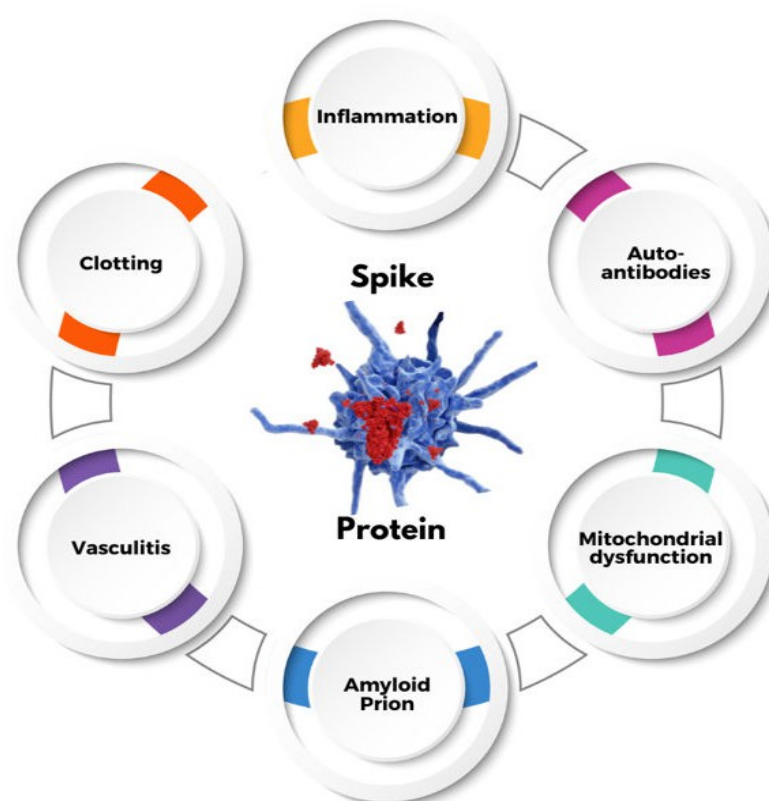
Omdat de reguliere medische gemeenschap deze ernstige humanitaire ramp niet erkent, worden deze patiënten gemeden en krijgen ze niet de zorg die ze nodig hebben en verdienen. Bovendien zijn er slechts beperkte klinische, moleculaire en pathologische gegevens over deze patiënten beschikbaar om de behandeling van de aandoening te onderbouwen. Bijgevolg is onze benadering van de behandeling van patiënten met vaccinatieschade gebaseerd op het veronderstelde pathogenetische mechanisme, farmacologische principes en de klinische observaties van artsen en patiënten zelf.

Pathogenese

Het spike-eiwit, met name het S1-segment, is waarschijnlijk de belangrijkste pathogenetische factor die leidt tot het post-vaccinsyndroom (zie figuur 1). (4-6) Het S1 eiwit is zeer toxisch. Meerdere elkaar kruisende en overlappende pathofysiologische processen dragen waarschijnlijk bij aan het brede spectrum van vaccinatieletsels: (1, 7)

- De acute, onmiddellijke reactie (binnen enkele minuten tot uren) is waarschijnlijk het gevolg van een acuut type I IgE-gemedieerde overgevoeligheidsreactie. De type I reactie kan te wijten zijn aan reeds gevormde antilichamen tegen mRNA, polyethyleenglycol (PEG) (8, 9), of andere componenten van het nano-lipide deeltje. Daarnaast activeert PEG meerdere 'complementcomponenten', waarvan de activering verantwoordelijk kan zijn voor zowel anafylaxie als cardiovasculaire collaps. (9-11) Uit een prospectieve studie bij 64.900 medische werknemers, waarbij de reacties op hun eerste mRNA-vaccinatie nauwkeurig werden gevolgd, bleek dat 2,1% van de proefpersonen acute allergische reacties rapporteerden. (12)
- Het acute myocarditis/suddend hartdoodsyndroom dat optreedt na vaccinatie (binnen enkele uren tot 48 uur), vooral bij jonge atleten, kan worden veroorzaakt door een "stresscardiomyopathie" als gevolg van overmatige catecholaminen geproduceerd door het bijniermerg in reactie op door spikeiwitten veroorzaakte metabolische afwijkingen. (13)
- De subacute en chronische myocarditis is waarschijnlijk het gevolg van een door spikeiwitten geïnduceerde ontstekingsreactie gemedieerd door pericyten en macrofagen. (14, 15)
- De subacute (dagen) en chronische (weken tot jaren) vaccin-gerelateerde letsels zijn waarschijnlijk het gevolg van de overlappende effecten van een S1-geïnduceerde ontstekingsreactie, de productie van auto-antilichamen, activering van de stollingscascade en secundaire virale reactivatie.
- De ontstekingsreactie wordt gemedieerd door spikeiwit-geïnduceerde mononucleaire celactivatie in bijna elk orgaan in het lichaam, maar vooral in de hersenen, het hart en de endocriene organen.
- Bij patiënten met een lange COVID en patiënten die gevaccineerd zijn, kan het spike-eiwit tot wel 15 maanden in het bloed circuleren. (16-18) Spikeiwit remt de activiteit van natural killer (NK) cellen, (19-22) cytotoxische T-cellen en remt autofagie (23); dit kan de persistentie van het spikeiwit verklaren.
- De lipide nanodeeltjes (LNP) zelf zijn zeer ontstekingsbevorderend, zoals blijkt uit overmatige infiltratie van neutrofielen, activering van verschillende ontstekingsroutes en productie van verschillende ontstekingsbevorderende cytokinen en chemokinen. (24-26)
- Neuro-COVID, de neurologische manifestaties gerelateerd aan het spikeiwit, zijn gerelateerd aan het complexe samenspel van neuro-inflammatie, (27) productie van amyloïde en prioneiwit, autoantilichamen, microvasculaire trombose en mitochondriale disfunctie.

Figuur 1. Complexe pathofysiologie van spike-gerelateerde vaccin-geïnduceerde ziekte



Het spike-eiwit van SARS-CoV-2 heeft een uitgebreide sequentiehomologie met meerdere endogene menselijke eiwitten en zou het immuunsysteem kunnen aanzetten tot de ontwikkeling van zowel auto-inflammatoire als auto-immuunziekten. (11) Als gevolg van moleculaire mimicry met het spike-eiwit is een divers spectrum van auto-antilichamen gerapporteerd. Deze autoantilichamen zijn de waarschijnlijke oorzaak van het Guillain-Barré syndroom (GBS), transverse myelitis, immuuntrombocytopenie en Small Fiber Neuropathy (SFN)/Autonomische neuropathie. (28-35)

Veel van deze antilichamen zijn gericht tegen G-proteïnegekoppelde celmembraanreceptoren. Anti-neuronale antilichamen dragen waarschijnlijk bij aan de talloze neurologische bevindingen. SFN/autonome neuropathie lijkt een karakteristieke aandoening te zijn na vaccinatie en is sterk geassocieerd met een groot aantal autoantilichamen. Verder kunnen autoantilichamen resulteren in een aantal specifieke syndromen, waaronder het antifosfolipidensyndroom, systemische lupus erythematosus (SLE), reumatoïde artritis, enz.

Het spikeiwit is zeer trombogeen en activeert rechtstreeks de stollingscascade; daarnaast wordt de stollingscascade in gang gezet door ontstekingsmediatoren die door mononucleaire cellen en bloedplaatjes worden geproduceerd. (6) Activering van de stollingscascade leidt tot zowel grote stolsels (die beroertes en longembolie veroorzaken) als microstolsels (die microinfarcten veroorzaken in veel organen, maar vooral in de hersenen). Nieuwe gegevens suggereren dat de vaccins een allergische diathese kunnen veroorzaken (eczeem, huiduitslag, astma, jeuk aan huid en ogen, voedselallergieën, enz.

klasseverandering (door B-cellen) en de productie van IgE-antistoffen. Er is een overlap met het Mast Cell Activation Syndrome (MCAS) en het onderscheid tussen de twee aandoeningen is niet duidelijk. (36, 37) Echter, MCAS heeft per definitie geen aanwijsbare oorzaken, wordt niet veroorzaakt door allergeenspecifiek IgE en heeft geen aantoonbare klonale expansie van mestcellen. (36)

En ten slotte kan door een veranderde immuunfunctie de activering van sluimerende virussen en bacteriële pathogenen optreden, wat resulteert in een gereactiveerde infectie met Herpes Simplex, Herpes Zoster, Epstein Barr Virus (EBV) en cytomegalovirus (CMV), evenals de reactivering van de ziekte van Lyme en mycoplasma. (38-41)

De gemeenschappelijke factor die ten grondslag ligt aan het pathogene mechanisme bij de door vaccinatie getroffen patiënt is "immuundisregulatie". De ontwikkeling van immuundisfunctie en de ernst van de disfunctie zijn waarschijnlijk het gevolg van verschillende factoren die elkaar kruisen, waaronder:

- **Genetica:** Eerstegraads familieleden van patiënten die een vaccinletsel hebben opgelopen, blijken een zeer hoog risico op vaccinletsel te hebben. Patiënten met een methylenetetrahydrofolaatreductase (MTHFR) genmutatie (42) en patiënten met het syndroom van Ehlers-Danlos hebben mogelijk een verhoogd risico op letsel. Het MTHFR C677T polymorfisme is het meest voorkomende MTHFR single nucleotide polymorfisme (SNP) en de meest voorkomende genetische oorzaak van hyper homocysteïnemie. (43) Verhoogde homocysteïnespiegels zijn in verband gebracht met slechtere uitkomsten bij patiënten met COVID-19. (44, 45) Verhoogde homocysteïnespiegels kunnen de microvasculaire schade en trombotische complicaties die gepaard gaan met de "spikopathie" versterken. (43, 46)
- **mRNA en de hoeveelheid geproduceerd spike-eiwit:** Dit kan verband houden met specifieke vaccinpartijen die een hogere concentratie mRNA bevatten. (1) Het Moderna-vaccin bevat naar verluidt 100 ug mRNA vergeleken met 30 ug mRNA voor het Pfizer-vaccin (10 ug bij kinderen van 5-11 jaar), maar het is waarschijnlijk dat de werkelijke concentratie sterk varieert.
- **Geslacht:** Het blijkt dat ongeveer 80% van de patiënten met vaccinatieletsel vrouwelijk is. Bovendien is gemeld dat behandeling met oestrogenen een terugval kan verergeren of versnellen. Het is bekend dat vrouwen een veel hoger risico lopen op auto-immuunziekten (vooral SLE) en dit verklaart waarschijnlijk deze bevinding. Oestrogenen verstoren de glucocorticoïdreceptorsignalering. (47) Daarnaast moduleren oestrogenen de B- en T-celfunctie.
- **Onderliggende voedingsstatus en comorbiditeiten:** Bepaalde reeds bestaande aandoeningen kunnen het immuunsysteem hebben aangezet tot meer reactie na vaccinatie. Dit omvat mensen met reeds bestaande auto-immuunziekten en chronische ontstekingsziekten zoals de ziekte van Lyme. Patiënten met een slechte voedingsstatus, waaronder patiënten met een tekort aan voedingsstoffen zoals vitamine D, vitamine B12, foliumzuur en magnesium, kunnen een verhoogd risico op letsel hebben.

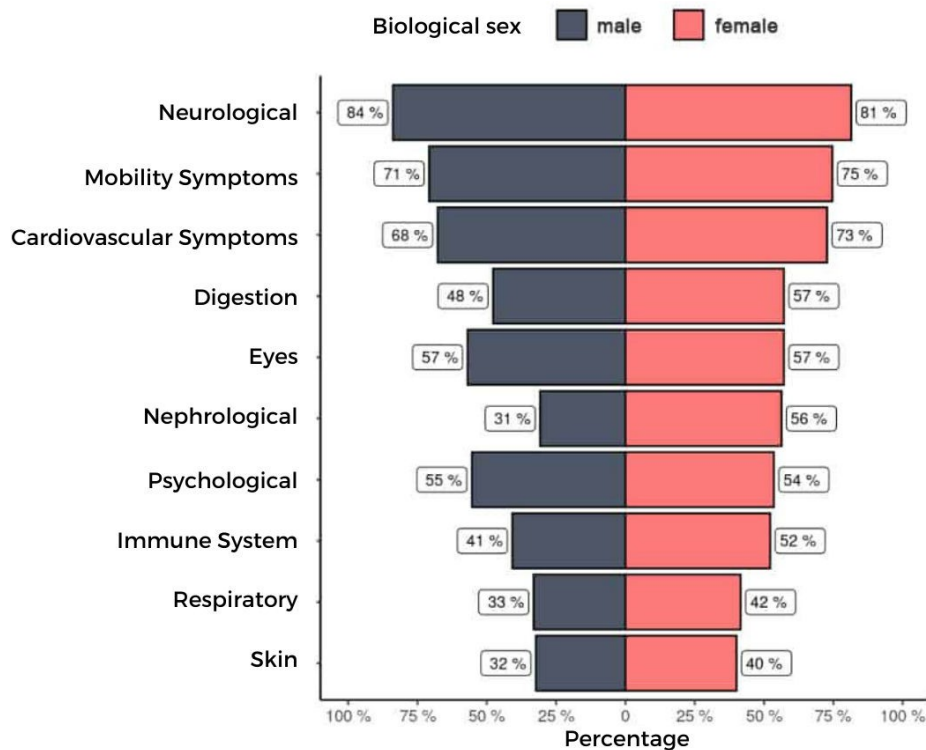
Complicaties/letsels veroorzaakt door COVID-injecties

Er zijn meer dan 3000 collegiaal getoetste artikelen gepubliceerd over COVID-vaccinletsels. Links naar deze studies vindt u op [COVID-vaccinletsels](#), [REACT19](#) en op [Substack](#). Hieronder vindt u een selectie van symptomen:

- Myocarditis, pericarditis, stresscardiomyopathie (contractiebandnecrose)
- Takotsubo cardiomyopathie
- Acuut coronair syndroom
- Hypertensie
- MIS-V, multisysteem inflammatoir syndroom
- Trombose, inclusief longembolie en beroerte (pro-trombotische toestand)
- Cerebrale veneuze trombose
- Trombocytopenie
- Trombotische trombocytopenische purpura
- Idiopathische trombocytopenische purpura
- Henoch Schönlein Purpura
- Immungemedieerde hemolyse
- Reactivering en verergering van chronische onderliggende ziekten/stoornissen
- Immuundisregulatie
- Metabole ontregeling (diabetes)
- Onregelmatige menstruatie
- Menorragie
- Amenorroe
- Spontane abortus
- Vulvalale en vaginale zweren
- Vasculitis, inclusief leukocytoclastische vasculitis, granulomateuze vasculitis, microscopische polyangiitis.
- Guillain-Barre-syndroom
- Acute myelitis
- Systemische lupus erythematosus
- Bell's Palsy
- Stilstaande ziekte.
- Sweets syndroom
- Gezichtsenuw verlamming
- Multiple sclerose
- Polyartralgie/polyarthritis
- Cryoglobulinemie
- Lymfadenopathie, lokaal en gegeneraliseerd.
- Anafylaxie
- Allergische reacties
- Intracerebrale bloeding
- Beroertes (trombotische beroertes)
- Algemene neurologische symptomen zoals "brain fog", cognitieve achteruitgang, geheugenverlies.
- Ziekte van Alzheimer-achtig syndroom
- Acute hyperactieve encefalopathie
- Acute gedissemineerde encefalomyelitis
- Neuromyelitis Optica
- Ageusia en anosmie
- Afasie
- Depressie
- Nieuwe paniekstoornissen
- Nieuwe psychose en delier
- Neuropathie met kleine vezels
- Autonome neuropathie
- POTS-syndroom (posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom)
- Mononeuritis multiplex, polyneuropathie
- Acute inflammatoire neuropathieën
- Tinnitus (ernstig en aanhoudend)
- Perceptief gehoorverlies
- Vestibulitis
- Ernstige hoofdpijn en migraine
- Aanvallen en status epilepticus
- Prionziekte, d.w.z. gekkekoeienziekte
- Acute maculaire retinopathie
- Uveïtis
- Acute optische neuropathie
- Rhabdomyolyse
- Keratolyse
- Herpes Keratitis
- Inflammatoire myositis
- Immuun mediale hepatitis
- Pancreatitis
- Acuut nierschade
- Nefrotisch syndroom
- ANCA glomerulonefritis

- Huidreacties zoals huiduitslag, urticaria, Pityriasis rosea
- Pemphigus vulgaris
- Hemorragische bulleuze pyoderma gangrenosum
- Eosinofiele dermatose
- Alopecia, inclusief alopecia areata
- Psoriasis
- Toxische epidermale necrolyse
- Erythema multiforme
- Hemofagocytair histiocytose
- Varicella Zoster-infectie
- Epstein-Barr virale reactivatie
- CMV-reactivering
- Herpes Simplex-reactivatie
- Zoster meningitis
- Ramsay Hunt-syndroom
- Schildklierontsteking
- Tolosa-Hunt-syndroom
- Acute eosinofiele longontsteking
- Kankerrecidieven
- Nieuwe en ongebruikelijke maligniteiten, waaronder angioimmunoblastisch T-cellymfoom

Figuur 2. Vaccinschade is een multisymptomatische ziekte*.



De meest voorkomende symptomen bij het postvaccinsyndroom worden weergegeven in figuur 2. Gemiddeld rapporteerden patiënten 23 verschillende symptomen. (Resultaten van enquête PVS Duitsland; Overgenomen met toestemming van React19/PVS Duitsland <https://react19.org/post-vaccine-syndrome-survey-results/>)

Behandelaanpak

Een aantal principes zijn essentieel voor de optimale behandeling van het postvaccinsyndroom:

Het is belangrijk om te benadrukken dat er geen gepubliceerde rapporten zijn over de behandeling van patiënten met vaccinatieletsel. Onze behandelingsaanpak is daarom gebaseerd op het veronderstelde pathogenetische mechanisme, farmacologische principes, klinische observatie en feedback van patiënten met vaccinatieletsel.

Het kernprobleem van het postvaccinsyndroom is chronische "immuundisregulatie". Het primaire doel van de behandeling is om het lichaam te helpen om het immuunsysteem te herstellen en te normaliseren - met andere woorden, om het lichaam zichzelf te laten genezen. We raden het gebruik van immuunmodulerende middelen en interventies aan om het immuunsysteem te temperen en te normaliseren in plaats van het gebruik van immunosuppressiva, die de aandoening kunnen verergeren. Het gelijktijdig gebruik van een gecontroleerde kuur met een immunosuppressivum kan echter gepast zijn bij patiënten met specifieke auto-immuunziekten.

De behandelingsstrategie bestaat uit twee belangrijke benaderingen i) het bevorderen van autofagie om de cel te ontdoen van het spikeiwit en ii) interventies die de toxiciteit/pathogeniciteit van het spikeiwit beperken.

De behandeling moet worden geïndividualiseerd op basis van de symptomen en het ziektesyndroom van elke patiënt. Niet alle patiënten reageren in gelijke mate op dezelfde interventie; dit suggereert dat de behandeling moet worden geïndividualiseerd op basis van de specifieke respons van elke patiënt. Een vreemde bevinding is dat een bepaalde interventie (bijv. hyperbare zuurstoftherapie) levensreddend kan zijn voor de ene patiënt en totaal niet effectief voor een andere.

Patiënten moeten dienen als hun eigen controle en de respons op de behandeling moet de aanpassing van het behandelplan dicteren. Er moeten telkens één (of hooguit twee) nieuwe interventies worden toegevoegd om te evalueren wat de patiënt helpt en welke interventies niet helpen.

Vroegtijdige behandeling is essentieel; de respons op behandeling wordt waarschijnlijk verzwakt als de behandeling wordt uitgesteld.

Patiënten moeten worden gestart met het primaire behandelingsprotocol; dit moet echter worden geïndividualiseerd op basis van de specifieke klinische kenmerken van de patiënt. De respons op het primaire behandelingsprotocol moet bepalen of aanvullende therapeutische interventies al dan niet moeten worden toegevoegd. Tweedelijns therapieën moeten worden gestart bij patiënten die slecht reageren op de basistherapieën en bij patiënten met ernstige invaliderende ziekte.

Patiënten met post-vaccinsyndroom mogen geen enkel type COVID-19 vaccin meer krijgen. Patiënten met een lang COVID-syndroom moeten ook alle COVID-vaccinaties vermijden.

Een opmerking over anesthesie en chirurgie:

Patiënten moeten hun anesthesieteam op de hoogte stellen als ze de volgende medicijnen en/of nutraceutica gebruiken, omdat deze het risico op het Serotoninesyndroom (SS) kunnen verhogen bij toediening van opioïden:

- Methyleenblauw
- Curcumine
- Nigella Sativa
- Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Patiënten met het postvaccinsyndroom moeten er alles aan doen om te voorkomen dat ze COVID-19 krijgen. Dit kan een preventief protocol omvatten (zie FLCCC-protocollen).

Als ze het virus oplopen of infectie vermoeden, is vroegtijdige behandeling essentieel (zie FLCCC-protocollen). COVID-19 zal waarschijnlijk de symptomen van vaccinatieschade verergeren.

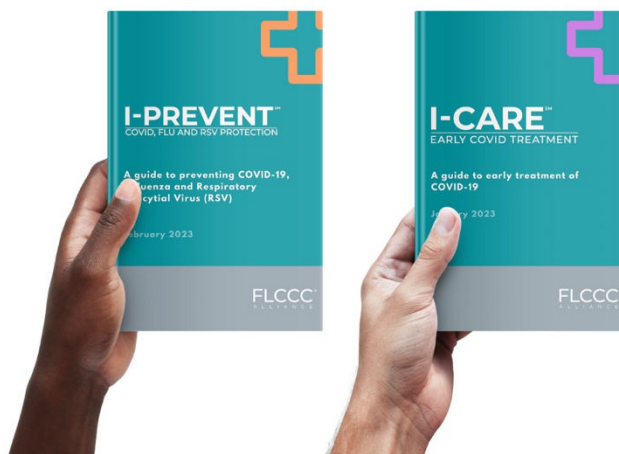
Patiënten met vaccinatie-infecties zijn vaak wanhopig op zoek naar medicijnen of interventies die hen kunnen helpen. Helaas maken aanbieders zonder scrupules misbruik van deze zeer kwetsbare patiënten en verkopen ze dure en onbewezen middelen.

Patiënten moeten onwetenschappelijke en slecht gevalideerde "Spike Protein Detox" programma's vermijden.

Hyperbare zuurstoftherapie (HBOT) moet worden overwogen bij ernstig neurologisch letsel en bij patiënten met een snel neergaand beloop (zie hieronder).

Zodra een patiënt een klinische verbetering laat zien, moeten de verschillende interventies een voor een worden afgebouwd of gestopt. Vervolgens wordt een minder intensieve onderhoudsaanpak voorgesteld.

Patients with post-vaccine syndrome should do whatever they can to prevent themselves from getting COVID-19. In the event they do contract the virus or suspect infection, early treatment is essential



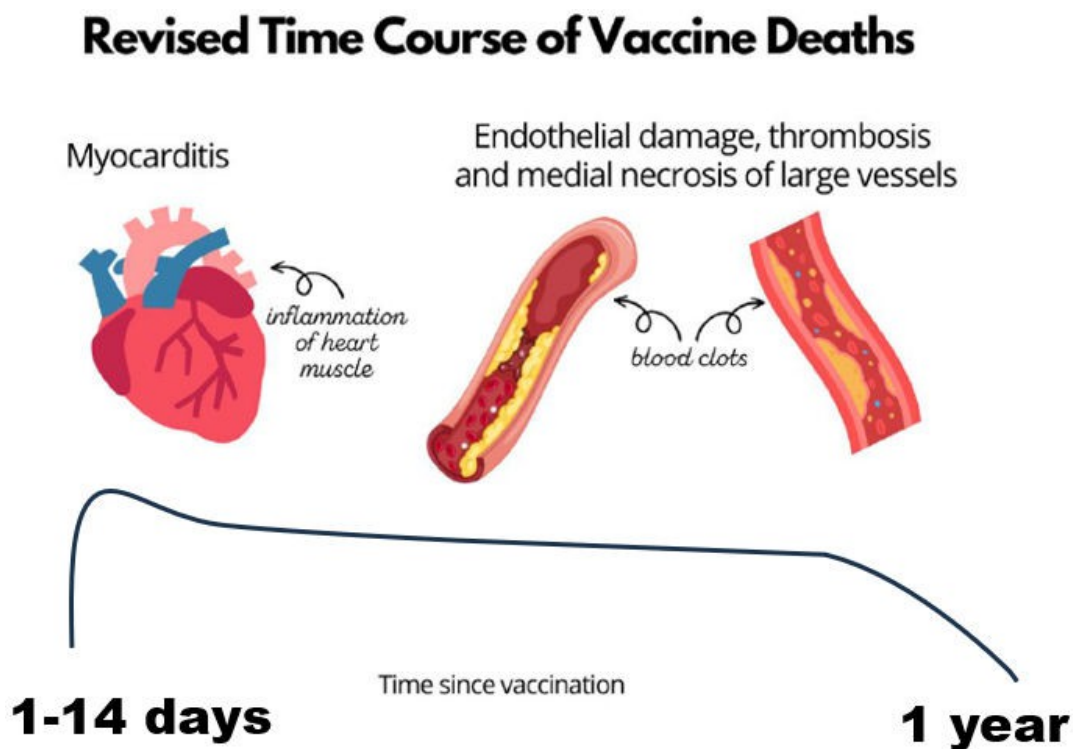
Basistest

Post-vaccin patiënten worden vaak onderworpen aan een uitgebreide reeks diagnostische tests. Deze testen zijn zelden nuttig en leiden meestal tot verwarring en ongeschikte therapeutische interventies. Patiënten ondergaan vaak diagnostische tests die "experimenteel", niet gevalideerd en klinisch zinloos zijn. **Onthoud het gezegde: doe alleen een test als het resultaat je behandelplan zal veranderen.** We raden een aantal eenvoudige, basale screeningstests aan die, indien klinisch geïndiceerd, elke 4 tot 6 maanden herhaald moeten worden.

- CBC met differentieel en trombocytentelling
- Standaard bloedonderzoek, inclusief leverfunctietests
- D-Dimeer als een marker van stollingsactivatie. Mensen met een duidelijk verhoogde D-dimeer moeten waarschijnlijk onderzocht worden op een erfelijke trombofilie.
- CRP als een marker van voortdurende ontsteking (een uitgebreid uitgebreid cytokine/chemokinepanel is onnodig en erg duur, en de resultaten zullen de behandelingsaanpak niet veranderen).
- Cortisol 's ochtends vroeg - sommige patiënten ontwikkelen autoimmuun bijnierfalen)
- TSH om schildklierandoeningen uit te sluiten
- Homocysteïnespiegel (normaal 5-15 µmol/l)
- HbA1C-patiënten met vaccin hebben een verhoogd risico op diabetes
- Troponine en pro-BNP om hartziekte uit te sluiten.

