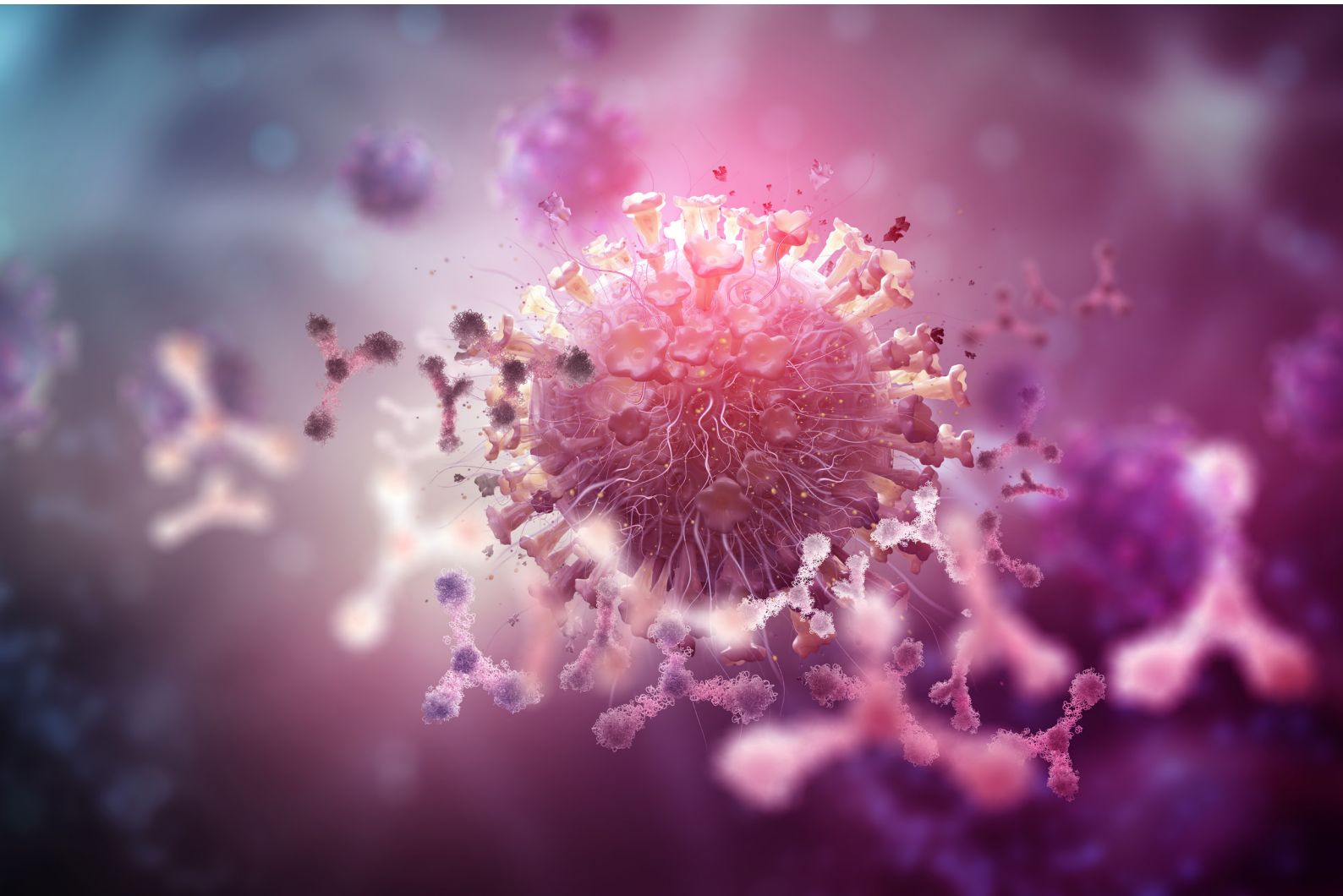


# SARS-CoV-2 / COVID-19 Deel 2

Preventie met integratieve therapie

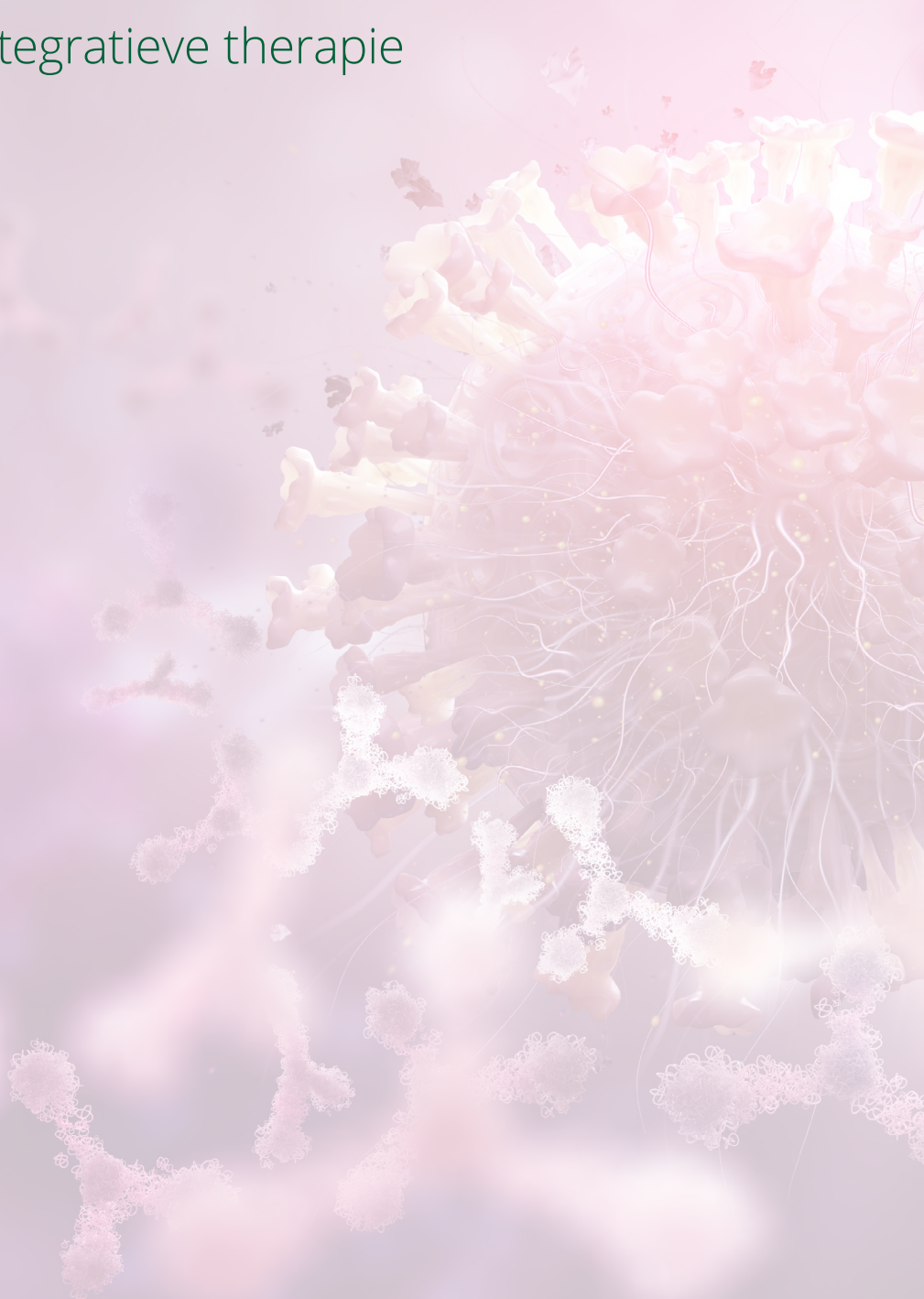



*Prof. Dr. med. Burkhard Schütz en Michelle Passarge, M.Sc.*

# SARS-CoV-2 / COVID-19 Deel 2

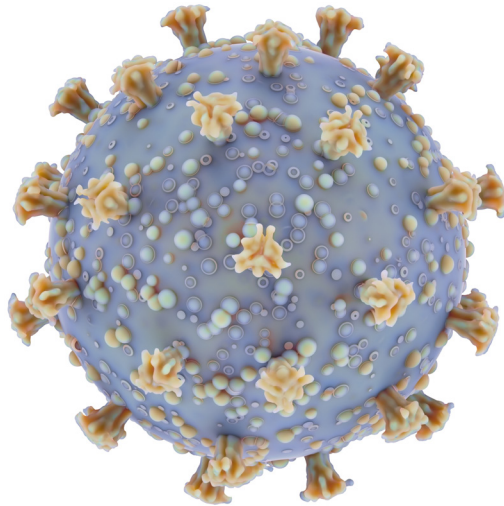
---

Preventie met integratieve therapie





Voor de bestrijding van het coronavirus (CoV) zijn er vooralsnog geen effectieve medicijnen of vaccins voorhanden. Vandaar dat naast het mijden van infectierisico door hygiënische maatregelen, contactbeperking en speciaal gerichte onderzoeken naar COVID-19 (SARS-CoV-2-PCR en antilichaamonderzoek) ook voor **preventie** een rol is weggelegd. Bij de preventie van COVID-19 neemt onze **integratieve geneeskunde** een niet te onderschatten plaats in. Haar belang wordt hieronder beschreven, onderbouwd door talrijke en voor een deel zeer **actuele publicaties**.