- CMV, EBV (vroeg antigeen-D IgG of nucleair antigeen IgG), Herpes simplex, HHV6 en mycoplasma serologie/PCR om virale/bacteriële reactivatie uit te sluiten (Bij patiënten die slecht reageren op therapie kan het nuttig zijn om te controleren op door teken overgedragen ziekten van Lyme (Bb), Bartonella en Babesia - bijv. <https://igenex.com/> en <https://www.mdlab.com/>). (41)
- Vitamine D-niveau (25OH Vitamine D)
- Bij patiënten met allergische kenmerken en patiënten die een acute reactie op het vaccin hebben gehad, kunnen de volgende tests nuttig zijn: eosinofielentelling; IgE-niveaus, RAST-tests en/of huidtests. Serum tryptase, serum histamine en/of 24-uurs urine N-methylhistamine moeten worden overwogen bij MCAS. (36)
- Bij patiënten die zich presenteren met diepe veneuze trombose (DVT) en/of longembolie kort na vaccinatie wordt screening op een erfelijke trombofilie gesuggereerd. (48)
- Beperkte screening autoantilichamen. Lupus anticoagulans (indien positief B2 microglobuline enz.) en ANA. Patiënten met vaccinletsel, vooral die met autonome disfunctie/SFN, hebben vaak een uitgebreide reeks autoantilichamen gericht tegen G-proteïne gekoppelde celoppervlakreceptoren, ACE-2, (49) neuronen, myeline en andere zelfepitopen. De aan- of afwezigheid van deze antilichamen heeft weinig invloed op de behandeling van deze patiënten.

Figuur 3. Tijdsverloop van plotselinge hartdood na COVID-19 vaccinatie



Antistolling na vaccinatie en de drie klinische fenotypen van de vaccingewonden

De noodzaak van antistolling bij patiënten na vaccinatie is een complexe en controversiële kwestie. Er bestaan drie verschillende klinische fenotypen met verschillende pathofysiologische en klinische presentaties (zie figuur 3).

- Het eerste is het "typische" post-vaccin, multi-symptomatische syndroom dat gekenmerkt wordt door vermoeidheid, post-exertionele malaise (PEM), hersenmist en andere meervoudige complexe symptomen (zie figuur 2). Dit syndroom wordt gekenmerkt door microvasculaire ontsteking en microvasculaire trombose als onderdeel van de complexe pathofysiologie van post-vaccin piek gerelateerde ziekte (zie figuur 1).
- De tweede is die van plotselinge hartdood binnen de eerste 2 weken (meestal eerste 7 dagen) na de laatste vaccinatiedosis. De vroege plotse sterfgevallen zijn waarschijnlijk aritmogene sterfgevallen gerelateerd aan catecholamine-geïnduceerde contractiebandnecrose en spike-geïnduceerde inflammatoire myocarditis (vaak focale myocarditis).
- Het derde fenotype omvat die verder gezonde patiënten die "plotseling overlijden" tot een jaar na de laatste dosis van het COVID-vaccin. Patiënten met dit fenotype hebben meestal niet de typische symptomen die kenmerkend zijn voor het postvaccinsyndroom. Hoewel de pathologie van dit syndroom niet is onderzocht (omdat het door overheidsinstanties is verworpen), is het waarschijnlijk het resultaat van een progressieve, door spike geïnduceerde endotheelontsteking, gecompliceerd door trombose.

Dr. Gundry, een hartchirurg, voerde een op biomarkers gebaseerde cardiale risicobeoordelingsscore (de PULS Cardiac Test die nu beschikbaar is als de *SMARTVascular* Dx van SmartHealth Dx <https://www.smarthealthdx.com>) uit bij 566 patiënten 2 tot 10 weken na de 2e mRNA COVID-injectie en vergeleek deze score met de PULS-score die 3 tot 5 maanden voor de prik was bepaald. (50) De PULS-score is een marker van endotheelontsteking. In deze studie steeg de 5-jaars Acute Coronaire Risicoscore (ACS) van een uitgangswaarde van 11% naar 25% na de prik. Deze studie toont duidelijk aan dat de mRNA "jabs" leiden tot progressieve endotheelontsteking.

Om de zaken nog ingewikkelder te maken, zijn de stolsels (microstolsels en macrostolsels) die zich ontwikkelen bij patiënten met een aan spike gerelateerde ziekte duidelijk anders dan "gewone stolsels" en hebben ze een aantal unieke kenmerken. Deze stolsels zijn rijk aan fibrine met amyloïde-achtige fibrillen en zijn beter bestand tegen fibrinolyse. Immunohistochemische kleuring toont een hoge concentratie spikeiwit aan in de stolsels; dit is belangrijk omdat spikeiwit via meerdere mechanismen zowel de stolling activeert als de structuur van fibrine verandert, wat resulteert in amyloïde-achtige fibrillen.

Op basis van deze informatie lijkt het intuïtief dat het gebruik van antistollingsmiddelen en de aanpak van de behandeling verschillend zouden zijn voor deze drie fenotypen; de ideale aanpak moet echter nog worden bepaald. Hieronder volgt een voorlopige benadering van antistolling. Er wordt een overzicht gegeven van de farmacologische eigenschappen van de verschillende antistollingsmiddelen die beschikbaar zijn voor de zorgverlener. Vervolgens wordt de algemene aanpak van de behandeling van het multi-symptoomvaccinsyndroom besproken.

Het grootste risico bij het gebruik van anticoagulantia zijn klinisch significante bloedingen. Een aantal factoren verhoogt het risico op bloedingen; (51-53) deze omvatten leeftijd > 65 jaar (hoge leeftijd is een belangrijk risico).

factor voor bloedingen), hypertensie, nierinsufficiëntie, diabetes, een eerdere beroerte, een eerdere bloeding en mannelijk geslacht. Bovendien neemt het risico op bloedingen toe naarmate het aantal anticoagulantia/antibloedplaatjesmedicijnen toeneemt. (52, 54)

Antiplateletmedicijnen:

Aspirine (ASA): ASA heeft een klinisch relevant anti-plaatjes effect door onomkeerbare acetylering van de actieve plaats van cyclo-oxygenase-1 (COX-1), dat nodig is voor de productie van tromboxaan A₂, een krachtige promotor van plaatjesaggregatie. Deze effecten worden bereikt met dagelijkse doses van 75 mg (en hoger). De belangrijkste bijwerking is bloeding. Bloedingen komen het meest voor in het maagdarmkanaal en zijn zelden fataal. Bloedingen komen ook op andere plaatsen voor, waarbij intracranieële bloedingen het zeldzaamst zijn (ongeveer 4 per 10.000) maar het ernstigst (met een fataliteitspercentage van 50%).

Clopidogrel (Plavix): Clopidogrel vereist *in vivo* biotransformatie naar een actieve thiolmetaboliet. De actieve metaboliet blokkeert onomkeerbaar de ADP-receptoren op het trombocytenoppervlak, waardoor activering van het GPIIb/IIIa-receptorcomplex wordt voorkomen en de trombocytenaggregatie wordt verminderd. Net als bij ASA worden bloedplaatjes die door clopidogrel geblokkeerd worden voor de rest van hun levensduur (~7 tot 10 dagen) aangetast. De gebruikelijke dosis is 75 mg per dag.

Directe orale anticoagulantia (DOAC):

Apixaban (Eliquis): Remt de activering van bloedplaatjes en de vorming van een fibrinestolsel via directe, selectieve en reversibele remming van vrij en stolselgebonden factor Xa (FXa). FXa, als onderdeel van het protrombinasecomplex dat ook bestaat uit factor Va, calciumionen en fosfolipide, katalyseert de omzetting van protrombine in trombine. Trombine activeert bloedplaatjes en katalyseert de omzetting van fibrinogeen in fibrine. De gebruikelijke dosis is 2,5 tot 5 mg tweemaal daags.

Rivaroxaban (Xarelto): Werkingsmechanisme vergelijkbaar met apixaban. De gebruikelijke dosering is 10-20 mg eenmaal daags bij de avondmaaltijd.

Orale fibrinolytische middelen:

Nattokinase: Nattokinase (NK) is een serineprotease die gezuiverd en geëxtraheerd wordt uit natto, een traditioneel Japans (kaasachtig) voedingsmiddel dat geproduceerd wordt door de fermentatie van sojabonen met de bacterie *Bacillus subtilis*. (55-57) Recente studies toonden aan dat een hoge inname van natto geassocieerd was met een verlaagd risico op totale sterfte aan hart- en vaatziekten en, in het bijzonder, een verlaagd risico op sterfte aan ischemische hartziekten. (58)

Nattokinase heeft een krachtige fibrinolytische, antitrombotische en antiplateletactiviteit. (55, 56, 59-62) NK breekt fibrine direct af en verhoogt ook de afgifte van tPA met een daaropvolgende toename in de vorming van plasmine. (63) Verder versterkt NK de fibrinolyse door splitsing en inactivering van PAI-1. (57, 62) In een onderzoek waarin de antiplateleteffecten van NK en aspirine werden vergeleken, bleek NK uitstekende antiplateletaggregatie- en antitrombotische activiteiten te vertonen *in vitro* en *in vivo*, waarbij de vorming van tromboxaan B₂ door collageengeactiveerde bloedplaatjes werd geremd. (64) Daarnaast heeft NK in zowel dier- als humane studies ook een antihypertensieve, anti-atherosclerotische, lipidenverlagende en neuroprotectieve werking. (56, 62, 65) Van bijzonder belang voor patiënten met spike-gerelateerde stolling, veroorzaakt nattokinase de proteolytische splitsing van zowel spikeiwit als amyloïde eiwitten. (66) In een gerandomiseerde studie bleek NK effectiever te zijn dan statines (simvastatine) bij het verminderen van atherosclerose van de halsslagader. (67)

Chen et al toonden aan dat NK in een hoge dosis (10 800 Fibrinolytische Eenheden [FU]/dag;~ 500 mg/dag) de dikte van het intima-medium van de halsslagader en de grootte van de halsslagaderplaque verminderde. (68) De auteurs meldden een synergetisch effect tussen NK en ASA.

Onderzoek wijst uit dat een orale toediening van NK door het darmkanaal kan worden geabsorbeerd. (65, 69) NK is, in tegenstelling tot de meeste eiwitten, beter bestand tegen de sterk zure maagvloeistoffen in de maag en kan in de latere delen van het spijsverteringskanaal worden opgenomen.

De optimale dosis nattokinase is onduidelijk, maar er wordt een dosis van 100-200 mg (2000-4000 FU/dag) tweemaal daags voorgesteld.

Hoewel NK een uitstekend veiligheidsprofiel lijkt te hebben, (68, 70) zijn bloedingen zelden gemeld bij patiënten met risicofactoren voor bloedingen (gevorderde leeftijd, nierfalen, hoge bloeddruk, gelijktijdig gebruik van ASA, enz.) (71, 72) Hoge concentraties vitamine K_2 in natto kunnen de INR verlagen bij gelijktijdige toediening met warfarine; dit kan ook optreden bij nattokinasesupplementen als vitamine K_2 niet wordt verwijderd tijdens het productieproces. Informatie over de veiligheid en werkzaamheid bij zwangerschap en borstvoeding ontbreekt.

Lumbrokinase: Lumbrokinase is afkomstig van een groep enzymen gewonnen uit regenwormen. De enzymen zijn voornamelijk afkomstig van de regenworm *Lumbricus rubellus*. Lumbrokinase heeft zeer vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen als Nattokinase, d.w.z. het breekt direct fibrinestolsels af, remt de PAI-1-activiteit, verhoogt de t-PA-activiteit, heeft een antiplateletactiviteit en proteolytisch splijt het amyloïde. (73-75) De aanbevolen dosis is 300.000 tot 600.000 IE/dag (20-40 mg). Lumbrokinase wordt in China op grote schaal gebruikt voor patiënten met een acute ischemische beroerte; omdat rigoreus opgezette onderzoeken ontbreken, blijven de veiligheid en werkzaamheid van lumbrokinase echter grotendeels onbekend. (76) Aangezien de farmacologie, klinische effectiviteit en veiligheid van nattokinase in een aantal experimentele en klinische onderzoeken is beoordeeld, wordt aan dit middel de voorkeur gegeven boven lumbrokinase.

Voorlopige benadering van antistolling in de post-vaccin fenotypes

Voor meer informatie zie [I-PREVENT: Letsel door vaccinatie](#)

- "Typisch" postvaccinsyndroom. Nattokinase 100-200mg (2000 - 4000FU) tweemaal daags wordt aanbevolen. Een lage dosis aspirine (ASA) (81 mg per dag) kan worden toegevoegd bij patiënten met een laag risico op bloedingscomplicaties (zie risicofactoren). Pretorius et al. rapporteerden over het gebruik van "drievoudige therapie" bij 24 patiënten met lange COVID en de aanwezigheid van fibrine amyloïde microklonters bij levend bloedonderzoek. (77) De patiënten werden behandeld met een maand lang tweeledige antiplatelettherapie (Clopidogrel 75 mg/Aspirine 75 mg) eenmaal daags, evenals Apixaban 5 mg tweemaal daags. Daarna volgden alleen ASA en nattokinase. Deze auteurs meldden dat "elk van de 24 behandelde gevallen meldde dat hun belangrijkste symptomen waren verdwenen, en dit werd ook weerspiegeld in een afname van zowel de fibrine amyloïde microklonters als de bloedplaatjes pathologie scores." Drievoudige therapie kan worden overwogen bij patiënten met een laag risico op bloedingen (zie risicofactoren) die slecht hebben gereageerd op de combinatie van ASA en nattokinase alleen; drievoudige therapie mag echter alleen worden ingesteld onder direct toezicht en controle van een arts met expertise in het beheer van antistolling.
- Vroegtijdige plotselinge dood. Vroege plotselinge hartdood na vaccinatie is een aandoening van jonge patiënten, vooral mannen. Dit is het meest problematische fenotype zonder duidelijke richtlijnen voor de preventie van deze fatale aandoening (behalve stoppen met vaccineren in deze risicogroep). Veel van de sterfgevallen doen zich voor tijdens lichamelijke activiteit (plotselinge dood bij atleten) en worden mogelijk veroorzaakt door catecholaminesprongen;(13) Bijgevolg moet krachtige lichamelijke activiteit worden vermeden gedurende ten minste drie maanden.

3 weken na vaccinatie. Magnesiumsupplementatie (zie het hoofdstuk over magnesium) kan het risico op sterfgevallen door hartritmestoornissen verminderen. De rol van ontstekingsremmende middelen (bijv. curcumine, resveratrol, Nigella sativa, Omega-3 vetzuren) is onduidelijk.

- Late hartsterfte (tot 1 jaar na de "prik"). Idealiter zouden deze asymptomatische patiënten een risicostratificatie moeten ondergaan met de start van profylactische maatregelen in de matig tot hoogrisicogroepen. Helaas zijn er geen gegevens die risicostratificatie mogelijk maken, omdat deze catastrofale aandoening niet algemeen erkend is en daarom niet bestudeerd is. Seriële analyse van biomarkers voor het cardiale risico kan nuttig zijn; (50) deze test is echter duur en niet overal verkrijgbaar. Bij gebrek aan een gestratificeerde benadering van het risico, kunnen de volgende interventies het risico op acuut myocardinfarct en plotselinge dood verminderen: (78)
 - Nattokinase 100-200 mg tweemaal daags
 - ASA 81 mg per dag (bij mensen met een laag risico op bloedingen)
 - Omega-3 vetzuren 2-4 g per dag
 - Resveratrol- of flavonoïdencombinatiesupplement
 - Melatonine 3-10 mg 's nachts (slow release/extended release).
 - Bromelaïne 500 mg tweemaal daags +/- N-acetylcysteïne (NAC) 600 mg tweemaal daags.
 - Berberine 500-600 mg tweemaal daags.
 - "Groen dieet"- Koolhydraatarm, vetrijk dieet (laag in omega-6 plantaardige oliën)

Gezien de talrijke en complexe pathofysiologieën die ten grondslag liggen aan het postvaccinatiesyndroom en het huidige en uitdagende gebrek aan biomarkers of tests die een indicatie kunnen geven voor een specifieke therapie, stellen we een behandelingsaanpak voor waarbij patiënten een opeenvolging van therapeutische onderzoeken krijgen om te bepalen wat werkt en wat niet.

Hoewel de hieronder voorgestelde therapieën zijn gerangschikt als 1st, 2nd, en 3rdlijn, is onze klinische ervaring dat dit niet noodzakelijkerwijs correleert met klinische respons. Er is aanzienlijk meer klinisch onderzoek nodig om hierover definitieve uitspraken te kunnen doen. In de tussentijd hebben we de therapeutische studies gerangschikt op basis van een combinatie van ondersteunende klinische gegevens samen met een beoordeling van veiligheid, toegankelijkheid, kosten en mechanistische ondersteuning.

Individuele behandelaars kunnen de volgorde waarin therapieën worden aangeboden variëren op basis van hun ervaring en/of hun inschatting van het belang in termen van werkzaamheid en veiligheid.

We stellen voor om patiënten opeenvolgende therapietests aan te bieden, gescheiden door de tijd, zodat elke patiënt als zijn eigen "controle" dient. Als blijkt dat een therapeutische proef geen klinische respons geeft, moet deze worden gestaakt. Sommige therapieën die in de tijd geen waarneembare respons geven, kunnen echter toch nodig zijn om de werkzaamheid van andere therapieën te ondersteunen (bijv. magnesium, nattokinase, melatonine, hydroxychloroquine etc.).

Eerstelijns therapieën

(Niet symptoomspecifiek; vermeld in volgorde van belangrikheid)

Intermitterend dagelijks vasten of periodiek dagelijks vasten

Vasten heeft een diepgaand effect op het bevorderen van de homeostase van het immuunsysteem, het verbeteren van de mitochondriale gezondheid en het verhogen van de stamcelproductie. Vasten stimuleert het opruimen van beschadigde mitochondriën (mitofagie), verkeerd gevouwen en vreemde eiwitten en beschadigde cellen (autofagie). Autofagie verwijdert waarschijnlijk het spikeiwit en verkeerd gevouwen eiwitten die door het spikeiwit worden geïnduceerd.

Autofagie kan daarom een cruciale rol spelen in het omkeren van de "spikopathie" veroorzaakt door COVID-injecties. Activering van autofagie kan inderdaad het enige mechanisme zijn om intracellulair spike-eiwit te verwijderen. Een grote hoeveelheid theoretische informatie ondersteunt het concept dat activering van autofagie een effectieve strategie is om spikeiwit te verwijderen. (79) Daarnaast zal intermitterend vasten waarschijnlijk een toestand van ketose opwekken. Van ketose is aangetoond dat het enorme gunstige effecten heeft bij patiënten met ontstekings- en neurologische aandoeningen. (80-82)

"Een beetje uithongering kan echt meer doen voor de gemiddelde zieke dan de beste medicijnen en de beste dokters."
-Mark Twain
(1835-1910)

De lezer wordt verwezen naar de FLCCC gids over intermitterend vasten en gezonde eetgewoonten voor meer gedetailleerde informatie.

<https://covid19criticalcare.com/tools-and-guides/guide-to-intermittent-fasting/>

Ivermectine (IVM)

Waarschijnlijk werken ivermectine en intermitterend vasten synergetisch om het lichaam van het spikeiwit te ontdoen. Ivermectine bindt aan het spikeiwit (83-88) en helpt bij de eliminatie door de gastheer. Ivermectine keert de door het spikeiwit geïnduceerde hemagglutinatie om. (89, 90) Daarnaast heeft Ivermectine krachtige ontstekingsremmende eigenschappen. (91-93) Een proef met ivermectine moet deel uitmaken van de eerstelijnsbehandeling.

Dosering en toediening

Ivermectine kan het beste met of net na een maaltijd worden ingenomen voor een betere absorptie.

Het blijkt dat gevaccineerde patiënten in twee categorieën kunnen worden ingedeeld: i) ivermectine responders en ii) ivermectine non-responders. Dit onderscheid is belangrijk omdat de laatste groep moeilijker te behandelen is en een agressievere therapie vereist.

Op basis van de meest recente klinische ervaringen in ons samenwerkingsnetwerk stellen we de volgende behandelingsaanpak voor:

- Start de behandeling met 0,3 mg/kg per dag. Over 2-3 weken opnieuw beoordelen op verbetering.
 - Als er geen verbetering optreedt, moet een proef met staken worden gestart. Wees u ervan bewust dat in een minderheid van de gevallen patiënten die aanvankelijk geen voordeel ondervonden van het gebruik een verslechtering van de symptomen melden wanneer IVM wordt gestaakt. Deze patiënten moeten opnieuw gestart worden met dagelijkse ivermectine.
 - Als verbeteringen of een vermindering van de symptomen worden waargenomen, moet een 10-daagse proef met een hogere dosis worden gestart, meestal door de dosis te verdubbelen (0,6mg/kg dag), gegeven

dat een aanzienlijk deel van de ivermectine-responsieve patiënten zelfs grotere voordelen rapporteert bij hogere doses.

- Als de patiënt extra voordeel rapporteert bij verdubbeling van de initiële dosis, ga dan verder met 0,6mg/kg per dag.
- Als de patiënt geen extra voordeel rapporteert bij de hogere dosis, verlaag dan ivermectine tot de initiële dosis van 0,3mg/kg per dag.
- Voor ivermectine responders is vaak een langdurige en chronische dagelijkse behandeling nodig om hun herstel te ondersteunen. Bij veel patiënten komen de verergerende symptomen binnen enkele dagen terug als de dagelijkse behandeling met ivermectine wordt gestaakt.
- Afwennen/stoppen - als patiënten eenmaal klinisch verbeterd zijn met een behandelingsschema dat dagelijks ivermectine bevat, houden we het behandelingsschema minstens 2 maanden aan voordat we proberen de dosis te verlagen en/of de frequentie van ivermectine te verlagen. Afbouwen en/of stoppen is bij veel patiënten niet mogelijk vanwege terugkerende symptomen.

Waarschuwingen en contra-indicaties.

Ivermectine is gecontra-indiceerd bij patiënten die het immunosuppressieve middel tacrolimus gebruiken. Vanwege de mogelijke medicijninteractie tussen quercetine en ivermectine dienen deze geneesmiddelen niet gelijktijdig te worden ingenomen (d.w.z. 's ochtends en 's avonds gespreid). De veiligheid van ivermectine tijdens de zwangerschap is onzeker en daarom moet dit geneesmiddel in het eerste trimester van de zwangerschap worden vermeden. (94)

Tabel 1. Hoe de dosis Ivermectine te berekenen

Gebruik de onderstaande tabel om te bepalen hoeveel ivermectine je moet innemen, gebaseerd op je lichaamsgewicht en de specifieke aanbeveling in het protocol of de gids die je volgt. Op basis van de dosering kun je vervolgens bepalen hoeveel pillen of capsules je moet innemen, waarbij je in gedachten moet houden dat ivermectine verkrijgbaar is in verschillende sterktes (bijv. 3, 6 of 12 mg) en toedieningsvormen (tabletten, capsules, druppels, etc.). Onthoud dat tabletten gehalveerd kunnen worden voor een nauwkeurigere dosering, terwijl capsules dat niet kunnen.

Bijvoorbeeld: Iemand van 160 lb. heeft een dagelijkse dosis van 0,3 mg/kg nodig. Haar arts heeft haar 3 mg tabletten gegeven. Op basis van deze tabel moet haar dagelijkse dosis 21-23 mg zijn, dus moet ze 7 tabletten innemen.

Hoeveel weeg ik?		Het protocol zegt...			
In ponden	In kilo's	"0,2 mg/kg"	"0,3 mg/kg"	"0,4 mg/kg"	"0,6 mg/kg"
		Dus mijn dosis is...			
70-90	32-41	6-8 mg	10-12 mg	13-16 mg	19-25 mg
91-110	41-50	8-10 mg	12-15 mg	17-20 mg	25-30 mg
111-130	50-59	10-12 mg	15-18 mg	20-24 mg	30-35 mg
131-150	60-68	12-14 mg	18-20 mg	24-27 mg	36-41 mg
151-170	69-77	14-15 mg	21-23 mg	27-31 mg	41-46 mg
171-190	78-86	16-17 mg	23-26 mg	31-35 mg	47-52 mg
191-210	87-95	17-19 mg	26-29 mg	35-38 mg	52-57 mg
211-230	96-105	19-21 mg	29-31 mg	38-42 mg	58-63 mg
231-250	105-114	21-23 mg	32-34 mg	42-45 mg	63-68 mg
251-270	114-123	23-25 mg	34-37 mg	46-49 mg	68-74 mg
271-290	123-132	25-26 mg	37-40 mg	49-53 mg	74-79 mg

Lichamelijke activiteit matigen

Patiënten met lange COVID en post-vaccin symptomen hebben vaak last van ernstige post-exertionele vermoeidheid en/of verergering van de symptomen bij inspanning. (95, 96) Aërobe lichaamsbeweging is naar verluidt een van de slechtste therapeutische interventies voor deze patiënten.

Dosering en toediening

We raden aan de activiteit te matigen tot een aanvaardbaar niveau dat de symptomen niet verergert en de hartslag van de patiënt onder 110 BPM te houden. Verder moeten patiënten het activiteitsniveau bepalen waarboven hun klachten verergeren en dan proberen onder dat activiteitsniveau te blijven. Stretching en lichte weerstandsoefeningen verdienen de voorkeur boven aerobe oefeningen. Maatregelen die de mitochondriale functie verbeteren kunnen ook nuttig zijn, zoals melatonine en fotobiomodulatie.

Mechanismen

Net als bij patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom kan post-exertionele vermoeidheid gerelateerd zijn aan mitochondriale disfunctie en het onvermogen om de productie van ATP te verhogen. (95, 97, 98) Recente studies bij patiënten met langdurige COVID en vermoeidheid na inspanning toonden duidelijke afwijkingen aan in de skeletspier met een normale hartfunctie en zuurstoftoevoer. (99, 100) Deze studies tonen een spier

vezel overschakeling naar een minder aëroob fenotype met een afname van oxidatieve fosforylering en mitochondriale disfunctie met amyloïde afzetting in de extracellulaire matrix tussen spiervezels.

L-Arginine en vitamine C

Dosering en toediening

We stellen een dosis L-arginine voor van 1,5 -2g tweemaal daags, plus Vitamine C 1000 mg oraal twee tot drie keer per dag.

Mechanismen

In een enkelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek werden de deelnemers 1:1 gerandomiseerd om tweemaal daags oraal ofwel een combinatie van 1,66 g L-arginine plus 500 mg vitamine C ofwel een placebo gedurende 28 dagen te ontvangen. Het primaire resultaat was de gelopen afstand bij de 6-minuten wandeltest. (101)

Na 28 dagen verhoogde L-arginine plus vitamine C de 6-minuten loopafstand (+30 (40,5) m; placebo: +0 (75) m, $p=0,001$) en induceerde een grotere verbetering in handgreepkracht (+3,4 (7,5) kg) vergeleken met de placebogroep (+1 (6,6) kg, $p=0,03$). Na 28 dagen werd vermoeidheid gerapporteerd door twee deelnemers in de actieve groep (8,7%) en 21 in de placebogroep (80,1%; $p<0,0001$). De resultaten van deze studie worden ondersteund door een overzichtsstudie waarin de rol van de combinatie van L-arginine en vitamine C werd onderzocht. (102)

L-arginine is het substraat dat gebruikt wordt voor de productie van stikstofmonoxide (NO) door stikstofmonoxidesynthetase (NOS). (103-105) Bij patiënten met een acute COVID-19-infectie is aangetoond dat de plasmawaarden van L-arginine laag zijn. (106, 107) Bovendien worden COVID-19-syndromen gekenmerkt door onderdrukte endotheliale stikstofmonoxidesynthaseactiviteit (eNOS) die het tekort aan NO verergert. (104) Het spikeiwit zelf speelt mogelijk een belangrijke rol bij het remmen van eNOS-activiteit. (108) Het NO-tekort is een belangrijke factor die endotheeldisfunctie en trombotische gebeurtenissen veroorzaakt. Bovendien heeft activering van de NO-cyclische GMP pathway ontstekingsremmende effecten door geactiveerde T-cellen te moduleren, de afgifte van cytokinen te verminderen en vaattherstel te stimuleren. (109) Daarnaast is L-arginine zelf belangrijk voor een normale T-celfunctie en de overgang van M1 naar M2 bij macrofagen. (103-105) Het is waarschijnlijk dat een L-arginine/L-citrullinesupplement additieve of synergetische effecten heeft in combinatie met een fosfodiësterase-5-remmer (zie hieronder).

Vitamine C heeft belangrijke ontstekingsremmende, antioxiderende en immuunversterkende eigenschappen, waaronder een verhoogde synthese van type I interferonen. (110-114) Orale toediening van vitamine C helpt de groei van beschermende bacteriepopulaties in het microbiom te bevorderen.

Cardio Miracle is een supplement met meer dan 50 ingrediënten die zijn samengesteld om de productie van stikstofmonoxide (NO) te verhogen. Het supplement bevat L-arginine, L-citrulline, rode biet (hoog in nitraten), L-ornithine, CoQ10, evenals een mix van fruit- en plantaardige fytonutriënten.

Voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties

Vermijd vitamine C bij patiënten met een geschiedenis van nierstenen.

Naltrexon in lage dosis (LDN)

Van LDN is aangetoond dat het ontstekingsremmende, pijnstillende en neuromodulerende eigenschappen heeft. (115, 116) In een voor-na-onderzoek bij patiënten met langdurige COVID toonde O'Kelley aan dat LDN (1-3 mg) veilig was en de vermoeidheid en het welzijn aanzienlijk verbeterde en de symptomatologie verminderde, waaronder pijn op de borst en in de gewrichten. (117) Bonilla e.a. toonden eveneens aan dat het gebruik van LDN geassocieerd was met minder

aantal symptomen, verbeterde klinische symptomen (vermoeidheid, malaise na inspanning, niet verkwikkende slaap en abnormaal slaappatroon) en een betere functionele status. (118)

Dosering en toediening

1-4,5 mg per dag. Begin met 1 mg/dag en verhoog naar behoefte tot 4,5 mg/dag. Het kan 2 tot 3 maanden duren voordat het volledige effect zichtbaar is.

Voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties

Artsen moeten voorzichtig zijn met het gebruik van LDN bij patiënten die ook opioïden voor chronische pijn gebruiken, omdat ze ontwenningssymptomen kunnen vertonen als deze medicijnen tegelijkertijd worden gebruikt.

Nattokinase

Dosering en toediening

100-200 mg (2000-4000 FU) tweemaal daags. Aspirine/ASA 81 mg per dag kan worden toegevoegd bij patiënten met een laag risico.

Mechanismen

Nattokinase is een zeer effectief fibrinolytisch en bloedplaatjeswerend middel dat abnormale stolling in de patiënt met spikebleesures aanpakt. Daarnaast is aangetoond dat nattokinase extracellulair spikeiwit lyseert; dit kan de anti-stollingswerking van nattokinase verder versterken. (59, 64, 66)

Behandeling van Mastcelactivatie

Een empirisch onderzoek naar de behandeling van Mast Cell Activation Syndrome (MCAS) wordt ondersteund door zowel peer-reviewed literatuur als uitgebreide klinische ervaring. (119-121) Een combinatietherapie van zowel H1- als H2-receptorblokkers samen met een mastcelstabilisator heeft de voorkeur. Een histaminearm dieet moet ook worden uitgetest (<https://www.healthline.com/health/low-histamine-diet> en) (122) en (<https://covid19criticalcare.com/tools-and-guides/histamines-and-gut-health>).

Histamine blokkers:

- H1-receptorblokkers. Loratadine 10 mg/dag, Cetirizine 5-10 mg/dag, Fexofenadine 180 mg/dag. (123)
- H2-receptorblokkers. Famotidine 20 mg tweemaal daags zoals verdragen.

Mastcelstabilisatoren:

- Ketotifen. 1 mg in 5 ml. Begin met 0,5 ml 's nachts. Zodra patiënten eraan gewend zijn, omdat het een sterk hypnotisch effect heeft, verhogen met stappen van 0,5 ml tot 5 ml. Sommige patiënten kunnen dit verhogen tot 10 ml per dag (tweemaal daags 1 mg). Ketotifen heeft antihistamine-effecten en is een mestcelstabilisator. Ketotifen kan vooral nuttig zijn bij patiënten met overgevoeligheid van het maag-darmkanaal. (124, 125)
- Cromolyn, een mestcelstabilisator, driemaal daags 200 mg. (123)
- Van de nieuwe flavonoïde luteoline is bekend dat het een krachtige mestcelremmer is. (126-129) Luteoline 20-100 mg/dag wordt aanbevolen.
- Vitamine C; tweemaal daags 1000 mg. Vitamine C wordt sterk aanbevolen bij allergische aandoeningen en MCAS. Vitamine C moduleert de immuuncelfunctie en is een krachtige histamineremmer. (130-132)
- Kurkuma (curcumine); 500 mg/dag. Van curcumine is bekend dat het H1- en H2-receptoren blokkeert en de degranulatie van mestcellen beperkt. (133, 134) Curcumine heeft een lage oplosbaarheid in water en wordt slecht door het lichaam opgenomen; (135) daarom wordt het traditioneel ingenomen met volle melk en zwarte peper, wat de opname van curcumine door het lichaam beperkt.

de absorptie te verbeteren. Nano-curcuminepreparaten of -formuleringen die zijn ontworpen om de absorptie te verbeteren, worden aangemoedigd. (136-139)

- Montelukast 10 mg/dag. Voorzichtig, want dit geneesmiddel kan bij sommige patiënten depressie veroorzaken. De werkzaamheid van montelukast als "mestcelstabilisator" is in twijfel getrokken. (36)

Zonlicht en fotobiomodulatie (PBM)

Zonlicht heeft grote therapeutische krachten. Onze voorouders zwierven over de aarde en werden dagelijks blootgesteld aan zonlicht, waarschijnlijk met zeer belangrijke voordelen voor de gezondheid. (140) Onlangs toonden Bowen en Arany aan dat zowel transcraniële (helm) als lichaamseigen behandelingen met fotobiomodulatie COVID-19 hersenmist verbeterden. (141)

Dosering en toediening

We stellen voor dat patiënten zichzelf blootstellen aan ongeveer 30 minuten zonneschijn 's middags wanneer dat mogelijk is (minstens 3 keer per week). Een middagwandeling (onder het vermoeidheidsniveau) is een haalbaar alternatief. Als geen van deze interventies haalbaar of praktisch is en als patiënten blootstelling aan ultraviolette straling willen vermijden, kunnen ze zichzelf blootstellen aan rode en NIR-straling van LED-panelen. Geïnteresseerden in deze therapie wordt aangeraden het boek van Ari Whitten te lezen, getiteld "The Ultimate Guide to Red Light Therapy. (142)

Een aantal LED-panelen met meerdere rode en IR-lampjes is in de handel verkrijgbaar (**bijvoorbeeld** <https://sunpowerled.com/>, <https://mitoredlight.com/>, <https://hoogaehealth.com/>, <https://platinumtherapylights.com/>). We hebben positieve feedback van patiënten ontvangen over het gebruik van het \$40 [Hooga HG24 handapparaat](#). We hebben gemerkt dat patiënten tussen de 2 en 10 minuten nodig hebben (meestal rond de 5), en meestal wordt het op wisselende dagen 3-4 keer per week gegeven. Soms hebben mensen met een grotere behoefte (bijv. een kwetsbaar systeem) het dagelijks nodig en in zeldzame gevallen twee keer per dag.

Het theoretische nadeel van LED-panelen is dat ze die van zonnestraling niet nabootsen, aangezien ze 1- 10 nm brede gepiekte emissies van rood licht bij 660 nm en NIR-A bij 830 nm/1070 nm leveren. ThermaLight® lampen (SaunaSpace® Sauna's™ <https://sauna.space/> en Therabulb (<https://www.therabulb.com/>) daarentegen hebben een stralingsspectrum dat sterk lijkt op dat van zonnestraling, maar zonder UV-straling. Opgemerkt moet worden dat in het onderzoek van Bowen en Arany een smal spectrum van rood/IR-licht werd gebruikt; een helm (1070 nm) en een lichtbed (660 en 850 nm).

Mechanismen

PBM wordt in de literatuur aangeduid als lichttherapie met een laag niveau, roodlichttherapie en nabij-infrarood lichttherapie. De spectrale uitstraling van zonnestraling strekt zich uit van 10 nm tot ongeveer 3000 nm, d.w.z. het spectrum van ultraviolet (10-400 nm), zichtbaar (400-700 nm met rood licht 600-700 nm), nabij-infrarood straling (750-1500 nm (NIR-A)) en midden-infrarood straling (1500- 3000 nm (NIR-B)).

Van alle golflengten van zonlicht heeft NIR-A straling de diepste penetratie in weefsels, namelijk tot 23 cm. NIR-A in het bereik van 1000 tot 1500 nm is optimaal voor het verwarmen van weefsels. Tijdens de griep пандеміе van 1918 bleek "behandeling van influenzae in de open lucht" de meest effectieve behandeling te zijn voor ernstig zieke patiënten. (143) De chirurg van Massachusetts rapporteerde dat "*veel lucht en zonneschijn*" zeer effectief was voor de behandeling van influenzae longontsteking. Hij rapporteerde dat "*zeer weinig medicijnen werden gegeven nadat de waarde van veel lucht en zonneschijn was aangetoond*". Verder merkt hij op dat "*de medische staf in plaats van ontmoedigd te zijn, enthousiast werd en de patiënten werden behandeld met het vertrouwen dat er eindelijk iets was gevonden dat goede resultaten zou geven*".

Een recenter groot prospectief onderzoek toonde aan dat het vermijden van blootstelling aan de zon een risicofactor is voor sterfte door alle oorzaken. (144) In dit onderzoek was het sterftecijfer onder degenen die blootstelling aan de zon vermeden ongeveer twee keer zo hoog in vergelijking met de groep die het meest aan de zon werd blootgesteld. Naast UV-straling die de vitamine D-synthese stimuleert, hebben rode en bijna-infrarode (NIR) straling een diepgaand effect op de menselijke fysiologie, met name door de mitochondriale stimulatie en de verhoging van de ATP-productie. (145)

Het meest bestudeerde werkingsmechanisme van PBM concentreert zich op het verbeteren van de activiteit van cytochroom c-oxidase, de vierde eenheid van de mitochondriale ademhalingsketen, die verantwoordelijk is voor de uiteindelijke reductie van zuurstof tot water. Daarnaast is een van de meest reproduceerbare effecten van PBM een algehele vermindering van ontstekingen. Van PBM is aangetoond dat het markers van het M1 fenotype in geactiveerde macrofagen vermindert. (145) Veel rapporten hebben reducties aangetoond in reactieve stikstofspecies en prostaglandines in verschillende diermodellen. Daarnaast activeert PBM een breed scala aan transcriptiefactoren, wat leidt tot verbeterde overleving van cellen. Er is ook gesuggereerd dat NIR-licht de productie van melatonine in mitochondriën verhoogt. (146) Aguida et al toonden aan dat infrarood licht een duidelijke vermindering van de TLR-4-afhankelijke ontstekingsreactie veroorzaakte in een menselijke celweeklijn. (147) In deze studie resulteerde blootstelling aan infrarood licht in een significante afname van de NFkB- en AP1-activiteit en een duidelijke afname van de expressie van ontstekingsbevorderende genen. De verhoogde lichaamstemperatuur geïnduceerd door NIR-A en NIR-B activeert de productie van heat shock-eiwitten (die de autofagie verhogen) en essentiële overlevingsroutes voor celstress.

Melatonine

Melatonine heeft ontstekingsremmende en antioxiderende eigenschappen en is een krachtige regulator van de mitochondriale functie. (148-152)

Dosering en toediening

2-6 mg *slow release/extended release* voor het slapen gaan. De dosis moet worden gestart met 750 mcg (µg) tot 1 mg 's nachts en moet worden verhoogd als dit wordt verdragen.

Voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties

Patiënten die traag metaboliseren kunnen zeer onaangename en levendige dromen hebben bij hogere doses.

Bromelaïne

Dosering en toediening

Bromelaïne 500 mg tweemaal daags +/- N-acetylcysteïne (NAC) 600 mg tweemaal daags.

Mechanismen

In vitro studies hebben aangetoond dat bromelaïne het spikeiwit splijt. (153-155) Dit effect lijkt versterkt te worden door de toevoeging van NAC. (156) Bovendien werd aangetoond dat bromelaïne een dosis- en tijdsafhankelijke vermindering van de expressie van ACE-2 en TMPRSS2 in Vero E6-cellen teweegbrengt. (153) Experimentele studies hebben aangetoond dat bromelaïne een unieke immunomodulerende werking heeft door de ontstekingsbevorderende prostaglandine PGE-2 te verlagen via remming van NF-kB en cyclo-oxygenase 2 (COX-2) en de ontstekingsremmende PGE-1 te verhogen. (157)

Bromelaïne heeft dosisafhankelijke antistollingseffecten door downregulatie van PGE-2 en tromboxaan A2 en bevordering van fibrinolyse door stimulering van de omzetting van plasminogeen in plasmin en preventie van plaatjesaggregatie. (157) Dr. Peter McCullough heeft een kuur voorgesteld voor de behandeling van vaccinatiegewonden met bromelaïne en nattokinase. (157, 158)

Nigella Sativa

Nigella sativa is een kleine struik die oorspronkelijk voorkomt in Zuid-Europa, Noord-Afrika en Zuidoost-Azië. De zaden en olie van *Nigella sativa* worden al duizenden jaren gebruikt als medisch middel.

Dosering en toediening

Nigella Sativa 200-500 mg ingekapselde olie tweemaal daags.

Mechanismen

Het belangrijkste actieve bestanddeel is thymohydrochinon. *Nigella sativa* heeft antibacteriële, schimmelwerende, antivirale (SARS-CoV-2), ontstekingsremmende, antioxiderende en immunomodulerende eigenschappen. (159, 160)

Voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties

Opgemerkt moet worden dat thymohydrochinon de absorptie van cyclosporine en fenytoïne vermindert. Patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken, moeten daarom het gebruik van *Nigella sativa* vermijden. (163) Verder zijn er twee gevallen van serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die *Nigella sativa* gebruikten en algehele anesthesie ondergingen (waarschijnlijke interactie met opiaten). (164)

Resveratrol of een combinatie van flavonoïden

Resveratrol is een plantaardige fytochemische stof (flavonoïde) met opmerkelijke biologische eigenschappen. (165-167) Het belangrijkste is dat het autofagie activeert. (168, 169)

Dosering en toediening

400-500 mg per dag. Resveratrol kan het effect van beperkte voeding (intermitterend vasten) op het activeren van autofagie versterken. Resveratrol moet daarom worden ingenomen tijdens het vasten en niet tijdens een maaltijd. Voor acuut symptomatische patiënten wordt resveratrol in een dosis van 500 mg tweemaal daags aanbevolen. Bij herstelde patiënten en patiënten die een preventieve/onderhoudstherapie volgen, zou een dosis van 400-500 mg/dag voldoende moeten zijn.

Mechanismen

Resveratrol heeft ontstekingsremmende, antivirale (SARS-CoV-2), antioxiderende en anticoagulerende eigenschappen en heeft gunstige effecten op het microbioom. Resveratrol bindt zich ook aan spikeiwit en helpt autofagie te bevorderen.

Quercetine, een plantenflavonoïde met veel van de biologische eigenschappen van resveratrol, werkt synergetisch met resveratrol en verhoogt de biologische beschikbaarheid van resveratrol. (170-172) Pterostilbeen is een ander plantaardig flavonoïde dat qua structuur lijkt op resveratrol met vergelijkbare biologische eigenschappen. (173-175) De unieke structuur van pterostilbeen maakt het echter beter oplosbaar in olie dan resveratrol, waardoor de absorptie en cellulaire opname ervan toeneemt en de eliminatiesnelheid uit het lichaam afneemt. Onderzoek heeft aangetoond dat pterostilbeen een zeven keer langere halfwaardetijd heeft dan resveratrol en een grotere bioactiviteit heeft bij het verminderen van de effecten van oxidatieve stress. Daarom raden we aan een "hoogwaardig" combinatiesupplement te gebruiken met resveratrol en quercetine, dat idealiter ook pterostilbeen bevat.

Voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties

Over het algemeen is de orale biologische beschikbaarheid van resveratrol slecht. (176) Een verbeterde formulering met trans-resveratrol uit Japanse duizendknoop lijkt echter een betere biologische beschikbaarheid te hebben.

De veiligheid van deze fytochemicaliën is niet vastgesteld bij zwangerschap en ze moeten daarom worden vermeden.

Vanwege de mogelijke wisselwerking tussen quercetine en ivermectine mogen deze geneesmiddelen niet tegelijkertijd worden ingenomen (dat wil zeggen, ze moeten 's ochtends en 's avonds worden gespreid).

Het gebruik van quercetine is zelden in verband gebracht met hypothyreoïdie. (177) De klinische impact van deze associatie kan beperkt zijn tot personen met een reeds bestaande schildklierziekte of personen met een subklinische schildklierziekte. Quercetine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met hypothyreoïdie en TSH niveaus dienen gecontroleerd te worden.

Probiotica/prebiotica

Patiënten met het postvaccinsyndroom hebben meestal een ernstige dysbiose met verlies van Bifidobacterium. (178-180)

Dosering en toediening

Een Griekse yoghurt zonder suiker en met zowel pre- als probiotica wordt aanbevolen. Aanbevolen probiotica zijn Megasporebiotic (Microbiome labs), TrueBifidoPro (US Enzymes) en yourgutplus+. (181) Daarnaast leveren het gebruik van Glucomannan (van Konjacwortel) en/of chiazaden oplosbare en onoplosbare vezels (prebiotica) die nodig zijn voor het normaliseren van het microbioom. (182, 183)

Voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties

Als patiënten een matige tot ernstige dysbiose en/of bacteriële overgroei van de dunne darm (SBIO) hebben, kunnen prebiotica het ongewenste effect hebben dat ze "de slechte bacteriën voeden" en bijdragen aan een verergering van de dysbiose. Probiotica alleen en/of gefermenteerde voedingsmiddelen hebben minder kans om commensale en abnormale darmmicroben te herbergen en te voeden. Afhankelijk van het merk kunnen sommige pro/prebioticaproducten veel suiker bevatten, wat ontstekingen bevordert. Zoek naar merken zonder toegevoegde suikers en probeer producten te kiezen die ook glutenvrij, caseïnevrij en sojavrij zijn.

Stimulatie van de nervus vagus en nicotineagonisten

Er is aangetoond dat het spikeiwit ook een 'toxineachtig' domein bevat in de RBD op S1, met sequentiehomologie met neurotoxine NL-1, dat bindt aan de $\alpha 7$ Nicotinezuur Acetylcholine Receptoren ($\alpha 7$ nAChR) van het cholinerge systeem. (184-186) Neurotoxine NL-1 is een neurotoxine, vergelijkbaar met het archetypische bungarotoxine, een bekende remmer van de $\alpha 7$ nAChR, met een hoge bindingsaffiniteit. De nicotinereceptor is de belangrijkste structuur van cholinerge neuromodulatie. De nAChR is een essentieel onderdeel van de interneuronale communicatie binnen het CZS en het autonome zenuwstelsel (nervus vagus).

Disfunctie van de nervus vagus kan een veelvoorkomend kenmerk zijn bij patiënten met verwondingen door spikes, vooral bij patiënten met dysautonomie; dit kan verband houden met de anti-cholinerge effecten van spikeiwit en met ontsteking van de nervus vagus. Woo et al voerden een histopathologische karakterisering uit van postmortale vaguszenuwen van COVID-19 patiënten en ontdekten SARS-CoV-2 RNA samen met een ontstekingscelinfiltratie die voornamelijk uit monocyten bestond. (187) Deze auteurs concludeerden dat SARS-CoV-2 ontsteking van de nervus vagus veroorzaakt, gevolgd door autonome disfunctie, wat zou kunnen bijdragen aan de dysautonomie die wordt waargenomen bij lange COVID.

Stimulatie van de nervus vagus heeft ontstekingsremmende, pijnstillende en antidepressieve effecten. Deze effecten worden gestuurd door de nervus vagus die zowel via centrale als perifere mechanismen werkt. Niet-invasief

Stimulatie van de nervus vagus kan met verschillende technologieën worden toegediend. (188) Transcutane auriculaire nervus vagus stimulatie (taVNS) houdt stimulatie in van de auriculaire tak van de nervus vagus die bilateraal het menselijk oor innerveert. In een klein dubbelblind, telemedicine-gecontroleerd onderzoek werd taVNS geassocieerd met een matige verbetering van de symptomen van lange COVID. (189) Evenzo rapporteerden in een klein pilotonderzoek van Natelson et al. 8 van 14 patiënten met lange COVID een verbetering van de symptomen met taVNS. (190)

Het agonistische ligand nicotine heeft een tot 30 maal hogere affiniteit voor de nAChR dan acetylcholine. (191) Er is daarom gesuggereerd dat nicotine het spikeiwit zou kunnen verdringen van de aanhechting aan de nAChR, wat zou resulteren in een ongehinderde cholinerge signaaloverdracht. (192) Deze observatie kan de bevinding verklaren dat roken de ernst van COVID-19 lijkt te verminderen. (193) Er is gemeld dat de behandeling van patiënten met het post-COVID-19 syndroom met een nicotinepleister een aanzienlijke verbetering van de symptomen geeft.

(192) 1-Methylnicotinamide (1-MNA) is een endogene stof die in de lever wordt geproduceerd wanneer nicotinezuur wordt gemetaboliseerd. 1-MNA heeft ontstekingsremmende en antitrombotische eigenschappen. (194) In een gerandomiseerde studie uitgevoerd bij patiënten met lange COVID, vertoonden patiënten die 1-MNA kregen een significante verbetering in de 6-minuten wandeltest met een significante vermindering van vermoeidheid. (194)

Aanvullende/tweedelijns behandelingen

(Opgenomen in volgorde van belangrijkheid)

Hyperbare zuurstoftherapie (HBOT) (195-203); HBOT heeft krachtige ontstekingsremmende eigenschappen, waardoor ontstekingsbevorderende cytokinen afnemen terwijl IL-10 toeneemt. Bovendien polariseert HBOT macrofagen naar het M2 fenotype en verbetert het de mitochondriale functie. Verrassend genoeg is het eerder de verhoogde druk dan de verhoging van de concentratie opgeloste zuurstof die deze effecten lijkt te bewerkstelligen. HBOT wordt bij verschillende drukken toegediend, zowel met als zonder zuurstof. De toevoeging van zuurstof verhoogt de klinische respons. De maximale klinische respons wordt bereikt door het gebruik van kamers met hoge druk (meestal tot 2,4 ATM) met 100% zuurstof gedurende 60-90 minuten. Als HBOT wordt toegediend met kamers met een lagere druk (minder dan 1,5 ATM) zonder extra zuurstof, is de klinische respons, hoewel aanwezig, aanzienlijk minder zodat een hoger aantal sessies nodig is om een klinisch plateau te bereiken.

Zilberman-Itskovich et al. voerden een gerandomiseerd, sham-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek uit waarin het effect van HBOT werd geëvalueerd bij 73 patiënten met langdurige COVID. (204) Zowel HBOT- als sham-patiënten kregen 40 dagelijkse sessies (vijf keer per week) in een kamer met meerdere plaatsen. Het HBOT-protocol omvatte het inademen van 100% zuurstof via een masker bij 2 ATM gedurende 90 minuten. In de HBOT-groep was er een significante verbetering in de globale cognitieve functie, aandacht en executieve functie, evenals een verbetering in het energiedomein, psychiatrische symptomen en pijnniveau. Klinische uitkomsten werden geassocieerd met significante verbetering in MRI-perfusie van de hersenen en microstructurele veranderingen. In het algemeen dient de duur van de behandeling met HBOT gebaseerd te zijn op de klinische respons en ten minste 40 sessies te worden voortgezet totdat het voordeel is geplaatst. Als er na 10 sessies klinisch geen voordeel te zien is, moet HBOT worden beschouwd als een therapeutische mislukking. Deze therapie wordt beperkt door logistieke problemen en kosten. Een aantal bedrijven biedt draagbare lagedrukkamers te huur aan, met de optie om deze aan te schaffen.

(<https://www.oxyhealth.com/vitaeris-320.html>, <https://summit-to-sea.com/>, <https://www.aha-hyperbarics.com/>)

Drievoudige antistolling. Lange COVID wordt gekenmerkt door trombotische voorvallen waarbij zowel de veneuze en arteriële circulatie als de microcirculatie betrokken zijn. De mechanismen die verantwoordelijk zijn voor trombose bij langdurige COVID zijn niet volledig opgehelderd. (205) Er kunnen echter virale spike-eiwitten en RNA gedetecteerd worden maanden nadat patiënten hersteld zijn van acute COVID, bevindingen die verantwoordelijk kunnen zijn voor aanhoudende trombo-inflammatie en de ontwikkeling van microklonters. (206) Voortdurende vasculaire endotheelschade bevordert de aanhechting van bloedplaatjes en stolling, wat resulteert in de aantasting van orgaanfuncties.

Bovendien zal trombose de vasculitis verder verergeren, wat bijdraagt tot verdere verslechtering.

Pretorius et al toonden aan dat het plasma van lange covidpatiënten grote afwijkende amyloïde microklonters bevat. (207-210) Bovendien werden in deze studies verschillende ontstekingsmoleculen significant verhoogd in zowel het supernatant als in de opgeloste stolsels van deze patiënten.

De rol van anticoagulantia in de preventie of behandeling van long-COVID is controversieel. (205, 206, 211, 212) Anticoagulantia kunnen echter het vrijkomen van procoagulantia voorkomen of deze verwijderen en zo het vasculaire endotheel beschermen tegen schade, trombotische gevolgen verminderen en zorgen voor symptomatische verbetering bij long-COVID patiënten. (212) Er zijn echter beperkte klinische gegevens die deze strategie ondersteunen. Pretorius et al. rapporteerden over het gebruik van "drievoudige therapie" bij 24 patiënten met lange COVID en de aanwezigheid van fibrine amyloïde microklonters bij analyse van levend bloed. (77) De patiënten werden behandeld met één maand dubbele antiplatelettherapie (Clopidogrel 75 mg/Aspirine 75 mg) eenmaal daags, evenals Apixaban 5 mg tweemaal daags. Daarna volgden alleen ASA en nattokinase. Deze auteurs meldden dat "elk van de 24 behandelde gevallen meldde dat hun belangrijkste symptomen waren verdwenen, en dit werd ook weerspiegeld in een afname van zowel de fibrine amyloïde microklonters als de bloedplaatjes pathologie scores." Drievoudige therapie kan worden overwogen bij patiënten met een laag risico op bloedingen die slecht hebben gereageerd op de combinatie van ASA en nattokinase alleen; drievoudige therapie mag echter alleen worden ingesteld onder direct toezicht en controle van een arts met expertise in het beheer van antistolling.

Vitamine D (4000-5000 eenheden/dag) en **Vitamine K2** (100 mcg/dag); De dosis Vitamine D moet worden aangepast aan het Vitamine D-niveau op de basislijn. Een dosis van 4000-5000 eenheden Vitamine D per dag, samen met Vitamine K2 100 mcg/dag is echter een redelijke startdosis.

Magnesium. Er wordt een startdosis van 100 tot 200 mg per dag aanbevolen, waarbij de dosis naargelang de tolerantie wordt verhoogd tot 300 mg (vrouwen) tot 400 mg per dag. Eindpunten van de behandeling zijn een RBC-Mag aan de bovenkant van het normale bereik (tussen 4,2 en 6,8 mg/dL tot ongeveer 6,0 ng/dL). Er zijn ten minste 11 verschillende soorten magnesium die in supplementvorm kunnen worden ingenomen met een variërende biologische beschikbaarheid. Over het algemeen hebben organische zouten van Mg een hogere oplosbaarheid dan anorganische zouten en een grotere biologische beschikbaarheid. (213) Magnesiumcitraat is een veelgebruikte vorm van magnesium in zoutvorm en wordt vaak aanbevolen om constipatie te behandelen; hoge doses kunnen diarree veroorzaken en langdurig gebruik moet worden vermeden. Magnesiumoxide- en magnesiumcitraatverbindingen, die vaak door artsen worden voorgeschreven, hebben een slechte biologische beschikbaarheid. (214) Magnesiummalaat, -tauraat, -glycinaat en L-threonaat hebben een goede biologische beschikbaarheid en verhogen het RBC-magnesiumgehalte gemakkelijk. Magnesium tauraat en magnesium L-threonaat verhogen het magnesiumgehalte in hersencellen aanzienlijk; daarom worden ze gebruikt bij de behandeling van depressie en de ziekte van Alzheimer. (214, 215) Een hoge magnesiuminname uit voedingssupplementen en medicijnen kan diarree, misselijkheid en buikkrampen veroorzaken.

Omega-3 vetzuren; we stellen een combinatie van EPA/DHA voor met een initiële dosis van 1 g/dag (EPA en DHA gecombineerd) en oplopend tot 4 g/dag (van de actieve omega-3 vetzuren). De omega-3 vetzuren hebben ontstekingsremmende en cardioprotectieve effecten en spelen een belangrijke rol bij het oplossen van ontstekingen door de productie van resolvin te induceren. (216, 217) Bovendien wordt aangenomen dat omega-3 vetzuren krachtige vasculoprotectieve effecten hebben door de endotheelfunctie te verbeteren, vasculaire ontsteking te beperken, trombose te verminderen en de productie van reactieve zuurstofspecies te beperken. (218) Vis,

Vooraf wilde Atlantische zalm (of zalm uit Alaska) is een goede bron van omega-3 vetzuren. Omega-3 supplementen zijn onder andere Vascepa™ (icosapent ethyl; een ethylester van eicosapentaeenzuur [EPA]), Lovaza™ (een combinatie van ethylesters van EPA en docosahexaeenzuur [DHA]) en "gewone visoliesupplementen" die een combinatie van EPA/DHA bevatten. Het is onduidelijk of de gerapporteerde cardiovasculaire en ontstekingsremmende voordelen van omega-3-vetzuren voornamelijk te danken zijn aan EPA (d.w.z. farmaceutische marketing) of de combinatie van EPA en DHA. (219-226) Het wordt nu echter algemeen erkend dat *"EPA en DHA worden gemetaboliseerd tot verschillende mediators en even belangrijk zijn met betrekking tot cardiovasculaire bescherming (en ontsteking)."* (223) Op basis van deze gegevens stellen wij een combinatie van EPA/DHA voor met een initiële dosis van 1 g/dag (EPA en DHA gecombineerd) en oplopend tot 4 g/dag (van de actieve omega-3-vetzuren).

N-acetylcysteïne (NAC); 600-1500 mg/dag (227-229) NAC is de voorloper van gereduceerd glutathion. NAC dringt de cellen binnen waar het wordt gedeacetyleerd tot L-cysteïne, waardoor de GSH-synthese wordt bevorderd. (229) Gebaseerd op een brede waaier van antioxidante, ontstekingsremmende en immuunmodulerende mechanismen speelt de orale toediening van NAC waarschijnlijk een adjuvante rol in de behandeling van vaccinletsels. Verschillende studies toonden aan dat NAC goed geabsorbeerd wordt door de darm en dat een supplementatie met NAC effectief is voor het verhogen van de GSH-spiegels.

Oraal toegediend glutathion wordt slecht geabsorbeerd en wordt over het algemeen afgeraden. (230, 231) Acetylglutathion is echter lipofieler dan glutathion, voldoende lipofiel om intact opgenomen te worden door cellen, en er is aangetoond dat het de intracellulaire GSH-spiegels snel verhoogt. Een combinatiesupplement dat acetylglutathion, NAC en vitamine C bevat, kan de biologische beschikbaarheid van glutathion verbeteren. Daarnaast is aangetoond dat liposomaal glutathion de weefselniveaus, antioxidantcapaciteit en immuunfunctie verhoogt. (232)

Sildenafil met of zonder L-arginine-L-citrulline (233-238); doses Sildenafil getitreerd van 25 tot 100 mg 2-3 maal daags met L-arginine/L-citrulline poeder tweemaal daags. Kan nuttig zijn bij hersenmist en microvasculaire aandoeningen met stolling en slechte perfusie. Het is opmerkelijk dat curcumine, resveratrol, EGCG en valproïnezuur allemaal fosfodiësterase 5 (PDE5)-remmers versterken.

Spermidine; 1000-2000 mg (tarwekiemextract) per dag. Spermidine is een natuurlijk voorkomend polyamine dat, net als resveratrol, ontstekingsremmende en antioxiderende eigenschappen heeft. Het behoudt de mitochondriale functie en het is aangetoond dat het hart- en vaatziekten en sterfte door alle oorzaken vermindert en de levensduur verlengt. (239, 240) Bovendien bevordert spermidine, net als resveratrol, autofagie. Resveratrol en spermidine activeren autofagie echter via verschillende metabolische routes en hebben daarom waarschijnlijk additieve of synergetische effecten. (241) Tarwekiemen, paddenstoelen, grapefruit, appels en mango zijn hoge natuurlijke bronnen van spermidine. (242) Supplementen met tarwekiemen bevatten hoge hoeveelheden spermidine met een goede biologische beschikbaarheid. Een dosis van 1000-2000 mg tarwekiemextract per dag wordt aanbevolen. Kankercellen hebben naar verluidt een ontregeld polyaminemetabolisme en daarom kan spermidine het beste worden vermeden bij patiënten met een bekende maligniteit. (243) Daarnaast moet spermidine worden vermeden bij mannen ouder dan 60 die een hoog risico lopen op een ischemische beroerte. (244)

ARC microstroomapparaat. Microstroom is een niet-invasieve en veilige elektrotherapie die wordt toegepast door middel van een reeks subzintuiglijke elektrische stromen (minder dan 1 mA), die van een vergelijkbare grootte zijn als de stromen die endogeen door het menselijk lichaam worden gegenereerd. Subzintuiglijke biostromen beïnvloeden groei, aanpassing en weefselherstel door fysiologische functies te optimaliseren, waaronder signalering van het zenuwstelsel, spiergroei en remodelering. (245) Het ARC microstroomapparaat wordt op de onderbenen van proefpersonen gedragen en doorloopt een 3 uur durende afwisselende cyclus. Anekdotische rapporten van patiënten met vaccinletsel

suggesteren dat dit apparaat een aanzienlijke verbetering van de symptomen geeft. Het fysiologische mechanisme waardoor het apparaat systemische effecten heeft, is enigszins onduidelijk.

Methyleenblauw: Lage dosis methyleenblauw (LDMB) is een therapeutische optie bij patiënten met hersenmist en andere neurologische symptomen; dit kan worden gecombineerd met transcraniële fotobiomodulatie.

Dosering en toediening

10-30 mg per dag. De optimale dosis is zeer individueel en elke patiënt moet de juiste dosis voor hem of haar vinden. Het is belangrijk dat patiënten en/of hun zorgverleners methyleenblauw van hoge kwaliteit, vrij van onzuiverheden en van farmaceutische kwaliteit kopen. Patiënten kunnen een 1% methyleenblauwoplossing kopen (bijv. <https://www.bphchem.com/product/methylene-blue-1-usp-grade-50-ml-1-drop-contains-0-5-mg-of-methyleneblauw/>), MB in poedervorm die gereconstitueerd moet worden tot een 1% oplossing (bijv. van CZTL op <https://cztl.bz/?ref=Lwr85>) of MB Buccale Troupes (<https://troscritptions.com/products/>) (veroorzaakt blauwe vlekken op mond en tanden; Troupes kunnen worden ingeslikt om dit effect te voorkomen). Een 1% methyleenblauw oplossing bevat 10 mg MB in 1 ml oplossing (en 0,5 mg/druppel). Een 1% MB oplossing wordt geformuleerd door 1 gram methyleenblauw met 100 ml water te mengen. Gebruik een druppelflesje om toe te dienen - 1 druppel van 1% oplossing is ongeveer 0,5 mg methyleenblauw).

Dosering van LDMB: Begin de eerste week met tweemaal daags 5 mg (,5 ml). Verhoog de dosering geleidelijk elke 2-3 dagen (op basis van de symptomen - d.w.z. verbetering van vermoeidheid en/of cognitieve verbetering) tot je een maximum van 30 mg (3 ml) per dag bereikt. Neem elke week de 7e dag vrij om het lichaam te laten "resetten".

Mechanismen

Methyleenblauw (MB) heeft een aantal biologische eigenschappen die gunstig kunnen zijn voor patiënten met vaccinatieschade. MB induceert mitofagie (mitochondriale autofagie) en heeft ontstekingsremmende, antioxiderende, neuroprotectieve en antivirale eigenschappen. (246, 247) Uit een onderzoek in 2013 bleek dat de door methyleenblauw geïnduceerde neuroprotectie ten minste gedeeltelijk gemedieerd wordt door macroautofagie via activering van AMPK-signalerings. (248)

MB passeert gemakkelijk de BBB en komt bij voorkeur in neuronale mitochondriën terecht. MB heeft een hoge biologische beschikbaarheid voor de hersenen met hersenweefselniveaus die tien keer zo hoog zijn als serumniveaus. (249, 250) Lage-dosis methyleenblauw (LDMB) stimuleert de mitochondriale ademhaling door elektronen af te staan aan de elektronentransportketen. MB kan elektronen rechtstreeks omleiden van complex I naar complex III, waardoor elektronenlekage en de daaropvolgende productie van ROS wordt voorkomen.

MB en fotobiomodulatie (PBM) hebben vergelijkbare gunstige effecten op de mitochondriale functie, oxidatieve schade en ontsteking. Behandeling met MB wordt daarom vaak gecombineerd met PBM-therapie. (251, 252). Omdat PBM en MB heilzame effecten uitoefenen via verschillende mechanismen, wordt verwacht dat het combineren van het gebruik van deze twee therapieën de therapeutische resultaten synergetisch zal verbeteren. Talrijke onderzoeken wijzen op een verbetering van de mitochondriale functie van de hersenen en de neurologische functie na behandeling met MB en PBM voor een spectrum van neurologische aandoeningen. (250, 251, 253)

Voorzorgsmaatregelen en contra-indicaties

LDMB zorgt ervoor dat je urine blauw of blauwgroen is. Sommige patiënten kunnen een Herx-reactie krijgen. Een Herx-reactie kan vermoeidheid, misselijkheid, hoofdpijn of spierpijn veroorzaken. Als je een Herx-reactie ervaart, stop dan 48 uur met het protocol en ga daarna weer langzaam verder.

Neem MB NIET in als je zwanger bent of borstvoeding geeft.

MB is een krachtige monoamine-oxidaseremmer (MAO-remmer) die, in combinatie met een SSRI, het serotoninesyndroom kan versterken, een levensbedreigende medische noodsituatie. Deze combinatie van medicijnen moet ten eerste worden vermeden. Neem geen FLUVOXAMINE, FLUOXETINE of BUPROPION of een andere SSRI -NDRI (norepinepine-Dopamine Reuptake Inhibitor) in met MB.

MB verhoogt de toxiciteit van hydrocodonbitartraat door de serotoninespiegel in het bloed te verhogen. Deze combinatie moet worden vermeden.

Personen met glucose-6-fosfaat dehydrogeendeficiëntie (G6PD) mogen niet behandeld worden met MB omdat het hemolytische anemie kan veroorzaken.

Er is aangetoond dat **niet-invasieve hersenstimulatie (NIBS)**, waarbij transcraniële gelijkstroomstimulatie of transcraniële magnetische stimulatie wordt gebruikt, de cognitieve functie verbetert bij patiënten met langdurige COVID en andere neurologische aandoeningen. (254-261) NIBS is pijnloos, uiterst veilig en gemakkelijk toe te dienen. NIBS is een erkende therapie die door veel centra voor fysiotherapie en revalidatie wordt aangeboden (zie bijvoorbeeld https://www.hopkinsmedicine.org/physical_medicine_rehabilitation/services/programs/brain-stimulation/behandeling.html). Patiënten kunnen ook een door de FDA goedgekeurd apparaat voor thuisgebruik aanschaffen (bijvoorbeeld <https://www.fisherwallace.com>).

Intraveneuze Vitamine C; 25 g per week, samen met orale Vitamine C 1000 mg (1 gram) 2-3 keer per dag. Een hoge dosis IV Vitamine C is "bijtend" voor de aderen en moet langzaam worden toegediend over een periode van 2-4 uur.

Bovendien moet de begintosis tussen 7,5-15 g liggen om de verdraagbaarheid door de patiënt te beoordelen. Totale dagelijkse doses van 8-12 g worden goed verdragen, maar chronisch hoge doses worden in verband gebracht met de ontwikkeling van nierstenen, dus de duur van de behandeling moet beperkt blijven. Afbouwen van IV Vitamine C als het wordt verdragen.

Gedragsmodificatie, ontspanningstherapie, mindfulnesstherapie (262) en psychologische ondersteuning kunnen het algehele welzijn en de geestelijke gezondheid van patiënten helpen verbeteren. (263) Zelfmoord is een reëel probleem bij patiënten met vaccinatieletsel. Steungroepen en overleg met professionals in de geestelijke gezondheidszorg zijn belangrijk. Tai Chi, een gezondheidsbevorderende vorm van traditionele Chinese krijgskunst, blijkt gunstig te zijn voor het voorkomen en behandelen van ziekten, waaronder lange COVID. (264, 265) Yoga heeft immunomodulerende eigenschappen die gunstig kunnen zijn voor patiënten met vaccinatie. (266)

Derdelijns therapieën

- **Mechanische stimulatie met lage magnitude** (LMMS of lichaamstrillingen). Van mechanische stimulatie met een lage magnitude (0,3-0,4G) en hoge frequentie (32-40 Hz) is aangetoond dat het de botdichtheid verhoogt, evenals indices van algemeen welzijn bij patiënten met verschillende medische aandoeningen. (267) Er wordt verondersteld dat deze interventie stamcellen uit het beenmerg aantrekt naast de metabole en immunologische effecten. Bij mensen wordt een lage versnelling via de voeten toegepast door op een platform te staan dat op een relatief hoge resonantiefrequentie trilt. Deze parameters zijn zeer veilig, pijnloos en gemakkelijk toe te dienen. Deze therapie wordt aangeboden door centra voor fysieke geneeskunde en revalidatie, of er kan een apparaat worden gekocht voor thuisgebruik <https://www.juvent.com/health/>) vergelijkbaar met niet-invasieve hersenstimulatie (NIBS).
- **"Mitochondriale energie-optimalisator"** met pyrroloquinoline-quinon, glycofosfolipiden, NADH en andere voedingsstoffen (bijv. Life Extension Energy Optimizer, Restorative Solutions Mitochondrial Nutrition PQQ, Researched Nutritionals ATP 360® en ATP Fuel® en Pure Encapsulations Mitochondria-ATP) (268-274). CoQ10 wordt niet aanbevolen; in een dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek verminderde een hoge dosis CoQ10 het aantal of de ernst van aan longcovidose gerelateerde symptomen niet in vergelijking met placebo. (275)
- **Lage dosis corticosteroïden**; 10-15 mg prednison per dag gedurende 3 weken. Afbouwen tot 10 mg/dag en dan 5 mg/dag, zoals verdragen.

Andere mogelijke behandelingen

(Verdere evaluatie nodig)

- **Plasmaferese**. Plasmaferese verbetert de systemische cytokineniveaus, coagulopathie en immuunresponsiviteit bij patiënten met ernstige COVID met een potentieel mortaliteitsvoordeel. (276-283) Kiprov, et. al. hebben een casusverslag gepubliceerd van een dramatische klinische verbetering bij een patiënt met langdurige COVID. (284) In dit verslag namen bij de patiënt de markers van ontstekingsmacrofagen af en de markers van lymfocyten, waaronder natural killercellen en cytotoxische CD8 T-cellen, toe; bovendien namen de circulerende ontstekingsiwitten af. Het is bovendien waarschijnlijk dat de plasmaplasma van de ontstekingsremmer is afgenomen. Bovendien is het waarschijnlijk dat plasmaferese autoantilichamen verwijdert en de coagulopathie van deze patiënten verbetert. We zijn op de hoogte van anekdotische meldingen van duidelijke verbetering van neurologische symptomen, met name SFN en hersenmist bij door vaccinatie getroffen patiënten die met deze therapeutische methode werden behandeld. Dit is echter een beperkt en duur middel dat op zichzelf niet zonder complicaties is. Bovendien moet de duurzaamheid van de klinische respons worden bepaald. Hoewel plasmaferese/plasmavervanging een therapeutische optie is voor de ernstig neurologisch zieke patiënt na vaccinatie, zijn aanvullende gegevens nodig voordat deze modaliteit op grote schaal kan worden aanbevolen.
- **Intraveneuze immunoglobuline (IVIG) behandeling**; De rol van IVIG in de behandeling van vaccinatiegewonden is onduidelijk. De respons op IVIG in de algemene populatie van patiënten met vaccinletsel is gemengd, waarbij slechts weinigen een verbetering op de lange termijn laten zien. Veel patiënten die een

aanvankelijke verbetering zal na 2 tot 3 weken terugvallen. Andere patiënten melden geen voordeel, terwijl sommige patiënten achteruit lijken te gaan. Door de aanwezigheid van niet-neutraliserende anti-SARS-CoV-2 antilichamen en anti-ACE-2 antilichamen, etc., bestaat de reële mogelijkheid dat IVIG een antilichaamafhankelijke immuunversterking (ADE) veroorzaakt met een ernstige verergering van de symptomen.

IVIG wordt echter aanbevolen bij specifieke autoimmuunsyndromen, waaronder het Guillain Barré-syndroom, transverse myelitis en immuuntrombocytopenie. Deze patiënten moeten gelijktijdig worden behandeld met de belangrijkste immuunmodulerende therapieën. IVIG bleek niet effectief te zijn in een RCT waaraan patiënten met dunnevezelneuropathie deelnamen. (285) Het feit dat veel patiënten een initiële respons op IVIG melden, ondersteunt het idee dat veel aspecten van deze ziekte te wijten zijn aan autoantilichamen. IVIG verwijdert reeds gevormde antilichamen, maar voorkomt niet dat de B-cellen antilichamen blijven produceren; daarom zal de respons waarschijnlijk van korte duur zijn en zijn interventies nodig die de productie van autoantilichamen beperken (kernimmuunmodulerende therapieën).

- **Valproïnezuur** (286, 287); Depakote, 250 mg 2-3 maal daags. Valproïnezuur heeft ontstekingsremmende effecten en polariseert macrofagen naar een M2 fenotype. (288) Histone deacetylase (HDAC) remmers worden onderzocht voor neurale regeneratie. Daarnaast heeft valproïnezuur belangrijke anticoagulerende en anti-plaatjes effecten (289) en is het een inducer van heat shock eiwitten. (290) Valproïnezuur kan helpen bij neurologische symptomen. De behandeling moet worden beperkt tot minder dan 6 tot 9 maanden vanwege het verlies van hersenvolume, vooral bij patiënten met cognitieve stoornissen. (291) In een model van cerebrale ischemie/hypoxie versterkte resveratrol de neuroprotectieve effecten van valproïnezuur aanzienlijk. (292) Verder is gemeld dat resveratrol de toxiciteit van valproïnezuur omkeert (293, 294). Deze gegevens suggereren dat resveratrol (in een dosis van 500 mg - 1000 mg tweemaal daags) moet worden aanbevolen bij patiënten die valproïnezuur voorgeschreven krijgen.
- **Geïnduceerde hyperthermie en koude hydrotherapie.** De rol van saunabaden en koudetherapie (koude douches, koude baden) bij patiënten met langdurige COVID en gevaccineerden is onbekend. (295, 296) Van regelmatig saunabaden is bewezen dat ze de mortaliteit door all-cause en cardiovasculaire oorzaken verminderen, de levensduur verlengen, de inspanningsprestaties verbeteren en de uitkomst van patiënten met neuropsychiatrische aandoeningen verbeteren. (297-301) Geïnduceerde hyperthermie verhoogt de expressie van heat shock proteins, wat autofagie activeert. Bovendien verhoogt warmtetherapie de expressie van celstressroutes, heeft het antioxidant- en ontstekingsremmende effecten en verbetert het de mitochondriale functie. (295) Saunabaden heeft fysiologische effecten die sterk lijken op die van aerobe lichaamsbeweging (verhoging van hartslag, slagvolume en hartminuutvolume). (302, 303) Omdat patiënten met een lange COVID en gevaccineerde patiënten inspanningsintolerant zijn (ze kunnen het hartminuutvolume niet verhogen) (304) kan saunabaden slecht worden verdragen. Van saunabaden en geïnduceerde hyperthermie is echter aangetoond dat ze de endotheel- en hartfunctie verbeteren bij patiënten met chronisch hartfalen. (305) Bovendien meldde een recente meta-analyse dat saunabaden de hartfunctie verbeterde bij patiënten met chronisch hartfalen. (306) Waontherapie (droge infraroodsauna) heeft veelbelovende resultaten laten zien bij patiënten met chronisch vermoeidheidssyndroom. (307, 308) Patiënten die geïnteresseerd zijn in saunabaden moeten hun tolerantie voor korte sessies (5-10 minuten) bepalen en de duur ervan naarmate deze wordt verdragen (tot 20 minuten) drie tot vier keer per week verhogen. Op dezelfde manier is de rol van koudetherapie bij gevaccineerden onbekend; patiënten moeten ook hun tolerantie voor deze behandelingsmethode bepalen. (309, 310)

- **Pentoxifylline (PTX);** PTX ER, 400 mg driemaal daags, moet worden overwogen bij patiënten met ernstige verstoringen van de microcirculatie. PTX is een niet-selectief fosfodiësterase geneesmiddel dat ontstekingsremmende en antioxiderende effecten heeft. Daarnaast verbetert PTX de vervormbaarheid van rode bloedcellen en vermindert het de viscositeit van het bloed, waardoor het de hyperviscositeit en hyperaggregatie van RBC's kan verminderen.
- **Maraviroc;** 300 mg tweemaal daags oraal. Als er 6 tot 8 weken zijn verstreken en er ondanks de bovenstaande therapieën nog steeds significante symptomen zijn, kan dit geneesmiddel worden overwogen. Maraviroc kan duur zijn en heeft een risico op aanzienlijke bijwerkingen en interacties met andere geneesmiddelen. Maraviroc is een C-C chemokine receptor type 5 (CCR5) antagonist. Hoewel veel lange COVID- en postvaccinatiepatiënten met Maraviroc zijn behandeld, moet de rol van dit geneesmiddel verder worden geëvalueerd. (311)
- **Sulforafaan (broccolikiempoeier)** 500 mcg - 1 g tweemaal daags. Hoewel sulforafaan veel potentiële voordelen heeft bij patiënten met COVID, (312-314) lange COVID en postvaccinatieyndroom, zijn er beperkte klinische gegevens die deze interventie ondersteunen. Sulforafaan heeft immunomodulerende effecten door zich te richten op monocytën/macrofagen, wat een voordeel suggereert bij chronische ontstekingsaandoeningen. (312-314) Sulforafaan is een heilzaam supplement dat nuttig kan zijn voor het verminderen van microglia-gemedieerde neuro-inflammatie en oxidatieve stress. Daarnaast speelt sulforafaan een belangrijke rol bij de profylaxe van kanker, zoals al veel bekend is. De farmacologie en optimale dosering van sulforafaan zijn complex. Sulforafaan zelf is instabiel. Het supplement moet de twee voorlopers bevatten, *glucoraphanine* en *myrosinase*, die reageren wanneer het supplement wordt geconsumeerd. Broccoli "extracten" worden geproduceerd op een manier die de activiteit van het myrosinase enzym volledig vernietigt. Als zodanig zijn deze extracten niet in staat om sulforafaan te produceren wanneer ze worden geconsumeerd in een supplement of voedsel. (315, 316) Wij raden een 100% heel broccolikiempoeier aan, dat zowel glucoraphanine als myrosinase maximaal behoudt en tegelijkertijd de remmers inactieveert.
- **Paardenbloem (*Taraxacum officinale*).** De wortel, bloem en bladeren van paardenbloem bevatten een scala aan fytochemicaliën die ontstekingsremmende, antioxiderende, hypolipidemische, antimicrobiële en anticoagulerende eigenschappen hebben. (317, 318) Het is algemeen bekend dat paardenbloem effectief is voor het 'ontgiften' van spikeiwit. Een *in vitro* studie toonde aan dat een extract van paardenbloembladeren de binding van SARS-CoV-2 spike-eiwit aan de ACE-receptor veranderde. (319) Het lijkt erop dat dit effect te wijten was aan veranderingen (binding) van de ACE-2 receptor in plaats van binding aan het spike-eiwit. Het blijft daarom onduidelijk of paardenbloemextract daadwerkelijk bindt aan het spikeiwit en de klaring van dit eiwit versterkt. De European Scientific Cooperative on Phytotherapy adviseert een dosis van 4-10 g TID (20-30mg/ml in heet water). (320) Er moet worden opgemerkt dat paardenbloemextract als contra-indicatie wordt beschouwd bij mensen met lever- en galwegenaandoeningen, galwegobstructie, galstenen, cholangitis en een actieve maagzweer. (320) Verder is paardenbloem rijk aan kalium en moet het voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met nierfalen.
- **Immunosuppressieve therapieën;** In het algemeen moet immunosuppressieve therapie worden vermeden, omdat deze geneesmiddelen de immuundisfunctie bij door vaccinatie getroffen patiënten kunnen verergeren en het herstel van de immuunhomeostase kunnen verhinderen. Een proef met immunosuppressieve therapie kan geïndiceerd zijn bij patiënten met een vastgesteld autoimmuun syndroom die andere therapeutische interventies hebben gefaald.

Patiënten met een verhoogd homocysteïnegehalte

Patiënten met verhoogde homocysteïnespiegels kunnen baat hebben bij een behandeling met 800 µg 5-methyltetrahydrofolaat (5-MTHF), de biologisch meest actieve vorm van foliumzuur. (321) Suppletie met foliumzuur alleen zal paradoxaal genoeg het homocysteïnegehalte verhogen, vooral bij patiënten met een MTHFR-polymorfisme. (321) Daarnaast moeten B-complexvitaminen met B2 (riboflavine) en vitamine B6, magnesium en vitamine D worden toegevoegd. (43)

Ziektespecifieke therapeutische hulpstoffen

Kleine vezel neuropathie (SFN)/autonome neuropathie

SFN is een van de meest voorkomende, blijvende en invaliderende complicaties bij vaccinatiewonden. Omdat de symptomen verschijnen als de zenuw al beschadigd en ontstoken is, kan het moeilijk zijn om deze te behandelen en terug te draaien. Het is waarschijnlijk dat er niet één wondermiddel is om deze ziekte te behandelen en dat een combinatie van therapieën achtereenvolgens geprobeerd moet worden om een gepersonaliseerde therapie te vinden die enig voordeel biedt.

- Low-dose naltrexone (LDN) lijkt een centrale rol te spelen in de behandeling van SFN.
- Tricyclische antidepressiva (begin met een lage dosis en verhoog naarmate het wordt verdragen)
- Gabapentine: 300 mg tweemaal daags en verhogen naarmate verdragen
- Alfa-liponzuur; 600 mg/dag (alfa-liponzuur is een inducer van heat shock-eiwitten). (322, 323)
- Zink; 25 mg per dag (elementair zink) samen met de zinkionofoor quercetine. SFN is een auto-immuunziekte; een zinktekort wordt in verband gebracht met de ontwikkeling van auto-immuunziekten. (324)
- Magnesium; 100-400 mg per dag. Magnesium is een belangrijke zenuwstabilisator.
- Resveratrol 500 mg tweemaal per dag. Resveratrol heeft belangrijke ontstekingsremmende en immunomodulerende eigenschappen. Bovendien activeert resveratrol autofagie.
- Cardio Miracle™ en L-arginine/L-citrulline supplementen. Cardio Miracle is een supplement met meer dan 50 ingrediënten die zijn samengesteld om de productie van stikstofmonoxide (NO) te verhogen. Een alternatief zijn zuigtabletten of tabletten die stikstofmonoxide vrijgeven. NO verbetert waarschijnlijk de microvasculaire doorstroming en het herstel van zenuwen. Sildenafil met of zonder L-arginine-L-Citrulline (233-238); doses Sildenafil getitreerd van 25 tot 100 mg 2-3 maal daags met L-arginine/L-citrulline poeder tweemaal daags.
- Omega-3 vetzuren 2-4 g/dag. Omega-3 vetzuren hebben belangrijke ontstekingsremmende en immunomodulerende eigenschappen.
- Fotobiomodulatie bij infrarood. PBM verbetert de neuropathie waarschijnlijk via NO-wegen en het verbeteren van de mitochondriale functie van axonen en Schwann cellen. (325, 326)
- Van lichaamstrillingstherapie is aangetoond dat het de symptomen van kleinevezelneuropathie verbetert. (327, 328)
- POTS - zorg voor voldoende hydratatie en overweeg het gebruik van steunkousen of abdominale binders.
- POTS - Clonidine; 0,1 mg tweemaal daags zoals verdragen.
- POTS - Fludrocortison; 0,1 tot 0,2 mg/dag of zoethoutwortel (bevat glycyrrhizinezuur, een aldosteronachtige verbinding).
- POTS - midodrine; driemaal daags 5-10 mg
- Een onderzoek naar hyperbare zuurstoftherapie (HBOT)
- Op moet worden opgemerkt dat de diagnose van dunnevezelneuropathie/autonome neuropathie een klinische diagnose is. (28-35) Complexe en dure tests zijn NIET nodig om deze diagnose te stellen.

Opgemerkt moet worden dat SFN nauw geassocieerd is met meerdere autoantilichamen. Het testen op deze autoantilichamen heeft geen nuttig klinisch doel omdat het het behandelplan niet verandert.

Algemene neurologische symptomen/"brain fog"/vermoeidheid/visuele symptomen

- LDN lijkt een centrale rol te spelen in de behandeling van veel neurologische symptomen.
- Methyleenblauw (zoals hierboven aangegeven) en fotobiomodulatie.
- Nigella Sativa; 200-500 mg tweemaal daags.
- Niet-invasieve hersenstimulatie (NIBS) moet worden overwogen bij patiënten met "hersennist", geheugenstoornissen en andere cognitieve problemen.
- Van bupropion, een noradrenaline-dopamine heropnameremmer, is aangetoond dat het vermoeidheid en "hersennist" verbetert bij patiënten met zowel kanker- als niet-kanker gerelateerde vermoeidheid. De aanbevolen dosis is 150 mg tablet met verlengde afgifte per dag. Na een maand kan de dosis voorzichtig worden verhoogd tot 300 mg per dag. **Bupropion is CONTRAINDICATED in combinatie met methyleenblauw.**
- Intranasaal oxytocine. Oxytocine is een niet-apeptide dat geproduceerd wordt in de hypothalamus en als neuropeptide werkt in verschillende hersengebieden (met name de amygdala en hippocampus) en als hormoon en paracrine stof in perifere organen. (329-331) Oxytocine wordt in de volksmond ook wel het "liefdehormoon" genoemd, vanwege zijn rol in sociale interactie en binding. (332) Oxytocine heeft krachtige ontstekingsremmende en immunomodulerende eigenschappen en kan een belangrijke rol spelen bij het minimaliseren van neuro-inflammatie. Daarnaast is aangetoond dat oxytocine neuronale groei stimuleert (330) Oxytocine speelt een belangrijke rol bij het moduleren van de stressrespons. (333) Er is ook gemeld dat oxytocine een rol speelt bij de preventie en behandeling van migraine. (334, 335) De nasale route lijkt de voorkeurswijze van toediening te zijn. Martins et al voerden een onderzoek uit naar de dosering bij gezonde menselijke vrijwilligers. Deze auteurs maten veranderingen in de doorbloeding van de amygdala en toonden een omgekeerde dosis-respons curve aan, waarbij lagere doses resulteerden in een grotere toename van de doorbloeding. Volgens hen ligt de optimale dosis tussen 9-18 IE. Dit suggereert dat een tot twee pufjes in elk neusgat (4 IE per pufje) twee keer per dag optimaal zou kunnen zijn (totale dosis van 16-32 IE per dag). Oxytocine moet worden vermeden tijdens de zwangerschap. Oxytocine neusspray moet worden samengesteld tot 12 tot 15 eenheden/0,1 ml (spray) en bij aanvang agressief worden toegediend om receptoren te upreguleren met 2 sprays per neusgat BID (8 sprays per dag) gedurende de eerste week en daarna onderhoud met 2 sprays per neusgat (4/d) eenmaal daags. (336) Oxytocine kan ook worden toegediend via SL vloeistof of via zuigtabletten.
- Spermidine en resveratrol. Experimentele onderzoeken hebben aangetoond dat spermidine neuro-inflammatie vermindert, de ophoping van amyloïde eiwit vermindert en de cognitieve functie verbetert. (337, 338) Evenzo is aangetoond dat resveratrol nuttig is bij de preventie en behandeling van de ziekte van Alzheimer. (169)
- Valproïnezuur en pentoxifylline kunnen waardevol zijn bij deze patiënten.
- Fluvoxamine: Begin met een lage dosis van 12,5 mg/dag en verhoog langzaam naarmate het wordt verdragen. Sommige patiënten melden een aanzienlijke verbetering met fluvoxamine, terwijl andere patiënten dit middel slecht lijken te verdragen. Fluoxetine 20 mg/dag is een alternatief, net als tricyclische antidepressiva (zie rubriek Depressie hieronder).
- Deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door het Mast Cell Activation Syndrome (MCAS); zie specifieke behandeling hieronder.

Depressie

- Zie de komende FLCCC monografie over de behandeling van depressie.

- Depressie is een ernstig probleem bij lange COVID- en postvaccinatiepatiënten en zelfmoord is helaas niet ongewoon. (339-341) Patiënten met een voorgeschiedenis van depressie en/of patiënten die SSRI-medicijnen gebruiken, lijken een bijzonder risico te lopen op een ernstige depressie.
- Langdurige SSRI-medicatie wordt over het algemeen afgeraden vanwege de langetermijneffecten van deze medicijnen op serotoninereceptoren, intracellulaire boodschapperoutes en genetische en epigenetische effecten. (342, 343) Opgemerkt moet worden dat de meeste SSRI/SNRI middelen, maar met name sertraline, fluvoxamine, paroxetine, venlafaxine en duloxetine in verband worden gebracht met ernstige angst die kan leiden tot manie, zelf toegebrachte schade, zelfmoord, woede-uitbarstingen, fysiek geweld, moorddadige gedachten en zelfmoord. (344-347) Patiënten die behandeld worden met antidepressiva moeten daarom goed gecontroleerd worden op de ontwikkeling van deze ernstige bijwerkingen.
- Er lijkt een wisselwerking te zijn tussen vaccinatie, COVID-19, zinkspiegels en depressie. (348-351) COVID-19-infectie en COVID-vaccins kunnen leiden tot lage zinkspiegels. Een zinktekort wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op depressie. Behandeling met zink blijkt antidepressieve effecten te hebben en synergetisch te werken met SSRI-medicatie. (352) Daarom wordt 25 mg zink per dag (elementair) voorgesteld, samen met de zinkionofor quercetine. (351)
- Niet-invasieve hersenstimulatie (NIBS) met transcraniële gelijkstroomstimulatie of transcraniële magnetische stimulatie is zeer effectief gebleken bij de behandeling van depressie. (353-357) De Fisher Wallace Stimulator® is door de FDA goedgekeurd voor de behandeling van depressie, angst en slapeloosheid. NIBS is pijnloos, uiterst veilig en gemakkelijk toe te dienen. NIBS is een erkende therapie die door veel centra voor fysiotherapie en revalidatie wordt aangeboden. Patiënten kunnen ook een door de FDA goedgekeurd apparaat voor thuisgebruik aanschaffen (<https://www.fisherwallace.com/>).
- Van methyleenblauw (dosering zoals hierboven aangegeven) is bewezen dat het heilzaam is bij patiënten met depressie. (358, 359) **NIET INNEMEN VAN FLUVOXAMINE, FLUOXETINE, BUPROPION of andere SSRI-middelen.**
NDRI met MB.
- Fotobiomodulatie en saunabaden zijn zeer effectief gebleken bij de behandeling van depressie. (300, 360-362)
- In experimentele modellen is aangetoond dat *Nigella sativa* een rol speelt bij de behandeling van depressie. (363)
- Een veranderde darmflora/dysbiose wordt in verband gebracht met angst en depressie en het gebruik van probiotica wordt in verband gebracht met een verbetering van de stemming. (364-368) Aangezien infectie met SARS-CoV-2 en mensen die gevaccineerd zijn een dysbiose hebben, wordt het gebruik van pre- en probiotica voorgesteld. (179, 180, 369, 370) Ongezoete Griekse yoghurt met pre- en probiotica wordt aanbevolen. Aanbevolen probiotica zijn Megasporebiotic (Microbiome labs) en TrueBifidoPro (US Enzymes) en yourgutplus+. (181) Daarnaast leveren het gebruik van Glucomannan (van Konjacwortel) en/of chiazaden oplosbare en onoplosbare vezels die nodig zijn voor het normaliseren van het microbioom. (182, 183, 371) Als patiënten een matige tot ernstige dysbiose en/of bacteriële overgroei van de dunne darm (SBIO) hebben, kunnen prebiotica het ongewenste effect hebben dat ze "de slechte bacteriën voeden" en bijdragen aan een verergering van de dysbiose. Het is minder waarschijnlijk dat alleen probiotica en/of gefermenteerde voedingsmiddelen commensale en abnormale darmmicroben herbergen en voeden.

Patiënten met verhoogde DIC en patiënten met bewijs van trombose

- Zie het gedeelte over antistolling. Het risico op bloedingen bij de patiënt moet worden beoordeeld omdat dit de agressiviteit van de antistolling bepaalt.
- Deze patiënten moeten minstens drie maanden met een DOAC of coumadin worden behandeld en daarna opnieuw worden geëvalueerd voor voortzetting van de antistolling.
- Patiënten moeten doorgaan met ASA 81 mg/dag tenzij ze een hoog risico op bloedingen hebben.
- Nattokinase 100-200 mg tweemaal daags wordt aanbevolen, tenzij er een hoog risico op bloedingen bestaat.

- Drievoudige antistolling moet worden overwogen bij geselecteerde patiënten. (77) Niet langer dan één maand behandelen. Drievoudige antistolling verhoogt het risico op ernstige bloedingen; patiënten moeten advies krijgen over deze complicatie.
- Bij patiënten met duidelijke microvasculaire aandoeningen/trombose moet de combinatie van pentoxifylline en sildenafil therapeutisch worden getest. (372, 373)

Vaccin-geïnduceerde myocarditis/pericarditis

- ACE-remmer/ARB, samen met carvedilol zoals getolereerd om progressieve achteruitgang van de hartfunctie te voorkomen/beperken.
- Colchicine bij patiënten met pericarditis - 0,6 mg/dag oraal; indien nodig verhogen tot 0,6 mg tweemaal daags. Verlaag de dosis als patiënten diarree ontwikkelen. Controleer het aantal witte bloedcellen. Verlaag de dosis bij nierinsufficiëntie.
- Magnesium om het risico op ernstige hartritmestoornissen te verminderen (zie dosering hierboven).
- Co-enzym Q (CoQ) 200-400mg/dag (374-377)
- Omega-3 vetzuren - EPA/DHA 2-4 g/dag (378-380) Verhoog de dosis langzaam naarmate deze wordt verdragen.
- Resveratrol/flavanoïde combinatie voor zijn ontstekingsremmende en antioxiderende eigenschappen.
- Doorverwijzing naar een cardioloog of spoedeisende hulp in geval van aanhoudende pijn op de borst of andere tekenen en symptomen van cardiale gebeurtenissen.

Herpesvirus reactivatiesyndroom

- Valtrex; 500-1000 mg tweemaal daags gedurende 7-10 dagen (acyclovir is een alternatief). (381)
- Spironolacton 50-100 mg per dag (382). Spironolacton heeft antivirale eigenschappen tegen het Epstein Barr Virus door de synthese van viraal capside antigeen en de vorming van capsiden te remmen. Spironolacton heeft waarschijnlijk antivirale effecten tegen andere Herpesvirussen.
- L-Lysine; tweemaal daags 1000 mg (383, 384)
- Valproïnezuur; Depakote, 250 mg 2-3 maal daags. Valproïnezuur werkt tegen HSV-1, HSV-2, HZV, CMV en EBV. (385-387)
- Zink 40 mg per dag (388, 389)
- Quercetine "Phytosome" 500 mg tweemaal daags (antivirale eigenschappen en een zinkionofoor) (390)

Tinnitus

- Dit is een veel voorkomende en invaliderende complicatie die wordt gemeld bij het postvaccinsyndroom.
- Tinnitus verwijst naar de gewaarwording van geluid in afwezigheid van een overeenkomstige externe akoestische stimulus en kan daarom worden geclassificeerd als een fantoomfenomeen. Tinnitus-sensaties zijn meestal van ongevormde akoestische aard, zoals zoemen, sissen of rinkelen. Tinnitus kan unilateraal of bilateraal gelokaliseerd zijn, maar het kan ook beschreven worden als verschijnend in het hoofd. (391)
- Idealiter worden patiënten geëvalueerd door een KNO-arts of audioloog om onderliggende aandoeningen uit te sluiten.
- Er bestaan een aantal behandelingsmethoden om deze invaliderende ziekte te behandelen, waaronder: (391-393)
 - Cognitieve gedragstherapie (394)
 - Gespecialiseerde therapie waaronder tinnitus retraining therapie, hoortoestellen, geluidstherapie, auditieve perceptuele training en repetitieve transcraniële magnetische stimulatie. (391)
 - Er zijn een aantal farmacologische middelen gebruikt om tinnitus te behandelen. Anticonvulsiva, waaronder carbamazepine, zijn over het algemeen teleurstellend. De volgende geneesmiddelen hebben enig klinisch voordeel laten zien.

- Tricyclische antidepressiva, met name nortriptyline en amitriptyline. (395, 396)
Daarnaast heeft de SSRI sertraline enig effect laten zien. (397)
- Clonazepam en andere benzodiazepinen. Deze medicijnen kunnen tijdelijke verlichting geven, maar vanwege afhankelijkheid wordt langdurig gebruik niet aanbevolen. (398)
- Melatonine langzame afgifte 2-6 mg voor het slapen gaan. (399)
- Oxytocine neusspray. Oxytocine werkt als een neurotransmitter die verschillende neurale circuits beïnvloedt, vooral in de hypothalamus en de amygdala. (331) Oxytocine neusspray heeft veelbelovende resultaten laten zien voor de behandeling van tinnitus (twee keer per dag één pufje in elk neusgat; een totale dosis van 16 IE per dag). (400) Oxytocine moet worden vermeden tijdens de zwangerschap. Oxytocine neusspray moet worden samengesteld tot 12 tot 15 eenheden/0,1 ml (spray) en bij aanvang agressief worden toegediend om receptoren te upreguleren met 2 sprays per neusgat BID (8 sprays per dag) gedurende de eerste week en daarna onderhoud met 2 sprays per neusgat (4/d) eenmaal daags. (336) Oxytocine kan ook worden toegediend via SL vloeistof of via zuigtabletten.
- Niet-invasieve hersenstimulatie (NIBS) is effectief gebleken bij het onder controle houden van tinnitus die resistent is tegen behandeling. (260, 261)

Ageusia en anosmie (verlies van smaak en reuk)

- Reuk- en smaakverlies is een verontrustend symptoom bij post-COVID-patiënten en bij vaccinatiepatiënten. Smaakverlies volgt meestal op reukverlies. Meerdere mechanismen kunnen het verlies van reuk verklaren, waaronder direct letsel aan de bulbus olfactorius. (401) Anosmie is een bijzonder moeilijk te behandelen aandoening. (402)
- Oxytocine neusspray. Oxytocinereceptoren komen in hoge mate tot expressie op reukneuronen en limbische structuren. Van oxytocine neusspray is aangetoond dat het de reukzin verbetert bij patiënten met schizofrenie. Een dosis van één pufje in elk neusgat twee keer per dag voor een totale dosis van 16 IE per dag wordt voorgesteld. (403) Oxytocine moet worden vermeden tijdens de zwangerschap.
- Olfactorische training lijkt een veelbelovende therapie te zijn voor patiënten met postviraal reukverlies om hun reukzin gedeeltelijk terug te krijgen. (404)
- Corticosteroïden voor de neus lijken niet effectief en worden niet aanbevolen bij anosmie. (405)

Bell's palsy/faciale paresthesie/visuele problemen

- Naltrexon in lage dosis. Begin met 1 mg/dag en verhoog naar behoefte tot 4,5 mg/dag. Het kan 2 tot 3 maanden duren voordat het effect volledig is.
- Lage dosis corticosteroïden: 10-15 mg prednison per dag gedurende 3 weken. Afbouwen tot 10 mg/dag en dan 5 mg/dag naarmate het wordt verdragen.
- Verminderde werkdruk, stress en lichte oefeningen voor een paar maanden.

Alopecia (haaruitval)

Er zijn drie soorten alopecia beschreven in verband met COVID-19-infectie, lange COVID en postvaccinsyndroom. (406)

- Alopecia androgenetica (verergering van mannelijke kaalheid)
- Alopecia areata, een auto-immuunziekte die meestal resulteert in onvoorspelbare, vlekkerige haaruitval. In de meeste gevallen valt het haar uit in kleine vlekjes ter grootte van een kwartje. Er bestaat momenteel geen behandeling voor alopecia areata; een verwijzing naar een dermatoloog wordt aanbevolen. Voorlopig onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat quercetine kan beschermen tegen de progressie van alopecia areata en de hergroei van het haar kan bevorderen. (407, 408)

- Telogeen effluvium, wat resulteert in tijdelijk dunner wordend haar, vooral op de hoofdhuid. Telogeen effluvium is een omkeerbare aandoening waarbij het haar uitvalt na een stressvolle ervaring. De stress duwt grote aantallen haarzakjes in een rustfase. Binnen enkele maanden kunnen deze haren uitvallen. Deze aandoening komt voornamelijk voor bij vrouwen en kan verband houden met een verhoogde expressie van pro-inflammatoire mediators. Er is geen specifieke behandeling nodig, omdat het haar meestal teruggroeit.
- Fotobiomodulatiebehandelingen blijken zeer effectief te zijn in het opwekken van haargroei. (409, 410)
- Voedingssupplementen met omega-3 vetzuren (Vascepa), vitamine D, vitamine C en zink zijn nuttige hulpmiddelen om haargroei te bevorderen. (411-413)
- Topische minoxidil kan de haargroei bevorderen. (414) Finasteride 2,5 mg per dag is een optie bij zowel mannen als vrouwen; (415) overleg met een dermatoloog en een behandeling korter dan 1 jaar wordt over het algemeen aanbevolen.
- Van plaatselijk valproïnezuur is aangetoond dat het de haargroei stimuleert. (416, 417)

Referenties

1. Blaylock RL. COVID Update: Wat is de waarheid? Chirurgische Neurologie Internationaal. 2022;13:167.
2. Rose J. A report on the U.S. Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) of the COVID-19 messenger ribonucleic acid 9mRNA) biologicals. Wetenschap, volksgezondheid en recht. 2021;2:59-80.
3. Neil M, Fenton N, Smalley J, Craig C, Guetzkow J, Rose J. Laatste statistieken over sterftcijfers in Engeland suggereren systematisch verkeerde classificatie van vaccinatiestatus en onzekere effectiviteit van vaccinatie tegen Covid-19. Research Gate. 2021.
4. Dickerman BA, Madenci AL, Gerlovin H, Kurgansky KE, Wise JK, Muniz MJ, et al. Vergelijkende veiligheid van BNT162b2- en mRNA-1273-vaccins in een landelijk cohort van Amerikaanse veteranen. JAMA Intern. Med. 2022;182:739-46.
5. Colunga Biancatelli RM, Solopov P, Sharlow E, Lazo J, Marik PE, Catravas J. The SARS-CoV-2 spike protein subunit 1 induces COVID-19 like acute lung injury in K18-hACE2 transgenic mice and barrier dysfunction in human endothelial cells. Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 2021;321:L477-L84.
6. Marik P, Iglesias J, Varon J, Kory P. Een overzicht van de pathofysiologie van COVID-19. Internationaal Tijdschrift voor Immunopathologie en Farmacologie. 2021.
7. Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, McCullough PA. Innate immuunsuppressie door mRNA-vaccinaties tegen SARS-C-V-2: De rol van G-quadruplexen, exosomen en microRNA's. Food & Chemical Toxicology. 2022;164:113008.
8. Chen BM, Cheng TL, Roffler SR. Immunogeniciteit van polyethyleenglycol: Theoretische, klinische en praktische aspecten van antilichamen tegen polyethyleenglycol. ASC Nano. 2021;15:14022-48.
9. Mohamed M, Lila AS, Shimizu T, Alaaeldin E, Hussein A, Sarhan HA, Szebeni J. PEGylated liposomes: immunological responses. Wetenschap en technologie van geavanceerde materialen. 2019;20:710-24.
10. Hamad I, Hunter AC, Szebeni J, Moghimi SM. Poly(ethyleenglycol)s genereren complementactivatieproducten in humaan serum via een verhoogde turnover van alternatieve routes en een MASP-2-afhankelijk proces. Moleculaire immunologie. 2008;46:225-32.
11. Seneff S, Nigh G. Erger dan de ziekte? Een overzicht van enkele mogelijke onbedoelde gevolgen van de mRNA-vaccins tegen COVID-19. International Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research. 2021;2:38-79.
12. Blumenthal KG, Robinson LB, Camargo CA, Shenoy ES, Banerji A, Landman AB. Acute allergische reacties op mRNA COVID-19-vaccins. JAMA. 2022;325:1562-4.
13. Cadegeani FA. Catecholamines zijn de belangrijkste trigger van mRNA SARS-CoV-2 en mRNA COVID-19 vaccin-geïnduceerde myocarditis: een overtuigende hypothese ondersteund door epidemiologische, anatomopathologische, moleculaire en fysiologische bevindingen. Cureus. 2022;14:e27883.
14. Schauer J, Buddhé S, Gulhane A, Sagiv E. Persistent cardiac MRI findings in a cohort of adolescents with post COVID-19 mRNA vaccine myopericarditis. J. Pediatr. 2022.
15. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myocarditis na mRNA-vaccinatie met COVID-19. N. Engl. J. Med. 2022;385:1332-4.
16. Roltgen K, Nielsen SC, Silva O, Younes SF, Yang F, Wirz OF. Immune imprinting, breedte van variantherkenning en kiemcentrumrespons bij menselijke SARS-CoV-2-infectie en vaccinatie. Cell. 2022;185:1-16.
17. Swank Z, Senussi Y, Alter G, Walt DR. Persistente circulerende SARS-CoV-2 spike is geassocieerd met postacute COVID-19 sequelae. medRxiv. 2022.
18. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Hall E, et al. Persistentie van SARS CoV-2 S1-eiwit in CD16+ monocytën in postacute sequelae van COVID-19 (PASC) tot 15 maanden na infectie. Front. Immunol. 2022;12:746021.

19. Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, Rotola A, Rizzo R. SARS-CoV-2 Spike 1 eiwit controleert natural killer cell activatie via de HLA-E/NKG2A pathway. *Cell*. 2020;9:1975.
20. Gallardo-Zapata J, Maldonado-Bernal C. Natural killer cell exhaustion in SARS-CoV-2 infection. *Innate immuniteit*. 2022;28:1-10.
21. Lee MJ, Leong MW, Rustagi A, Beck A, Zeng L, Holmes S. SARS-CoV-2 ontsnapt aan directe NK-celdoding door Nsp1-gemedieerde downregulatie van liganden NKG2D. *bioRxiv*. 2022.
22. van Eeden C, Khqn L, Osman MS, Tevaert JW. Natural killer cell dysfunction and its role in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:6351.
23. Gassen NC, Papies J, Bajaj T, Dethloff F, Emanuel J, Weckmann K, Heinz DE. Analyse van door SARS-CoV-2 gecontroleerde autofagie onthult spermidine, MK-2206 en niclosamide als mogelijke antivirale therapeutica. *bioRxiv*. 2020.
24. Verbeke R, Lentacker I, Smedt SC, DeWitte H. Drie decennia ontwikkeling van boodschapper-RNA-vaccins. *Nanotoday*. 2019;28:100766.
25. Parhiz H, Brenner JS, Patel PN, Papp TE, Li Q, Shi R. Toegevoegd aan reeds bestaande ontsteking induceren mRNA-lipide nanodeeltjes ontstekingsexacerbaties (IE). *Journal of Controlled Release*. 2022;344:50-61.
26. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estantbouli H, Igyarto BZ. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience*. 2021;24:103479.
27. Olajide O, Iwuanyanwu VU, Adegbola OD, Al-Hindawi AA. SARS-CoV-2 spike glycoproteïne S1 induceert neuroinflammatie in BV-2 microglia. *Molecular Neurobiology*. 2022;59:45-458.
28. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, Toran MK. Perifere neuropathie-evaluaties van patiënten met langdurige COVID. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2022;9:e1146.
29. Burakgazi AZ. Neuropathie van kleine vezels mogelijk geassocieerd met COVID-19. *Case Rep. Neurol.* 2022;14:208-12.
30. Shouman K, Vanichkachorn G, Chesire WP, Suarez MD, Shelly S. Autonome disfunctie na COVID-19-infectie: een vroege ervaring. *Klinisch Autonoom Onderzoek*. 2021;31:385-94.
31. Hinduja A, Moutairou A, Calvet JH. Sudomotorische disfunctie bij patiënten die hersteld zijn van COVID-19. *Klinische neurofysiologie*. 2021;51:193-6.
32. Abdelnour L, Abdalla ME, Babiker S. COVID 19-infectie gepresenteerd als motorische perifere neuropathie. *Tijdschrift van de Formosan Medical Association*. 2020;119:1119-20.
33. Abrams RM, Simpson DM, Navis A, Jette N, Zhou L. Neuropathie van kleine vezels geassocieerd met SARS-CoV-2-infectie. *Muscle & Nerve*. 2021.
34. Zhou L, Shin S. Neuropathie van kleine vezels. *Praktische neurologie*. 2021:36.
35. Bednarik J, Bursova S, Dusek L, Sommer C. Etiologie van kleinvezelige neuropathie. *Tijdschrift voor het perifere zenuwstelsel*. 2009;14:177-83.
36. Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation- or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019;15:639-56.
37. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. Symptomen van mestcelactivatie komen veel voor bij Long-COVID. *Internationaal Tijdschrift voor Infectieziekten*. 2021;112:217-26.
38. Gold JE, Okyay R, Licht WE, Hurley DJ. Onderzoek naar de prevalentie van Long COVID en de relatie tot Epstein-Barr Virus reactivatie. *Pathogenen*. 2021;10:763.
39. Chen T, Song J, Liu H, Zheng H, Chen C. Positieve detectie van Epstein-Barr-virus bij patiënten met coronavirusziekte 2019 (COVID-19). *Scientific Reports*. 2021;11:10902.
40. Le Balch P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Reizine F. Herpes simplex virus en cytomegalovirus reactivaties bij ernstige COVID-19 patiënten. *Crit. Care*. 2020;24:530.
41. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, Ryder D, Buck A, Lu S, Goldberg SA. Evidence of recent Epstein-Barr virus reactivation in individuals experiencing Long Covid. *medRxiv*. 2022.

42. Pont G, Pastorino L, Manfredini M, Ozben T, Oliva G, Kaleci S. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *J. Clin. Lab. Anal.* 2021;35:e23798.
43. Karst M, Hollenhorst J, Achenbach J. Levensbedreigend beloop bij coronavirusziekte 2019 (COVID-19): Is er een verband met methyleentetrahydrofoliumzuurreductase (MTHFR) polymorfisme en hyperhomocysteinemie? *Medische Hypothesen.* 2020;114:110234.
44. Carpenne G, Negrini D, Henry BM, Montagnana L, Lippi G. Homocysteïne in coronavirusziekte (COVID-19): een systematisch literatuuroverzicht. *Diagnosis.* 2022.
45. Ponti G, Roli L, Oliva G, Manfredini M, Trenti T, Kaleci S, et al. Beoordeling van homocysteïne (Hcy) om uitkomsten te voorspellen van in het ziekenhuis opgenomen COVID-19-patiënten: een multicenteronderzoek bij 313 Covid-19-patiënten. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2021;59:e354-e7.
46. Abu-Farha M, Al-Sabah S, Hammad MM, Hebbar P, John SE, Taher I, Mohammad A. Prognostische genetische markers voor trombose bij COVID-19-patiënten: Een gerichte analyse van D-Dimer, homocysteïne en trombo-embolie. *Frontiers in Pharmacology.* 2020;11:587451.
47. Duma D, Collins JB, Chou JW, Cidlowski JA. Sexually dimorphic actions of glucocorticoids provide a link to inflammatory diseases with gender differences in prevalence. *Science Signaling.* 2010;3(143):ra74.
48. Atoui A, Jarrah K, Al Mahmassani L, Bou-Fakhredin R, Taher AT. Diep veneuze trombose en longembolie na mRNA-vaccinatie met COVID-19. *Ann. Hematol.* 2022;101:1111-3.
49. Tomassetti F, Nuccetelli M, Sarubbi S, Gisone F, Ciotti M. Evaluation of S-RBD and high specificity ACE-2 binding antibodies on SARS-CoV-2 patients after six months from infection. *Internationale immunofarmacologie.* 2021;99:108013.
50. Gundry SR. Observatieve bevindingen van PULS-cardiale tests voor ontstekingsmarkers bij patiënten die mRNA-vaccins krijgen. *Circulation.* 2021;144 (suppl. 1):A10712.
51. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factoren bij opname geassocieerd met bloedingsrisico bij medische patiënten: bevindingen van de IMPROVE-onderzoekers. *Chest.* 2011;139(1):69-79.
52. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-100.
53. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Evans CV. Bloedingsrisico's bij gebruik van aspirine voor primaire preventie bij volwassenen: Een systematisch onderzoek voor de U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2016;164:826-35.
54. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Gelijktijdig gebruik van antiplatelettherapie met dabigatran of warfarine in de gerandomiseerde evaluatie van langdurige anticoagulatetherapie (RE-LY)-studie. *Circulation.* 2013;127(5):634-40.
55. Sumi H, Hamada H, Tsushima H, Mihara H, Muraki H. Een nieuw fibrinolytisch enzym (nattokinase) in de plantaardige kaas Natto; een typisch en populair voedingsmiddel in het Japanse dieet. *Experientia.* 1987;43:1110-1.
56. Weng Y, Yao J, Sparks S, Wang KY. Nattokinase: Een oraal antitrombotisch middel voor de preventie van hart- en vaatziekten. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:523.
57. Dabbagh F, Negahdaripour M, Berenjian A, Behfar A, Mohammadi F, Zamani M. Nattokinase: productie en toepassing. *Toegepaste microbiologie en biotechnologie.* 2014;98:9199-206.
58. Nagata C, Wada K, Tamura T, Konishi K, Goto Y, Koda S, Tsuji M. Dietary soy and natto intake and cardiovascular disease mortality in Japanese adults: the Takayama study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105:426-631.
59. Sumi H, Hamada H, Nakanishi K, Hiratani H. Enhancement of the fibrinolytic activity in plasma by oral administration of nattokinase. *Acta. Haematol.* 1990;84:139-43.

60. Hsia CH, Shen MC, Lin JS, Wen YK, Hwang KL, Cham TM. Nattokinase verlaagt de plasmaspiegels van fibrinogeen, factor VII en factor VIII bij mensen. *Nutrition Research*. 2009;29:190-6.
61. Kurosawa Y, Nirengi S, Homma T, Esaki K, Ohta M. Een eenmalige dosis orale nattokinase versterkt trombolysen en antistollingsprofielen. *Scientific Reports*. 2015;5:11601.
62. Chen H, McGowan EM, Ren N, Lal S, Nassif N, Qu X, Lin Y. Nattokinase: Een veelbelovend alternatief voor de preventie en behandeling van hart- en vaatziekten. *Biomarker Insights*. 2018;13:1-8.
63. Yatagai C, Maruyama M, Kawahara T, Sumi H. Nattokinase-promoted tissue plasminogen activator release from human cells. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2009;36:227-32.
64. Jang JY, Kim TS, Cai J, Kim J, Kim Y, Shin K. Nattokinase verbetert de bloeddorstrooming door trombocytenaggregatie en trombusvorming te remmen. *Lab. Anim. Res.* 2013;29:221-5.
65. Fujita M, Ohnishi K, Takaoka S, Ogaswara K, Fukuyama R, Nakamuta H. Antihypertensive effects of continuous oral administration of nattokinase and its fragment in spontaneously hypertensive rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2011;34:1696-701.
66. Tanikawa T, Kiba Y, Yu J, Hsu K, Chen S, Ishii A, Suzuki R. Degraderend effect van Nattokinase op het spike-eiwit van SARS-CoV-2. *Molecules*. 2022;27:5405.
67. Ren NN, Chen HJ, Li Y, Megowan GW, Lin YG. Een klinische studie naar het effect van nattokinase op atherosclerose van de halsslagader en hyperlipidemie [Chinees, Abstract in het Engels]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017;97:2038-42.
68. Chen H, Chen J, Zhang F, Li Y, Wang R, Zheng Q. Effectieve behandeling van progressie van atherosclerose en hyperlipidemie met nattokinase: Een klinische studie met 1.1062 deelnemers. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:964977.
69. Fujita M, Hong K, Ito Y, Misawa S, Takeuchi N, Kariya K, Nishimuro S. Transport van nattokinase door het darmkanaal van de rat. *Biol. Pharm. Bull.* 1995;18:1194-6.
70. Gallelli G, Di Mizio G, Palleria C, Siniscalchi A, Rubino P. Data recorded in real life support the safety of Nattokinase in patients with vascular diseases. *Nutrients*. 2021;13:2031.
71. Ramachandran L, Aqeel A, Jafri A, Sidhu Y, Djirdeh TM. Nattokinase-geassocieerd hemoperitoneum bij een oudere vrouw. *Cureus*. 2022;13:e20074.
72. Chnag YY, Liu JS, Lai SL, Wu HS, Lan MY. Cerebellaire bloeding veroorzaakt door gecombineerd gebruik van nattokinase en aspirine bij een patiënt met cerebrale microbloedingen. *Inter. Med.* 2008;47:467-9.
73. Metkar SK, Girigoswami A, Vijayashree R, Girigoswami K. Attenuation of subcutaneous insulin induced amyloid mass in vivo using lumbrokinase and serratiopeptidase. *Internationaal Tijdschrift voor Biologische Macromoleculen*. 2020;163:128-34.
74. Metkar SK, Girigoswami A, Murugesan R, Girigoswami K. Lumbrokinase for degradation and reduction of amyloid fibrils associated with amyloidosis. *Journal of Applied Biomedicine*. 2017;15:96- 104.
75. Metkar SK, Girigoswami A, Bondage DD, Shinde UG, Girigoswami K. The potential of lumbrokinase and serratiopeptidase for the degradation of AB 1-42 peptide - an invitro and insilico approach. *Internationaal Tijdschrift voor Neurowetenschappen*. 2022.
76. Chen Y, Liu Y, Zhang J, Zhou K, Zhang X, Dai H. Efficacy and safety of lumbrokinase plus aspirin versus aspirin alone for acute ischemic stroke (LUCENT): studieprotocollen voor een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde trial. *Trials*. 2022;23:285.
77. Pretorius E, Venter C, Laubshder G, Kotze M, Moremi K. Gecombineerde drievoudige behandeling van fibrine amyloïde microklonters en trombocytenpathologie bij personen met lange COVID/Post -acute sequelae van COVID-19 (PASC) kan hun aanhoudende symptomen oplossen. *Onderzoeksplein*. 2021.
78. Gundry SR, Epstein J. Improvement in vascular reactivity by institution of a "green-Based" diet with supplemental fish oil and polyphenolic compounds, grape seed extract and Pycnogenol. *Arteriosclerose, Trombose en Vasculaire Biologie*. 2012;32:A310.

79. Halma MT, Saleeby Y, Marik PE. Exploring autophagy in treating spike protein-related pathology. *Endocrine and Metabolic Science*. 2024.
80. Pietrzak D, Kasperek K, Rękawek P, Piątkowska-Chmiel I. The Therapeutic Role of Ketogenic Diet in Neurological Disorders. *Nutriënten*. 2022;14(9).
81. Rosenbaum M, Hall KD, Guo J, Ravussin E, Mayer LS, Reitman ML, et al. Glucose- en lipidenhomeostase en ontsteking bij mensen na een isocalorisch ketogeen dieet. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(6):971-81.
82. Ji J, Fotros D, Sohoulis MH, Velu P, Fatahi S, Liu Y. The effect of a ketogenic diet on inflammation- related markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2024.
83. Saha JK, Raihan MJ. Het bindingsmechanisme van ivermectine en levosalbutamol met spike-eiwit van SARS-CoV-2. *Struct Chem*. 2021;32(5):1985-92.
84. Kaur H, Shekhar N, Sharma S, Sarma P, Prakash A, Medhi B. Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-silico review with clinical and computational attributes. *Pharmacol Rep*. 2021;73(3):736-49.
85. Dasgupta J, Sen U, Bakshi A, Dasgupta A, Manna K, Saha C. Nsp7 en spike glycoproteïne van SARS- CoV-2 worden beschouwd als potentiële doelwitten van vitamine D en ivermectine. *Preprints*. 2020.
86. Aminpour M, Cannariato M, Preto J, Safaeerdebili E, Moracchiato A, Doria D. In Silico Analysis of the Multi-Targeted Mode of Action of Ivermectin and Related Compounds. *Computation*. 2022;10:51.
87. Choudhury A, Das NC, Patra R, Bhattacharya M, Ghosh P. Exploring the binding efficacy of ivermectin against key proteins of SARS-CoV-2 pathogenesis: an *in silico* approach. *Toekomstige Virologie*. 2021;16:277-91.
88. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectine bindt zich aan het SARS-CoV-2 spike receptor-bindende domein van ACE2. *In Vivo*. 2020;34:3023-6.
89. Scheim DE, Vottero P, Santin AD, Hirsh AG. Sialylated Glycan Bindings from SARS-CoV-2 Spike Protein to Blood and Endothelial Cells Govern the Severe Morbidities of COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2023;24(23).
90. Boschi C, Scheim DE, Bancod A, Militello M, Le Bideau M, Colson P, Fantini J. SARS-CoV-2 spike proteïne induceert hemagglutinatie: Implications for COVID-19 morbidities and therapeutics and for vaccine adverse effects. *Internationaal Tijdschrift voor Moleculaire Wetenschappen*. 2023;23:15480.
91. Ci X, Li H, Yu Q, Zhang X, Yu L, Chen N, et al. Avermectine werkt ontstekingsremmend door de nucleaire transcriptiefactor kappa-B en mitogeen geactiveerde proteïne kinase te downreguleren. *Fundamentele en klinische farmacologie*. 2009;23:449-55.
92. DiNicolantonio JJ, Barroso-Arranda J, McCarty M. Ivermectine kan een klinisch bruikbaar ontstekingsremmend middel zijn voor COVID-19 in een laat stadium. *Open Heart*. 2020;7:e001350.
93. Yan S, Ci X, Chen N, Chen C, Li X, Chu X, Li J. Anti-inflammatoire effecten van ivermectine in muismodel van allergisch astma. *Inflamm. Res*. 2011;60:589-96.
94. Nicolas P, Maia MF, Bassat Q, Kobylinski KC, Monteiro W. Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health*. 2020;8:e92-e100.
95. Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J. COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Ther. Adv. Infectious Dis*. 2021;8:1-16.
96. Raman B, Cassar MP, Tunncliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Okell T, et al. Middellangetermijneffecten van SARS-CoV-2-infectie op meerdere vitale organen, inspanningsvermogen, cognitie, levenskwaliteit en geestelijke gezondheid, na ontslag uit het ziekenhuis. *EClinicalMedicine*. 2022;31:100683.
97. Booth NE, Myhill S, McLaren-Howard J. Mitochondriale disfunctie en de pathofysiologie van Myalgische Encefalomyelitis/Chronische Vermoeidheidssyndroom (ME/CFS). *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2012;5:208-20.
98. Wood E, Hall KH, Tate W. Rol van mitochondriën, oxidatieve stress en de reactie op antioxidanten in myalgische encefalomyelitis/ chronisch vermoeidheidssyndroom: Een mogelijke aanpak van SARS-CoV- 2 'lange afstandsgenen'? *Chronische Ziekten en Translationele Geneeskunde*. 2021;7:14-26.

99. Appelman B, Charlton BT, Goulding RP, Kerkhoff TJ, Breedveld EA, Noort W, et al. Spierafwijkingen verergeren na post-exertionele malaise bij lange COVID. *Nat Commun.* 2024;15(1):17.
100. Colosio M, Brocca L, Gatti MF, Neri M, Crea E, Cadile F, et al. Structurele en functionele beperkingen van de skeletspier bij patiënten met postacute gevolgen van SARS-CoV-2 infectie. *J Appl Physiol* (1985). 2023;135(4):902-17.
101. Tosato M, Calvani R, Picca A, Ciciarello F, Galluzzo V, Coelho-Júnior HJ, et al. Effects of L-Arginine Plus Vitamin C Supplementation on Physical Performance, Endothelial Function, and Persistent Fatigue in Adults with Long COVID: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutriënten.* 2022;14(23).
102. Izzo R, Trimarco V, Mone P, Aloè T, Capra Marzani M, Diana A, et al. De combinatie van L-Arginine met vitamine C verbetert de symptomen bij langdurige COVID: Het LINCOLN-onderzoek. *Pharmacol Res.* 2022;183:106360.
103. Hurson M, Regan MC, Kirk SJ, Wasserkrug HL, Barbul A. Metabole effecten van arginine in een gezonde oudere populatie. *JPEN.* 1995;19(3):227-30.
104. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines.* 2020;8(8).
105. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1332:167-87.
106. Adebayo A, Varzideh F, Wilson S, Donkor K, Mone P, Lombardi A. L-Arginine en COVID-19: Een update. *Nutrients.* 2021;13:3951.
107. Rees CA, Rostad CA, Mantus G, Anderson EJ, Jaggi P, Ochoa JB, Basu RK. Veranderd aminozuurprofiel bij patiënten met SARS-CoV-2 infectie. *PNAS.* 2021;118:e2101708118.
108. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulating van ACE 2. *Circulation Research.* 2022;128:1323-6.
109. Martí ILAA, Reith W. Arginine-afhankelijke immuunresponsen. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(13):5303-24.
110. Marik PE. Hydrocortison, ascorbinezuur en thiamine (HAT-therapie) voor de behandeling van sepsis. Nadruk op ascorbinezuur. *Nutriënten.* 2018;10:1762.
111. Marik PE. Vitamine C voor de behandeling van sepsis: De wetenschappelijke onderbouwing. *Pharmacol. Therapeut.* 2018;189:63-70.
112. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Marik PE. De antivirale eigenschappen van vitamine C. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2020;18:99-101.
113. Miranda-Massari JR, Toro AP, Loh D, Rodriguez JR, Borges RM. De effecten van vitamine C op de verschillende pathologische stadia van COVID-19. *Life.* 2021;11:1341.
114. Holford P, Carr AC, Zawari M, Vizcaychipi MP. Vitamine C-interventie voor kritieke COVID-19: Een pragmatische beoordeling van het huidige bewijsniveau. *Life.* 2021;11:1166.
115. Younger J, Parkitny L, McLain D. The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain. *Clin. Rheumatol.* 2014;33:451-9.
116. Toljan K, Vrooman B. Low-dose naltrexone (LDN) - Evaluatie van therapeutisch gebruik. *Med. Sci.* 2018;6:82.
117. O'Kelly B, Vidal L, McHugh T, Woo J, Avramovic G, Lambert JS. Safety and efficacy of low dose naltrexone in a long covid cohort; an interventional pre-post study. *Brain Behav Immun Health.* 2022;24:100485.
118. Bonilla H, Tian L, Marconi VC, Shafer R, McComsey GA, Miglis M, et al. Low-dose naltrexone use for the management of post-acute sequelae of COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2023;124(Pt B):110966.
119. Arun S, Storan A, Myers B. Mastcelactivatiesyndroom en het verband met lange COVID. *Br J Hosp Med (Lond).* 2022;83(7):1-10.
120. Sumantri S, Rengganis I. Immunologische disfunctie en mastcelactiveringssyndroom bij lange COVID. *Asia Pac Allergy.* 2023;13(1):50-3.

121. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. Symptomen van mestcelactivatie komen veel voor bij Long-COVID. *Int J Infect Dis.* 2021;112:217-26.
122. Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Vidal-Carou MDC. Histamine-intolerantie: The Current State of the Art. *Biomoleculen.* 2020;10(8).
123. Castells M, Butterfield J. Mastcelactivatiesyndroom en mastocytose: initiële behandelingsopties en langetermijnbehandeling. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(4):1097-106.
124. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, Schemann M. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2010;59:1213-21.
125. Wang J, Wang Y, Zhou H, Gu W, Wang X, Yang J. Klinische werkzaamheid en veiligheid van ketotifen bij de behandeling van prikkelbare darmsyndroom met diarree. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2020;32:706-12.
126. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S, Theoharides TC. Het nieuwe flavone tetramethoxyluteoline is een krachtige remmer van menselijke mestcellen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;135:1044-52.
127. Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteoline remt de afgifte van proinflammatoire mediators door neuropeptide gestimuleerde menselijke mestcellen via activering van mTOR. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2017;361:462-71.
128. Theoharides TC. COVID-19, longmestcellen, cytokinestormen en de heilzame werking van luteoline. *Biofactoren.* 2020;46:306-8.
129. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K, Poliotis A. Lang-COVID-syndroom-geassocieerde hersenmist en chemofog: Luteoline als redding. *Biofactoren.* 2021;47:232-41.
130. Johnston CS. De antihistaminewerking van ascorbinezuur. *Subcellulaire biochemie.* 1996;25:189- 213.
131. Johnston CS, Martin LJ, Cai X. Antihistamine-effect van supplementair ascorbinezuur en neutrofiele chemotaxis. *J. Am. Coll. Nutr.* 1992;11(2):172-6.
132. Johnston CS, Solomon RE, Corte C. Vitamine C depletion is associated with alterations in blood histamine and plasma free carnitine in adults. *J. Am. Coll. Nutr.* 1996;15(6):586-91.
133. Jacob A, Wu R, Zhou M, Wang P. Mechanisme van het ontstekingsremmende effect van Curcumine: PPAR-gamma activering. *PPAR Research.* 2007;2007:89369.
134. Kakavas S, Karayiannis D, Mastora Z. The complex interplay between immunonutrition, mast cells, and histamine signaling in COVID-19. The complex interplay between immunonutrition, mast cells, and histamine signaling in COVID-19. *Nutrients.* 2021;13:3458.
135. Kunnumakkara AB, Harsha C, Banik K, Vikkurthi R, Sailo BL, Bordoloi D. Is curcumin bioavailability a problem in humans: Lessons from clinical trials. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2019;15:705-33.
136. Moballegh Nasery M, Abadi B, Poormoghadam D, Zarrabi A, Keyhanvar P, Tavakol S, Sethi G. Curcumin delivery mediated by bio-based nanoparticles: Een overzicht. *Moleculen.* 2020;25:689.
137. Valizadeh H, Danshina S, Gencer MZ, Ammari A, Sadeghi A, Aslani S. Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *Internationale Immunofarmacologie.* 2020;89:107088.
138. Ahmadi R, Salari S, Reihani H, Eslami S. Oral nano-curcumin formulation efficacy in the management of mild to moderate outpatient COVID-19.: Een gerandomiseerde drievoudig-blinde placebogecontroleerde klinische studie. *Food Science & Nutrition.* 2021;9:4068-75.
139. Rahimi HR, Nedaieina R, Shamloo AS, Nikdoust S. Nieuw afgiftesysteem voor natuurlijke producten: Nano-curcumineformuleringen. *AJP.* 2016;6:383.
140. Heiskanen V, Pfiffner M, Partonen T. Sunlight and health; shifting the focus from vitamin D3 to photobiomodulation by red and near-infrared light. *Ageing Research Reviews.* 2022;61:101089.
141. Bowen R, Arany PR. Gebruik van ofwel transcraniële ofwel fotobiomodulatiebehandelingen voor het hele lichaam verbetert de hersenmist bij COVID-19. *J Biophotonics.* 2023;16(8):e202200391.
142. Whitten A. De ultieme gids voor roodlichttherapie: Archangel Ink; 2018.

143. Hobday RA, Cason JW. De behandeling van pandemische griep in de open lucht. *Am. J. Public Health*. 2022;99 Suppl.2:S236-S42.
144. Lindqvist PG, Epstein E, Landin-Olsson M, Ingvar C, Nielsen K, stenbeck M, Olsson H. Vermijden van blootstelling aan de zon is een risicofactor voor sterfte door alle oorzaken: resultaten van het Melanoma in Southern Sweden cohort. *Tijdschrift voor Interne Geneeskunde*. 2014;276:77-86.
145. Hamblin MR. Mechanismen en toepassing van de ontstekingsremmende effecten van fotobiomodulatie. *AIMS Biophys*. 2017;4:337-61.
146. Yeager RL, Oleske DA, Sanders RA, Eells JT, Henshel DS. Melatonin as a principal component of red light therapy. *Medical Hypotheses*. 2007;69:372-6.
147. Aguida B, Pooam M, Ahmad M, Jourdan N. Infrarood lichttherapie verlicht TLR-4-afhankelijke hyperontsteking van het type geïnduceerd door COVID-19. *Communicative & Integrative Biology*. 2021;14(1):200.
148. Molina-Carballo A, Palacios-Lopez R, Jerez-Calero A, Agil A. Beschermend effect van toediening van melatonine tegen SARS-CoV-2-infectie: Een systematisch overzicht. *Current Issues in Molecular Biology*. 2022;44:31-45.
149. Hasan ZT, AlAtrakji MQ, Mehuaiden AK. Het effect van melatonine op trombose, sepsis en mortaliteit bij COVID-19-patiënten. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;114:79-84.
150. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Liu C, Manucha W, Abreu-Gonzalez P. Plasticity of glucose metabolism in activated immune cells: advantages for melatonin inhibition of COVID-19 disease. *Melatonin Res*. 2020;3:362-79.
151. Reiter RR, Sharma R, Castillo R, Marik PE, Rodriguez AD, Cardinali DP. Coronavirus- 19, Monocyte/Macrophage glycolysis and inhibition by melatonin. *J. SARS-CoV2 COVID*. 2021;2:29-31.
152. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE. Melatonine voor de behandeling van sepsis: de wetenschappelijke onderbouwing. *J. Thorac. Dis*. 2020;12 (Suppl 1):S54-S65.
153. Reid PM, Borgstahl GE, Radhakrishnan P. Bromelaïne remt SARS-CoV-2-infectie via gericht ACE-2, TMPRSS2 en spike-eiwit. *Clin. Transl. Med*. 2021;11:e281.
154. Tallei TE, Yelnetty A, Idroes R, Emran TB, Sippi W. Een analyse gebaseerd op moleculaire docking en moleculaire dynamica simulatiestudie van bromelaïne als anti-SARS-CoV-2 varianten. *Front. Pharmacol*. 2021;12:717757.
155. Sagar S, Rathinavel AK, Lutz WE, Struble LR, Khurana S. Bromelaïne remt SARS-CoV-2-infectie in VeroE6-cellen. *bioRxiv*. 2020.
156. Akhter J, Queromes G, Pillai K, Badar S, Frobert E, Valle SJ. De combinatie van bromelaïne en acetylcysteïne (BromAc) inactieveert SARS-CoV-2 synergetisch. *Virussen*. 2021;13:425.
157. McCullough PA, Proctor BC, Wynn C. Clinical Rationale for SARS-CoV-2 Base Spike Protein Detoxification in Post COVID-19 and Vaccine Injury Syndromes. *Tijdschrift voor Amerikaanse artsen en chirurgen*. 2023;28:90-3.
158. Hulscher N, Procter BC, Wynn C, McCullough PA. Clinical Approach to Post-acute Sequelae After COVID-19 Infection and Vaccination. *Cureus*. 2023;15(11):e49204.
159. Islam MT, Guha B, Hosen S, Alam T, Shahadat S. Nigellalogie: Een overzicht van *Nigella Sativa*. *MOJ Bioequiv. Availab*. 2017;3:00056.
160. Ashraf S, Ashraf M, Imran MA, Kalsoom L, Siddiqui UN, Farooq I. Honey and *Nigella sativa* against COVID-19 in Pakistan (HNS-COVID-PK): Een multicenter placebogecontroleerde gerandomiseerde klinische studie. *medRxiv*. 2021.
161. Barbash IJ, Davis BS, Yabes JG, Seymour CW, Angus DC, Kahn JM. Behandelingspatronen en klinische uitkomsten na de introductie van de Medicare Sepsis Performance Measure (SEP-1). *Ann. Intern. Med*. 2021.

162. Fakhar-e-Alam Kulyar M, Li R, Mehmood K, Waqas M, Li K, Li J. Potentiële invloed van *Nagella sativa* (zwarte komijn) op het versterken van het immuunsysteem: Een hoop om de COVID-19 pandemie af te remmen. *Phytomedicine*. 2021;85:153277.
163. Hannan MA. Zwarte komijn (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*. 2021;13(6).
164. Warner ME, Naranjo J, Pollard EM, Weingarten TN, Warner MA. Serotonerge medicijnen, kruidensupplementen en perioperatief serotoninesyndroom. *Can. J. Anaesth.* 2017;64:940-6.
165. Gligorijevic N, Stanic-Vucinic D, Radomirovic M, Stajadinovic M, Khulal U, Nedic O. Rol van resveratrol in de preventie en controle van cardiovasculaire aandoeningen en cardiovasculaire complicaties gerelateerd aan de ziekte van COVID-19. Werkingsmechanisme en onderzochte benaderingen om de biologische beschikbaarheid te vergroten: Mode of action and approaches explored to increase its bioavailability. *Moleculen*. 2021;26:2834.
166. Pandey P, Rane JS, Chatterjee A, Kumar A, Khan R, Prakash A, Ray S. Targeting SARS-CoV-2 spike protein of COVID-19 with naturally occurring phytochemicals: an in silico study for drug development. *Tijdschrift voor Biomoleculaire Structuur en Dynamica*. 2020.
167. de Sa Coutinho D, Pacheco MT, Frozza RL, Bernardi A. Anti-inflammatoire effecten van resveratrol: Mechanistische inzichten. *Internationaal Tijdschrift voor Moleculaire Wetenschappen*. 2018;19:1812.
168. Park D, Jeong H, Lee MN, Koh A, Kwon O, Yang YR, et al. Resveratrol induceert autofagie door directe remming van mTOR via ATP-competitie. *Scientific Reports*. 2016;6:21772.
169. Kou X, Chen N. Resveratrol en natuurlijke autofagieregulator voor preventie en behandeling van de ziekte van Alzheimer. *Nutrients*. 2017;9:927.
170. De Santi C, Pietrabissa A, Spisni R, Mosca F, Pacifici GM. Sulfation of resveratrol, a natural compound present in wine, and its inhibition by natural flavonoids. *Xenobiotica*. 2000;30:857-66.
171. Yang JY, Della-Fera MA, Rayalam S, Ambati S, Hartzell DL, Park HJ, Baile CA. Verbeterde remming van adipogenese en inductie van apoptose in 3T3-L1 adipocyten met combinaties van resveratrol en quercetine. *Levenswetenschappen*. 2008;82:1032-9.
172. Saeedi-Boroujeni A, Mahmoudian-Sani MR. Anti-inflammatoir potentieel van quercetine bij de behandeling van COVID- 19. *J. Inflamm.* 2021;18:3.
173. Chan EW, Wong CW, Tan YH, Foo JP, Wong SK. Resveratrol en pterostilbeen: een vergelijkend overzicht van hun chemie, biosynthese, plantaardige bronnen en farmacologische eigenschappen. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2019;9:124-9.
174. Chang J, Rimando A, Pallas M, Camins A, Porquet D, Reeves J, Smith MA. Lage dosis pterostilbeen, maar niet resveratrol, is een krachtige neuromodulator bij veroudering en de ziekte van Alzheimer. *Neurobiology of Aging*. 2012;33:2062-71.
175. Liu Y, You Y, Lu J, Chen X, Yang Z. Recent advances in synthesis, bioactivity, and pharmacokinetics of Pterostilbene an important analog of resveratrol. *Moleculen*. 2020;25:5166.
176. Walle T. Biobeschikbaarheid van resveratrol. *Annalen van de New York Academy of Sciences*. 2011;1215:9-15.
177. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ, Rigby AS, Chapman T. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: Een gerandomiseerde, dubbelblinde cross-overstudie. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;96:1422-49.
178. Gutierrez-Castrellon P, Gandara-Marti T, Abreu AT, Nieto-Rufino CD, Lopez-Orduna E. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid-19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *GUT Microbes*. 2022;14:e2018899.
179. Zuo T, Wu X, Wen W, Lan P. Veranderingen in het darmmicrobioom bij COVID-19. *Genomics, Proteomics & Bioinformatica*. 2021.
180. Chen Y, Gu S, Chen Y, Lu H, Shi D, Guo J. Zes maanden follow-up van de rijkdom aan darmmicrobiota bij patiënten met COVID-19. *Gut*. 2021.

181. Thomas R, Aldous J, Forsyth R, Chater A, Williams M. De invloed van een mengsel van probiotische *Lactobacillus* en prebiotische inuline op de duur en ernst van symptomen bij personen met COVID-19. *Infect. Dis. Diag. Treat.* 2022;5:12.
182. Mao YH, Xu Y, Zhao FS, Wang ZM, Zhao M. Protective effects of konjac glucomannan on gut microbiome with antibiotic perturbation in mice. *Koolhydraatpolymeren.* 2022;290:119476.
183. de Falco B, Amato M, Lanzotti V. Producten van chiazaden: een overzicht. *Phytochemistry Reviews.* 2017;16:745-60.
184. Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, Gillespie J. 'Spikeopathy': COVID-19 spike-eiwit is pathogeen, zowel van het virus als van het mRNA van het vaccin. *Biomedicines.* 2023;11(8).
185. Changeux JP, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *C R Biol.* 2020;343(1):33-9.
186. O'Brien BC, Weber L, Hueffer K, Weltzin MM. SARS-CoV-2 spike ectodomein richt zich op $\alpha 7$ nicotine acetylcholine receptoren. *J Biol Chem.* 2023;299(5):104707.
187. Woo MS, Shafiq M, Fitzek A, Dottermusch M, Altmeppen H, Mohammadi B, et al. Ontsteking van de nervus vagus draagt bij tot dysautonomie in COVID-19. *Acta Neuropathol.* 2023;146(3):387-94.
188. Yap JYY, Keatch C, Lambert E, Woods W, Stoddart PR, Kamenewa T. Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Front Neurosci.* 2020;14:284.
189. Badran BW, Huffman SM, Dancy M, Austelle CW, Bikson M, Kautz SA, George MS. A pilot randomized controlled trial of supervised, at-home, self-administered transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) to manage long COVID symptoms. *Bioelectron Med.* 2022;8(1):13.
190. Natelson BH, Blate M, Soto T. Transcutaneous vagus nerve stimulation in the treatment of Long Covid- Chronic Fatigue Syndrome. *medrxiv.* 2022.
191. Gotti C, Zoli M, Clementi F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27(9):482-91.
192. Leitzke M. Is het post-COVID-19-syndroom een ernstige stoornis in de door acetylcholine georkestreerde neuromodulatie die reageert op toediening van nicotine? *Bioelectron Med.* 2023;9(1):2.
193. Farsalinos K, Bagos PG, Giannouchos T, Niaura R, Barbouni A, Poulas K. Smoking prevalence among hospitalized COVID-19 patients and its association with disease severity and mortality: an expanded re-analysis of a recent publication. *Harm Reduct J.* 2021;18(1):9.
194. Chudzik M, Burzyńska M, Kapusta J. Gebruik van 1-MNA om de inspanningstolerantie en vermoeidheid bij patiënten na COVID-19 te verbeteren. *Nutrients.* 2022;14(15).
195. Robbins T, Gonevski M, Clark C, Sharma K, Magar A. Hyperbare zuurstoftherapie voor de behandeling van lange COVID: vroege evaluatie van een veelbelovende interventie. *Clinical Medicine.* 2021;21:e629-e32.
196. Oliaei S, Mehrtak M, Karimi A, Noori T, Shojaei A, Dadras O. The effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review. *Eur. J. Med. Res.* 2021;26:96.
197. Senniappan K, Jeyabalan S, Rangappa P, Kanchi M. Hyperbare zuurstoftherapie: Kan het een nieuwe ondersteunende therapie zijn bij COVID-19? *Indiaas Tijdschrift voor Anesthesie.* 2020;64:835-41.
198. Kjellberg A, De Maio A, Lindholm P. Can hyperbaric oxygen safely serve as an anti-inflammatory treatment for COVID-19? *Medische Hypothesen.* 2020;144:110224.
199. Hadanny A, Abbott S, Suzin G, Bechor Y, Efrati S. Effect van hyperbare zuurstoftherapie op chronische neurocognitieve stoornissen bij patiënten met posttraumatisch hersenletsel: retrospectieve analyse. *BMJ Open.* 2018;8:e023387.
200. Han CH, Zhang PX, Xu WG, Li RP. Polarisatie van macrofagen in het bloed na decompressie bij muizen. *7. 2017(236):240.*

201. De Maio A, Hightower LE. COVID-19, acuut ademnoodsyndroom (ARDS) en hyperbare zuurstoftherapie (HBOT): wat is het verband? *Cell Stress & Chaperones*. 2020;25:717-20.
202. Buras JA, Holt D, Orlow D, Belikoff B, Pavildes S, Reenstra WR. Hyperbare zuurstof beschermt tegen sepsissterfte via een interleukine-10-afhankelijk mechanisme. *Crit. Care Med*. 2006;34:2624-9.
203. Tezgin D, Giardina C, Perdrizet GA, Hightower LE. The effect of hyperbaric oxygen on mitochondrial and glycolytic energy metabolism: the caloristasis concept. *Cell Stress and Chaperones*. 2020;25:667-77.
204. Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, Hadanny A, Lang E, Finci S, et al. Hyperbare zuurstoftherapie verbetert neurocognitieve functies en symptomen van post-COVID: gerandomiseerde gecontroleerde trial. *Scientific Reports*. 2022;12:11252.
205. Violi F, Harenberg J, Pignatelli P, Cammisotto V. COVID-19 and Long-COVID Thrombosis: From Clinical and Basic Science to Therapeutics. *Thromb Haemost*. 2023.
206. Iba T, Connors JM, Levy JH. Welke rol speelt microtrombose bij langdurige COVID? Seminarie Tromb Hemost. 2023.
207. Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: origins and therapeutic implications. *Biochemical Journal*. 2022;479:537-59.
208. Kruger A, Vlok M, Turner S, Venter C, Laubscher GJ, Kell DB, Pretorius E. Proteomics van fibrine amyloïde microklonters in lange COVID/postacute sequelae of COVID-19 (PASC) toont veel ingesloten pro- inflammatoire moleculen die mogelijk ook bijdragen aan een falend fibrinolytisch systeem. *Cardiovasculaire diabetologie*. 2022;21:190.
209. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Kell DB. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc. Diabetol*. 2021;20:172.
210. Turner S, Naidoo CA, Usher TJ, Kruger A, Venter C, Kell DB, Pretorius E. Increased levels of inflammatory molecules in blood of Long COVID patients point to a thrombotic endotheeliitis. *medRxiv*. 2022.
211. Davelaar J, Jessurun N, Schaap G, Bode C, Vonkeman H. Het effect van corticosteroïden, antibiotica en anticoagulantia op de ontwikkeling van het post-COVID-19 syndroom bij COVID-19 gehospitaliseerde patiënten. 6 maanden na ontslag: een retrospectieve follow-upstudie. *Clin Exp Med*. 2023;23(8):4881-8.
212. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, Shi J. Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity of Early Anticoagulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:861703.
213. Rylander R. Biologische beschikbaarheid van magnesiumzouten - Een overzicht. *Tijdschrift voor Farmacie en Voedingwetenschappen*. 2014;4:57-9.
214. Uysal N, Kizildag S, Yuce Z, Guvendi G, Kandis S, Koc B, Ates M. Tijdlijn (biologische beschikbaarheid) van magnesiumverbindingen in uren: Welke magnesiumverbinding werkt het beste? *Biological Trace Element Research*. 2018.
215. Li W, Yu J, Liu Y, Huang X, Abumaria N, Zhu Y, et al. Verhoging van magnesium in de hersenen voorkomt synaptisch verlies en keert cognitieve stoornissen om in muismodel voor de ziekte van Alzheimer. *Molecular Brain*. 2014;7:65.
216. Lee CR, Zeldin DC. Resolvin infectious inflammation by targeting the host response. *N. Engl. J. Med*. 2015;373:2183-5.
217. Serhan CN. Nieuwe pro-oplossende lipidemediatoren in ontstekingen zijn aanknopingspunten voor de oplossingsfysiologie. *Nature*. 2014;510:92-101.
218. Kosmopoulos A, Bhatt L, Meglis G, Verma R, Pan Y. A randomized trial of Icosapent Ethyl in ambulatory patients with COVID-19. *iScience*. 2021;24:103040.

219. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369(9567):1090-8.
220. Harris WS. Begrijpen waarom REDUCE-It positief was - mechanistisch overzicht van eicosapentaeenzuur. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019;62:401-5.
221. Bhatt D, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT. Cardiovasculaire risicovermindering met icosapent ethyl voor hypertriglyceridemie. *N. Engl. J. Med*. 2019;380:11.
222. Kastelstein JJ, Stroes ES. FISHing voor het wonder van eicosapentaeenzuur. *N. Engl. J. Med*. 2019;380:89-91.
223. Guo XF, Li KL, Li JM, Li D. Effecten van EPA en DHA op bloeddruk en ontstekingsfactoren: een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken. *Clinical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019;59:3380-93.
224. von Schacky C. Importance of EPA and DHA blood levels in brain structure and function. *Nutrients*. 2021;13:1074.
225. Cottin SC, Sanders TA, Hall WL. De differentiële effecten van EPA en DHA op cardiovasculaire risicofactoren. *Proceeding of the Nutrition Society*. 2011;70:215-31.
226. Allaire J, Couture P, Leclerc M, Charest A, Marin J. A randomized, crossover, head to head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing PA to DHA (ComparED) study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2016;104:280-7.
227. Izquierdo JL, Soriano JB, Gonzalez Y, Lumberras S. Gebruik van N-Acetylcysteïne in hoge doses als orale behandeling voor patiënten met COVID-19. *Science Progress*. 2022;105.
228. Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteïne ter bestrijding van COVID-19: een evaluatie van bewijsmateriaal. *Therapeutica en klinisch risicomanagement*. 2020;16:1047-55.
229. De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J*. 2020.
230. Schmitt B, Vicenzi M, Garrel C, Denis FM. Effecten van N-acetylcysteïne, oraal glutathion (GSH) en een nieuwe sublinguale vorm van GSH op oxidatieve stressmarkers: Een vergelijkende cross-overstudie. *Redox Biology*. 2015;6:198-205.
231. Allen J, Bradley RD. Effecten van orale glutathionsuppletie op systemische oxidatieve stressbiomarkers bij menselijke vrijwilligers. *Tijdschrift voor Alternatieve en Complementaire Geneeskunde*. 2011;17:827-33.
232. Sinha R, Sinha I, Calcagnotto A, Trushin N, Haley JS. Orale suppletie met liposomaal glutathion verhoogt de lichaamsvoorraden glutathion en markers van immuunfunctie. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2018;72:105-11.
233. Santamarina MG, Boisier D, Contreras R, Baque M, Volpacchio M. COVID-19: een hypothese met betrekking tot de ventilatie-perfusie mismatch. *Crit. Care*. 2020;24:395.
234. Mario L, Roberto M, Marta L, Teresa CM, Laura M. Hypothese van COVID-19-therapie met sildenafil. *Internationaal Tijdschrift voor Preventieve Geneeskunde*. 2020;11:76.
235. Santamarina MG, Beddings I, Martinez Lomakin F, Boisier Riscal D. Sildenafil voor de behandeling van patiënten met COVID-19 en perfusiemismatch: een gerandomiseerde proef. *Crit. Care*. 2022;26:1.
236. Kniotek M, Boguska A. Sildenafil can affect innate and adaptive immune system in both experimental animals and patients. *Tijdschrift voor immunologisch onderzoek*. 2017;2017:4541958.
237. Isidori AM, Giannetta E, Pofi R, Venneri MA, Gianfrilli D, Campolo F. Targeting the NO-cGMP- PDE5 pathway in COVID-19 infection. Het DEDALO-project. *Andrologie*. 2021;9:33-8.
238. Al-kuraishy HM, Ali-Gareeb AI, Al-Niemi MS, Buhadily AK. COVID-19 en fosfodiësterase enzym type 5 remmers. *J. Microsc. Ultrastruct*. 2022;8:141-5.
239. Madeo F, Eisenberg T, Pietrocola F, Kroemer G. Spermidine in gezondheid en ziekte. *Science*. 2018;359:410.

240. Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, Primessnig U, Stekovic S, Pendl T, et al. Cardioprotectie en verlenging van de levensduur door natuurlijke polyamine spermidine. *Nat. Med.* 2016;22:1428-38.
241. Morselli E, Marino G, Bennetzen MV, Eisenberg T, Megalou E, Schroeder S, Cabrera S. Spermidine en resveratrol induceren autofagie via verschillende routes die samenkomen op het acetylproteoom. *J. Cell. Biol.* 2022;192:615-29.
242. Kiechl S, Pechlaner R, Willeit P, Notdurfer M, Paulweber B, Willeit K, et al. Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018;108:371-80.
243. Nowotarski SL, Woster PM, Casero RA. Polyamines en kanker: implicaties voor chemopreventie en chemotherapie. *Expert Rev. Mol. Med.* 2014.
244. Zheng L, Xie Y, Sun Z, Zhang R, Ma Y, Xu J, Zheng J. Serum spermidine in relatie tot het risico op een beroerte: Een multilevel studie. *Front. Nutr.* 2022;9:843616.
245. Kolimechkov S, Seijo M, Swaine I, Thirkell J, Colado JC, Naclerio F. Physiological effects of microcurrent and its application for maximising acute responses and chronic adaptations to exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2023;123(3):451-65.
246. Di Y, He YL, Zhao T, Huang X, Wu KW, Liu SH, et al. Methyleenblauw vermindert acute cerebrale ischemische schade via de inductie van mitofagie. *Mol. Med.* 2015;21:420-9.
247. Jiang Z, Watts LT, Huang S, Shen Q, Rodriguez P, Chen C. De effecten van methyleenblauw op autofagie en apoptose in door MRI gedefinieerd normaal weefsel, ischemische penumbra en ischemische kern. *PloS ONE.* 2015;10:e0131929.
248. Xie L, Li W, Winters A, Yuan F, Jin K, Yang S. Methyleenblauw induceert macroautofagie via 5'-adenosinemonofosfaat-geactiveerd proteïne kinase om neuronen te beschermen tegen serumtekort. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2013;7:56.
249. Peter C, Hongwan D, Kupfer A, Lauterburg BH. Farmacokinetiek en orgaanverdeling van intraveneus en oraal methyleenblauw. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000;56:247-50.
250. Tucker D, Lu Y, Zhang Q. From mitochondrial function to neuroprotection - An emerging role for methylene blue. *Mol. Neurobiol.* 2018;55:5137-53.
251. Yang L, Youngblood H, Wu C, Zhang Q. Mitochondria als doelwit voor neuroprotectie: rol van methyleenblauw en fotobiomodulatie. *Translationele neurodegeneratie.* 2020;9:19.
252. Gonzalez-Lima F, Auchter A. Bescherming tegen neurodegeneratie met een lage dosis methyleenblauw en nabij-infrarood licht. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2015;9:179.
253. Rojas JC, Bruchey AK, Gonzalez-Lima F. Neurometabole mechanismen voor geheugenverbetering en neuroprotectie van methyleenblauw. *Prog. Neurobiol.* 2012;96:32-45.
254. Sabel BA, Flammer J, Merabet LB. Residuele gezichtsactivatie en de hersen-oog-vasculaire triade: Dysregulatie, plasticiteit en herstel bij slechthziendheid en blindheid - een overzicht. *Herstellende Neurologie en Neurowetenschappen.* 2018;36:767-91.
255. Siegert A, Diedrich L, Antal A. Nieuwe methoden, oude hersenen - Een systematisch overzicht van de effecten van tDCS op cognitie van ouderen. *Frontiers in de menselijke neurowetenschappen.* 2021;15:730134.
256. Teselink J, Bawa KK, Koo GK, Sankhe K, Liu CS, Oh P. Efficacy of non-invasive brain stimulation on global cognition and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Een meta-analyse en systematische review. *Ageing Research Reviews.* 2021;72:101499.
257. Sabel BA, Zhou W, Huber F, Schmidt F, Sabel K. Non-invasive brain microcurrent stimulation therapy of long-COVID-19 reduces vascular dysregulation and improves visial and cognitive impairment. *Herstellende Neurologie en Neurowetenschappen.* 2021;39:393-408.
258. Ahorsu DK, Adjaottor ES, Lam BY. Intervention effect of non-invasive brain stimulation on cognitive functions among people with traumatic brain injury: Een systematische review en meta-analyse. *Brain Sci.* 2021;11:840.

259. Finisguerra A, Borgatti R, Urgesi C. Non-invasive brain stimulation for the rehabilitation of children and adolescents with neurodevelopmental disorders: Een systematisch overzicht. *Frontiers in Psychology*. 2019;10:135.
260. Chen JJ, Zeng BS, Wu CN, Stubbs B, Carvalho AF, Su KP. Association of central noninvasive brain stimulation interventions with efficacy and safety in tinnitus management. Een meta-analyse. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2020;146:801-9.
261. Chen JJ, Zeng BY, Lui CC, Chen TY, Chen YW, Tseng PT. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccin-geassocieerd oorsuizen en behandeling met transcraniële magnetische stimulatie. *QJM*. 2022.
262. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A, Gasion V, Navarro-Gil M. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) voor de behandeling van vrouwen met fibromyalgie: A pilot randomized controlled trial. *J. Clin. Med*. 2020;9:3246.
263. Yong SJ. Langdurige COVID-19: Vermoedelijke pathofysiologie, risicofactoren en behandelingen. *medRxiv*. 2020.
264. Shu C, Feng S, Cui Q, Cheng S, Wang Y. Impact van Tai Chi op CRP, TNF-alfa en IL-6 bij ontstekingen: een systematische review en meta-analyse. *Ann. Palliat. Med*. 2021;10:7468-6478.
265. Zhang Z, Ren JG, Guo JL, An L, Li S, Zhang ZC. Effecten van Tai Chi en Qigong op revalidatie na COVID-19: een protocol voor systematische review en meta-analyse. *BMJ Open*. 2022;12:e059067.
266. Falkenberg RI, Eising C, Peters ML. Yoga en het functioneren van het immuunsysteem: een systematisch overzicht van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken. *J. Behav. Med*. 2018;41:467-82.
267. Mogil RJ, Kaste SC, Ferry RJ, Hudson MM, Howell CR. Effect of low-magnitude, high-frequency mechanical stimulation on BMD among young childhood cancer survivors. Een gerandomiseerde klinische studie. *JAMA Oncol*. 2016;2:908-15.
268. Misra HS, rajpurohit YS, Khairnar NP. Pyrroloquinoline-quinone and its versatile roles in biological processes. *J. Biosci*. 2012;37:312-25.
269. Akagawa M, Nakano M, Ikemoto K. Recent progress in studies on the health benefits of pyrroloquinoline quinone. *Biowetenschappen, biotechnologie en biochemie*. 2016;80:13-22.
270. Hamilton D, Jensen GS. Nutraceutical support of mitochondrial function associated with reduction of long-term fatigue and inflammation. *Alternatieve therapieën in gezondheid en geneeskunde*. 2021;27:8-18.
271. Nicolson GL, Settineri R, Ellithorpe R. Lipidevervangingstherapie met een glycolipidenformulering van NADH en CoQ10 vermindert vermoeidheid aanzienlijk bij hardnekkige chronische vermoeiende ziekten en chronische lymfeziektepatiënten. *Internationaal Tijdschrift voor Klinische Geneeskunde*. 2012;3:163-70.
272. Chohanadisai W, Bauerly KA, Tchapanian E, Wong A, Rucker RB. Pyrroloquinoline chinon stimuleert mitochondriale biogenese door cAMP response element-binding protein fosforylering en verhoogde PGC-1alpha expressie. *J. Biol. Chem*. 2010;285:142-52.
273. Nicolson GL, Settineri R. Lipidevervangingstherapie: een functionele voedingsbenadering met nieuwe formuleringen voor het verminderen van cellulaire oxidatieve schade, kankergerelateerde vermoeidheid en de nadelige effecten van kankertherapie. *Functionele voeding in gezondheid en ziekte*. 2011;1:135-60.
274. Nicolson GL, Rosenblatt S, de Mattos GF, Settineri R, Breeding PC, Ash ME. Clinical uses of membrane lipid replacement supplements in restoring membrane function and reducing fatigue in chronic disease and cancer. *Ontdekkingen*. 2016;4:e54.
275. Hansen KS, Mogensen TH, Agergaard J, Schiøttz-Christensen B, Østergaard L, Vibholm LK, Leth S. High-dose coenzyme Q10 therapy versus placebo in patients with post COVID-19 condition: a randomized, phase 2, crossover trial. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;24:100539.
276. Jamme M, Mazeraud A. Plasmaferese-efficiëntie bij coronavirusziekte 2019: meer gerelateerd aan wat je toevoegt en niet aan wat je wegneemt? *Crit. Care Med*. 2021.
277. Patidar GK, Land KJ, Vrielink H, Dann EJ, Spitalnik SL. Understanding the role of therapeutic plasma exchange in COVID-19: preliminary guidance and practices. *Vox Sanguinis*. 2021.

278. Hashemian SM, Shafigh N, Afzal G, Jamaati H, Tabarsi P, Marjani M. Plasmaferese vermindert cytokine- en immuuncelniveaus in COVID-19-patiënten met acuut respiratoir distress syndroom (ARDS). *Pulmonary*. 2021;27:486-92.
279. Balagholi S, Dabbaghi R, Eshghi P, Mousavi SA, Heshmati F, Mohammadi S. Potentieel van therapeutische plasmapheresis bij de behandeling van COVID-19-patiënten: immunopathogenese en coagulopathie. *Transfusie- en aferesewetenschap*. 2020;59:102993.
280. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit. Care*. 2020;24:128.
281. Morath C, Weigand MA, Zeier M, Speer C, Tiwari-Heckler S. Plasma-uitwisseling bij kritisch zieke COVID-19-patiënten. *Crit. Care*. 2020;24:481.
282. Fernandez J, Gratacos-Gines J, Olivas P, Costa M, Nieto S, Mateo D. Plasma-uitwisseling: An effective rescue therapy in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 infection. *Crit. Care Med*. 2020.
283. Gucyetmez B, Atalan HK, Sertdemir I, Cakir U, Telci L. Therapeutische plasmavervanging bij patiënten met COVID-19-pneumonie op de intensive care: een retrospectieve studie. *Crit. Care*. 2020;24:492.
284. Kiprof DD, Herskowitz A, Kim D, Lieb M, Liu C, Watanabe E. Case report. Therapeutische en immunomodulerende effecten van plasmaferese bij langdurige COVID. *F1000Research*. 2022;10:1189.
285. Geerts M, de Greef BT, Sopacua M, Faber CG. Intraveneuze immunoglobulinetherapie bij patiënten met pijnlijke idiopathische dunnevezelneuropathie. *Neurology*. 2022;96:e2534-e45.
286. Pitt B, Sutton NR, Wang Z, Holinstat M. Potential repurposing of the HDAC inhibitor valproic acid for patients with COVID-19. *Eur. J. Pharmacol*. 2021;898:173988.
287. Unal G, Turan B, Balcioglu YH. Immunofarmacologische behandeling van COVID-19: Potentiële therapeutische rol van valproïnezuur. *Medische Hypothesen*. 2020;14:109891.
288. Wu C, Li A, Leng Y, Kang J. Histone deacetylase inhibition by sodium valproate regulates polarization of macrophage subsets. *DNA en Celbiologie*. 2012;31:592-9.
289. Larsson P, Alwis I, Niego B, Glise L, Daglas M, Jackson SP. Valproic acid selectively increases vascular endothelial tissue -type plasminogen activator production and reduces thrombus formation in the mouse. *J. Thromb. Haemost*. 2016;14:2496-508.
290. Koriyama Y, Sugitani K, Ogai K, Kato S. Heat shock protein 70 inductie door valproïnezuur vertraagt fotoreceptorcel dood na N-methyl-N-nitrosurea bij muizen. *J. Neurochem*. 2014;130:707-19.
291. Fleisher AS, Truran D, Mai JT, Langbaum JB, Aisen PS, Cummings JL. Chronisch gebruik van divalproex-natrium en hersenatrofie bij de ziekte van Alzheimer. *Neurology*. 2011;77:1263-71.
292. Faggi L, Pignataro G, Parrella E, Porrini V, Cepparulo P, Cuomo O, et al. Synergetische associatie van valproaat en resveratrol vermindert hersenletsel bij ischemische beroerte. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19:172.
293. Chen Y, Lin PX, Hsieh GL, Peng CC, Peng RY. De proteomische en genomische teratogeniciteit van valproïnezuur kan worden voorkomen met resveratrol en alfatocoferol. *PloS ONE*. 2014;9:e116534.
294. Santos-terra J, Deckmann I, Carello-Collar G, Nunes GD, Riesgo R, Gottfried C. Resveratrol voorkomt cytoarchitectural en interneuronale veranderingen in het valproic acid model van autisme. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:4075.
295. Cohen M. Het vuur aan de schenen leggen bij COVID-19: warmte als therapeutische interventie. *F1000Research*. 2020;9:292.
296. Ramirez FE, Sanchez A, Pirskanen AT. Hydrothermotherapie bij de preventie en behandeling van milde tot matige gevallen van COVID-19. *Medische Hypothesen*. 2021;146:110363.
297. Hussain J, Cohen M. Clinical effects of regular dry sauna bathing: A systematic review. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018;2018:1857413.
298. Laukkanen JA, Laukkanen T, Kunustor SK. Cardiovasculaire en andere gezondheidsvoordelen van saunabaden: Een overzicht van het bewijs. *Mayo Clin. Proc*. 2018;93:1111-21.

299. Laukkanen T, Khan H, Zaccardi F, Laukkanen JA. Associatie tussen saunabaden en fatale cardiovasculaire en all-cause mortaliteit. *JAMA Intern. Med.* 2015;175:542-8.
300. Janssen CW, Lowry CA, Mehl MR, Allen JJ, Kelly KL. Whole-body hyperthermia for the treatment of major depressive disorder. A randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2016;73:789-95.
301. Laukkanen T, Kunutsor S, Kauhanen J, Laukkanen JA. Saunabaden is invers geassocieerd met dementie en de ziekte van Alzheimer bij Finse mannen van middelbare leeftijd. *Age & Ageing.* 2017;46:245-9.
302. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen T, Laukkanen JA. Joint associations of sauna bathing and cardiorespiratory fitness on cardiovascular and all-cause mortality risk: a long-term prospective cohort study. *Annals of Medicine.* 2018;50:139-46.
303. Scoon GS, Hopkins WG, Mayhew S, Cotter JD. Effect van saunabaden na de training op de duurprestaties van mannelijke hardlopers. *Journal of Science and Medicine in Sport.* 2007;10:259-62.
304. Brown JT, Saigal A, Karia N, Patel RK, Razvi Y, Steeden JA. Voortdurende inspanningsintolerantie na COVID-19: A magnetic resonance-Augmented Cardiopulmonary exercise Test Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11:e024207.
305. Kihara T, Biro S, Imamura M, Yoshifuku S, Takasaki K, Ideda Y. Herhaalde saunabehandeling verbetert de vasculaire endotheel- en hartfunctie bij patiënten met chronisch hartfalen. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39:754-9.
306. Kallstrom M, Soveri I, Oldgren J, Laukkanen J, Ichiki T, tEl c. Effecten van saunabaden op hartfalen: Een systematische review en meta-analyse. *Clinical Cardiology.* 2018;41:1491-501.
307. Amano K, Yanagihori R, tEl c. Waon therapy is effective as the treatment of myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *J. Jpn. Soc. Balneol. Climatol. Phys. Med.* 2015;78:285-302.
308. Soejima Y, Munemoto T, Masuda A, Uwatoko Y, Miyata M, tEl c. Effecten van Waon-therapie op het chronisch vermoeidheidssyndroom: Een pilotstudie. *Intern. Med.* 2015;54:333-8.
309. Shevchuk N. Aangepaste koude douche als mogelijke behandeling voor depressie. *Medische Hypothesen.* 2008;70:995-1001.
310. Mooventhana A, Nivethitha L. Scientific evidence-based effects of hydrotherapy on various systems of the body. *Noord-Amerikaans Tijdschrift voor Medische Wetenschappen.* 2014;6:199-209.
311. Patterson B, Yogendra R, Guevara-Coto J, Osgood E, Bream J, Parikh P. Targeting the monocytic-endothelial-platelet axis with maraviroc and pravastatin as a therapeutic option to treat long COVID/Post-acute sequelae of COVID (PASC). *Onderzoeksplein.* 2022.
312. Houghton CA, Fassett RG, Coombes JS. Sulforaan: translationeel onderzoek van laboratorium tot kliniek. *Nutrition Reviews.* 2013;71:709-26.
313. Kim JK, Park SU. De huidige potentiële voordelen van sulforaan voor de gezondheid. *EXCLI Journal.* 2016;15:571-7.
314. Mokhtari RB, Baluch N, Homayouni TS, Kumar S, Yeger H. The role of sulforaphane in cancer chemoprevention and health benefits: a mini-review. *J. Cell Commun. Signal.* 2018;12:91-101.
315. Clarke JD, Hsu A, Riedl K, Bella D, Stevens JF, Ho E. Bioavailability and inter-conversion of sulforaphane and erucin in human subjects consuming broccoli sprouts or broccoli supplement in a cross-over study design. *Pharmacol. Res.* 2011;64:456-63.
316. Khandouzi N, Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Hosseini P, Taheri MM. The effects of Ginger on fasting blood sugar, hemoglobin A1C, Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1 and malondialdehyde in type 2 diabetic patients. *Iraans Tijdschrift voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2015;14:131-40.
317. Gonzalez-Castejon M, Visioli F, Rodrigues-Casado A. Diverse biologische activiteiten van paardenbloem. *Nutrition Reviews.* 2012;70:534-47.
318. Olas B. New perspectives on the effect of dandelion, its food products and other preparations on the cardiovascular system and its diseases. *Nutrients.* 2022;14:1350.

319. Tran HT, Gigl M, Le NP, Dawid C, Lamy E. In vitro effect van waterig extract van *Taraxacum officinale* bladeren op de interactie tussen ACE2-celoppervlakreceptor en SARS-CoV-2 spikeiwit D614 en vier mutanten. *Pharmaceuticals*. 2021;14:1055.
320. "Taraxaci folium" en "taraxaci radix". Monografie over het medicinaal gebruik van plantaardige geneesmiddelen. End.ed. ed. Stuttgart, Duitsland: Thieme; 2003:499-504.
321. Servy EJ, Jacquesson-Fournols L, Cohen M, Menezo YJ. MTHFR isovormen dragers. 5-MTHF (5-methyltetrahydrofolaat) versus foliumzuur: een sleutel tot zwangerschapsuitkomst: een case-serie. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2018;35:1431-5.
322. Kinnunen S, Hyyppä S, Oksala N, Laaksonen DE, Hannila ML, Sen CK. Suppletie met alfa-liponzuur verhoogt de productie van heat shock proteïne en verlaagt de melkzuurconcentratie na inspanning bij geofende standardbred dravers. *Onderzoek in diergeneeskunde*. 2009;87:462-7.
323. Elbadawy AM, Elmoniem RO, Elsayed AM. Alphaliponzuur en diabetes mellitus: mogelijke effecten op perifere neuropathie en verschillende metabole parameters. *Alexandria Journal of Medicine*. 2021;57:113-20.
324. Sanna A, Firinu D, Zavattari P, Valera P. Zinkstatus en auto-immuniteit: Een systematische review en meta-analyse. *Nutrients*. 2018;10:68.
325. Anju M, Maiya AG, Hande M. Low level laser therapy for patients with painful diabetic peripheral neuropathy - A systematic review. *Diabetes & metabool syndroom: Clinical Research & Reviews*. 2019;13:2667-70.
326. Leonard DR, Farooqi MH, Myers S. Herstel van gevoel, verminderde pijn en verbeterd evenwicht bij proefpersonen met diabetesse perifere neuropathie. Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met monochromatisch nabij-infrarood. *Diabetes Care*. 2004;27:168-72.
327. Hong J, Barnes MJ, Kessler NJ. Casestudie: Gebruik van vibratietherapie bij de behandeling van diabetesse perifere kleine vezel neuropathie. *Internationaal Tijdschrift voor Diabetes Mellitus*. 2015;3:72-5.
328. Kessler NJ, Hong J. Whole body vibration therapy voor pijnlijke diabetesse perifere neuropathie: Een pilotstudie. *Tijdschrift voor Lichaamswerk & Bewegingstherapieën*. 2013;17:518-22.
329. Diep PT, Buemann B, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin, a possible treatment for COVID-19? everything to gain, nothing to lose. *Klinische neuropsychiatrie*. 2020;17:192-5.
330. Leuner B, Caponiti JM, Gould E. Oxytocin stimulates adult neurogenesis even under conditions of stress and elevated glucocorticoids. *Hippocampus*. 2012;22:861-8.
331. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani J, Young WS. Oxytocine: de grote facilitator van het leven. *Prog. Neurobiol*. 2009;88:127-51.
332. MacDonald K, McDonald TM. De peptide die bindt: Een systematisch overzicht van oxytocine en zijn prosociale effecten bij mensen. *Harv. Rev. Psychiatry*. 2010;18:1-21.
333. Matsushita H, Latt HM, Koga Y, Nishiki T, Matsui H. Oxytocine en stress: Neurale mechanismen, stressgerelateerde aandoeningen en therapeutische benaderingen. *Neuroscience*. 2019;417:1-10.
334. Tzabazis A, Kori S, Mechanic J, Miller J, Pascual C, Carson D. Oxytocine en migrainehoofdpijn. *Hoofdpijn*. 2017;57:64-75.
335. Krause DN, Warfvinge K, Haanes KA, Edvinsson L. Hormonal influences in migraine - interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. *Nature Reviews Neurology*. 2021;17:621-33.
336. Horn S, Bathgate R, Lioutas C, Bracken K, Ivell R. Bovine endometrial epithelial cells as a model system to study oxytocin receptor regulation. *Human Reproduction Update*. 1998;4:605-14.
337. Freitag K, Sterczyk N, Wendlinger S, Schulz J, Ralser M, Fleck L, et al. Spermidine vermindert neuro-inflammatie en oplosbaar amyloïde bèta in een muismodel voor de ziekte van Alzheimer. *Tijdschrift voor neuro-inflammatie*. 2022;19:172.
338. Schroeder S, Hofer S, Zimmermann A, Pechlaner R, Pendl T, Bergmann M, Ristic S. Dietary spermidine improves cognitive function. *Cell Reports*. 2021;35:108985.

339. Blaylock RL. Vaccins, depressie en neurodegeneratie na de leeftijd van 50 jaar: nog een reden om de aanbevolen vaccins te vermijden. *Medical Veritas*. 2008;5:1742-7.
340. Pappa S, Barmapaessou Z, Sakka E, Sakkas N, Pappas A. Depressie, slapeloosheid en posttraumatische stressstoornis bij COVID-19 overlevenden: Rol van geslacht en impact op levenskwaliteit. *J. Pers. Med.* 2022;12:486.
341. Porter C, Favara M, Scott D, Craske MG, Stein A. Impact of the COVID-19 pandemic on anxiety and depression symptoms of young people in the Global South: evidence from a four-country cohort study. *medRxiv*. 2021.
342. Lau T, Horschitz S, Berger S, Bartsch D, Schloss P. Antidepressivum-geïnduceerde internalisatie van de serotoninetransporter in serotonerge neuronen. *FASEB J.* 2008;22:1702-14.
343. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitors antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. 4. 2013(45).
344. Hengartner MP, Ploderi M. Newer-generation antidepressants and suicide risk in randomized controlled trials: Een heranalyse van de FDA-database. *Psychother. Psychosom.* 2019;88:247-8.
345. Hengartner MP, Amendola S, Kaminski JA. Suicide risk with selective serotonin reuptake inhibitors and other new-generation antidepressants in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Epidemiol. Community Health.* 2021;75:523-30.
346. Breggin PR. Fluvoxamine as a cause of stimulation, mania and aggression with a critical analysis of the FDA-approved label. *International Journal of Risk & Safety Medicine.* 2001;14:71-86.
347. Antidepressiva en geweld: de cijfers, RxISK. 17 augustus 2015. <https://rxisk.org/antidepressiva-en-geweld-de-aantallen/>; RxISK; 2022.
348. Levenson CW. Zink: het nieuwe antidepressivum? *Nutrition Reviews.* 2006;64:39-42.
349. Nowak G, Szewczyk B, Pilc A. Zink en depressie. Een update. *Pharmacological Reports.* 2005;57:713-8.
350. Cereda G, Ciappolino V, Boscutti A, Cantu F, Enrico P, Oldani L. Zink als neuroprotectieve voedingsstof voor COVID-19-gerelateerde neuropsychiatrische manifestaties: Een literatuuroverzicht. *Adv. Nutr.* 2022;13:66-79.
351. Ahmed A, Ghit A, Houjak A, Elkazzaz M. Rol van zink en zinkionoforen in de gezondheid van de hersenen en depressie, vooral tijdens de COVID-19 pandemie. In: Palmero S, Olivier B, eds. *COVID-19 Pandemie, geestelijke gezondheid en neurowetenschappen - Nieuwe scenario's voor begrip en behandeling*; IntechOpen; 2022.
352. Ranjbar E, Kasaei MS, Mohammad-Shirazi M, Shams J, Mostafavi SA. Effecten van zinksuppletie bij patiënten met een ernstige depressie: Een gerandomiseerde klinische studie. *Iraans J. Psychiatry.* 2013;8:73-9.
353. Liu S, Sheng J, Li B, Zhang X. Recente vooruitgang in niet-invasieve hersenstimulatie voor depressieve stoornis. *Frontiers in Human Neuroscience.* 2017;11:526.
354. Brononi AR, Sampaio-Junior B, Moffa AH, Aparicio L, Gordon P, Klein I, Rios RM. Niet-invasieve hersenstimulatie bij psychiatrische stoornissen: een inleiding. *Braziliaans Tijdschrift voor Psychiatrie.* 2019;4:70-81.
355. Dunlop K, Hanlon CA, Downar J. Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. *Annalen van de New York Academy of Sciences.* 2017;1394:31-54.
356. Mutz J, Edgumbe DR, Brunoni AR, Fu CH. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2018;92:291-303.
357. McClure D, Greenman SC, Koppulu SS, Varvara M, Yaseen ZS, Galynker II. A pilot study of safety and efficacy of cranial electrotherapy stimulation in treatment of bipolar II depression. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2015;203:827-35.
358. Alda M, Mckinnon M, Blagdon R, Garnham J, MacLellan S, Hajek T. Methylene blue treatment for residual symptoms of bipolar disorder: randomised crossover study. *British Journal of Psychiatry.* 2017;210:54-60.

359. Naylor GJ, Smith AH, Connelly P. A controlled trial of Methylene Blue in severe depressive illness. *Biological Psychiatry*. 1987;22:657-9.
360. Askalsky P, Losifescu DV. Transcraniële fotobiomodulatie voor de behandeling van depressie: Current perspectives. *Neuropsychiatrische ziekte en behandeling*. 2019;15:3255-72.
361. Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Ochtendzon vermindert opnameduur bij bipolaire depressie. *J. Affective Disorders*. 2001;62:221-3.
362. Schiffer F, Johnston AL, Ravichandran C, Polcari A, Teicher MH, Webb RH. Psychological benefits 2 and 4 weeks after a single treatment with near infrared light to the forehead: a pilot study of 10 patients with major depression and anxiety. *Gedrags- en hersenfunctie*. 2009;5:46.
363. Safhi MM, Qumayri HM, Masmali AU, Siddiqui R, Alam MF. Thymochinon en fluoxetine verlichten depressie via het verminderen van oxidatieve schade en ontstekingsmarkers in type-2-diabetische ratten. *Archives of Physiology & Biochemistry*. 2019;125(2):150-5.
364. Forster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurowetenschappen*. 2013;38:305-12.
365. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Angst, depressie en het microbiom: Een rol voor darmpeptiden. *Neurotherapeutica*. 2018;15:36-59.
366. Sharon G. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*. 2019;177(6):1600-18.
367. Benton D, Williams C, Brown A. Impact van het consumeren van een probiotische melkdrank op stemming en cognitie. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007;61:355-61.
368. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, Logan AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathogens*. 2009;1:6.
369. Din AU, Mazhar M, Waseem M, Ahmad w, Bibi A. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotic role. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;133:110947.
370. Hazan S, Stollman N, Bozkurt H, Dave S, Daniels J, Borody TJ. Verloren microben van COVID-19: Bifidobacterium, Faecalibacterium depletion and loss of microbiome diversity associated with SARS-CoV- 2 infection severity. *BMJ Open Gastroenterologie*. 2022;9:e000871.
371. Zhang Y, Zhao Y, Yang W, Song G, Zhong P, Ren Y. Structural complexity of Konjac glucomannan and its derivatives governs the diversity and outputs of gut microbiota. *Koolhydraatpolymeren*. 2022;292:119639.
372. Mostafa-Hedeab G, Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AA, Jeandet P, Saaad HM, El-Saber Batiha G. A raising dawn of pentoxifylline in the management of inflammatory disorders in Covid-19. *Inflammopharmacology*. 2022.
373. Ng WK, Rosenblatt Y, Brock GB, O'Gorman DB, Gan BS. Fosfodiësteraseremmers bij vasculaire ischemie: A case report and review of their use in ischemic conditions. *Can. J. Plast. Surg.* 2010;18:e5-e9.
374. Yang YK. Behandeling met co-enzym Q10 van cardiovasculaire aandoeningen bij veroudering, waaronder hartfalen, hypertensie en endotheeldisfunctie. *Clinica Chimica Acta*. 2015;450:83-9.
375. Yuan S, Schmidt HM, Wood KC, Straub AC. Co-enzymQ in cellulaire redoxregulatie en klinisch hartfalen. *Vrije Radicale Biologie en Geneeskunde*. 2021;167:321-34.
376. Yin YJ, Zeng SL, Li YW, Wu Z, Huang DJ. Het effect van co-enzym Q10 plus trimetazidine op de behandeling van acute virale myocarditis. *Am. J. Transl. Res.* 2021;13:13854-61.
377. Gutierrez-Mariscal FM, de al Cruz-Ares S, Torres-Pena JD, Alcala-Diaz JF. Co-enzym Q10 en hart- en vaatziekten. *Antioxidanten*. 2021;10:906.
378. Sakamoto A, Saotome M, Iguchi K, Maekawa Y. Uit de zee afkomstige omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren en hartfalen: Current understnading for basic to clinical relevance. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:4025.

379. Toko H, Morita H, Katakura M, Hashimoto M, Ko T, Bujo S, et al. Omega-3 vetzuur voorkomt de ontwikkeling van hartfalen door de vetzuursamenstelling in het hart te veranderen. *Scientific Reports*. 2020;10:15553.
380. Liu J, Meng Q, Zheng L, Yu P, HU H, Zhuang R, et al. Effect van omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren op de remodelering van de linkerventrikel bij chronisch hartfalen: een systematische review en meta-analyse. *Br. J. Nutr.* 2022.
381. Usami O, Saitoh H, Ashino Y, Hattori T. Acyclovir vermindert de duur van koorts bij patiënten met infectieuze mononucleose-achtige ziekte. *Tohoku J. Experi. Med.* 2013;229:137-42.
382. Verma D, Thompson J, Swaminathan S. Spironolacton blokkeert de productie van Epstein-Barr virus door de SM-eiwitfunctie van EBV te remmen. *PNAS*. 2016;113:3609-14.
383. Griffith RS, Wlash DE, Myrmel KH, Thompson RW. Succes van L-Lysine therapie bij vaak terugkerende Herpes simplex infectie. Behandeling en profylaxe. *Dermatologica*. 1987;175:183-90.
384. Griffith RS, Norins AL, Kagan C. Een multicenter-onderzoek naar lysinetherapie bij herpes simplex-infectie. *Dermatologica*. 1978;156:257-67.
385. Andreu S, Ripa I, Bello-Morales R, Lopez-Guerrero JA. Valproic acid and its amidic derivatives as new antivirals against Alphaherpesviruses. *Virussen*. 2020;12:1356.
386. Gorres KL, Daigle D, Mohanram S, Mcinerney GE, Lyons DE. Valpromide remt Itic cycle reactivation of Epstein-Barr Virus. *mBio*. 2016;7:e00113-e6.
387. Ornaghi S, Davis JN, Gorres KL, Miller G, Paidas MJ. Stemningsstabilisatoren remmen cytomegalovirusinfectie. *Virology*. 2016;499:121-35.
388. Berg K, Bolt G, Andersen H, Owen TC. Zink vertienvoudigt de antivirale werking van humaan IFN-alfa. *J. Interferon Cytokine Res.* 2001;21:471-4.
389. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA. Zink en luchtweginfecties: Perspectieven voor COVID-19. *Int. J. Mol. Med.* 2020;46:17-26.
390. Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM, Ortiz M, O'Sullivan CK. Zinc ionophore activity of Quercetin and Epigallocatechin-gallate: From Hepa 1-6 cells to a liposome model. *J. Agric. Food Chem.* 2014;62:8085-93.
391. Langguth B. Behandeling van tinnitus. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;23:361-8.
392. Langguth B. Farmacologische benaderingen voor de behandeling van tinnitus. *Drug Discovery Today*. 2010;15:300-5.
393. Langguth B, Elgoyhen AB, Cederroth CR. Therapeutische benaderingen voor de behandeling van tinnitus. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2019;59:291-313.
394. MartinezDevesda P, Waddell A, Perera R, Theodoulou M. Cognitieve gedragstherapie voor tinnitus (Review). *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2007(CD005233).
395. Sullivan M, Katon W, Russo J, Dobie R, Sakai C. A randomized trial of nortriptyline for severe chronic tinnitus effects on depression, disability, and tinnitus symptoms. *Archives of Internal Medicine*. 1993;153:2251-9.
396. Bayar N, Boke B, Turan E, Belgin E. Effectiviteit van amitriptyline bij de behandeling van subjectieve tinnitus. *Tijdschrift voor Otolaryngologie*. 2001;30:300-3.
397. Zoger S, Svedlund J, Holgers KM. The effects of sertraline on severe tinnitus suffering - A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacology*. 2006;26:32-9.
398. Bahmad FM, Venosa AR, Oliveira CA. Benzodiazepinen en GABA-ergica bij de behandeling van ernstige invaliderende tinnitus van voornamelijk cochleaire oorsprong. *12. 2006(140):144.*
399. Hosseinzadeh A, Kamrava SK, Moore BC, Reiter RJ, Ghaznavi HK. Moleculaire aspecten van melatoninebehandeling bij tinnitus: Een overzicht. *Current Drug Targets*. 2019;20:1112-28.
400. Azevedo AA, Figueirido rR, Elgoyhen AB, Langguth B, Schlee W. Behandeling van tinnitus met oxytocine: Een pilotstudie. *Front. Neurol.* 2017;8:494.

401. Han AY, Mukdad L, Long JL, Lopez IA. Anosmie bij COVID-19: Mechanismen en betekenis. *Chemische zintuigen*. 2020;45:423-8.
402. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Schopf V, Martens J, Duffy VB. Anosmie - Een klinisch overzicht. *Chemische zintuigen*. 2017;42:513-23.
403. Lee MR, Wehring HJ, McMahon RP, Cascella N, Liu F, Bellack A, Strauss GP. Effects of adjunctive intranasal oxytocin on olfactory identification and clinical symptoms in schizophrenia: Resultaten van een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde pilotstudie. *Schizophr. Ews.* 2013;145:110-5.
404. Sorokowaka A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effecten van olfactorische training: een meta-analyse. *Rhinology*. 2017;55:17-26.
405. Rashid RA, Zgair A, Al-Ani R. Effect van nasaal corticosteroïd bij de behandeling van anosmie door COVID-19. Een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie: Een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie. *American Journal of Otolaryngology - Hoofd-Hals Geneeskunde en Chirurgie*. 2021;42:103033.
406. Nguyen B, Tosti A. Alopecia in COVID-19: Systematische review en meta-analyse. *JAAD International*. 2022;7:67-77.
407. Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G. Alopecia areata: Overzicht van epidemiologie, klinische kenmerken, pathogenese en nieuwe behandelingsmogelijkheden. *Internationaal Tijdschrift voor Trichologie*. 2018;10:51-60.
408. Wikramanayake TC, Villasante AC, Mauro LM, Perez CI, Jimenez JJ. Prevention and treatment of alopecia areata with quercetin in the C3H/HeJ mouse model. *Cell Stress and Chaperones*. 2012;17:267-74.
409. Hamblin MR. Fotobiomodulatie voor de behandeling van alopecia: werkingsmechanismen, patiëntenselectie en vooruitzichten. *Klinische, cosmetische en onderzoeksdermatologie*. 2019;12:669-78.
410. Torres AE, Lim HW. Fotobiomodulatie voor de behandeling van haaruitval. *Photodermatol. Fotoimmunol. Photomed*. 2021;37:91-8.
411. Nichols AJ, Hughs OB, Canazza A, Zaiac M. An open-label evaluator blinded study of the efficacy and safety of a new nutritional supplement in androgenic alopecia: Een pilotstudie. *Tijdschrift voor Klinische en Esthetische Dermatologie*. 2017;10:52.
412. Karatas F, Sahin S, sever AR, Altundag K. Management of hair loss associated with endocrine therapy in patients with breast cancer: an overview. *SpringerPlus*. 2016;5:585.
413. Harvey CJ. Gecombineerde voeding en suppletietherapie verhelpt alopecia areata bij een pediatrische patiënt: Een casestudie. *Cureus*. 2020;12:e11371.
414. Stoeher JR, Choi JN, Colavincenzo M, Vanderweil S. Off-label gebruik van topische minoxidil bij alopecia: Een overzicht. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2019;20:237-50.
415. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, Bamimore MA. Finasteride tegen haaruitval: een overzicht. *Tijdschrift voor dermatologische behandeling*. 2021.
416. Jo SJ, Shin H, Park YW, PPaik SH, Park WS, Shin HJ. Topical valproic acid increases the hair count in male patients with androgenic alopecia: Een gerandomiseerde, vergelijkende, klinische haalbaarheidsstudie met fototrichogramanalyse. *Tijdschrift voor dermatologie*. 2014;41:285-91.
417. Lee SH, Yoon J, Shin SH, Zahoor M, Kim HJ, Park PJ, Min DS. Valproic acid induces hair regeneration in murine model and activates alkaline phosphatase activity in human dermal papilla cells. *PLoS ONE*. 2012;7:e34152.