Het coronavirus zal ons maandenlang bezighouden. Ook wanneer de dodelijkheid volgens de actuele Heinsberg-Studie [1] of een nieuwe publicatie in het New England Journal of Medicine [2] duidelijk veel lager is dan tot nu toe werd aangenomen, blijft een probleem onveranderd aanwezig: we dienen ouderen en risicogroepen te beschermen en wel gedurende maanden, en misschien zelfs jaren.

Aangezien er tot dusver geen effectieve medicijnen of vaccins zijn, is preventie, naast maatregelen ter voorkoming van infectie door hygiëne en gerichte tests (SARS-CoV-2 PCR en antilichaam tests) van bijzonder belang. Onze integratieve geneeskunde heeft hier veel te bieden. Het is in staat het immuunsysteem van mensen te versterken en antivirale afweermechanismen te stimuleren.

We hebben hiervoor al concrete benaderingen voorgesteld in onze nieuwe biovis brochure **SARS-CoV-2 / COVID 19**. In openbare discussies worden onze benaderingen herhaaldelijk afgedaan als ineffectief en niet nuttig. Precies daarom willen we u kennis laten maken met de belangrijkste stoffen en hun effectiviteit aantonen met tal van soms zeer recente onderzoeken. U zult aangemoedigd worden, dat “integratieve geneeskunde” effectief is en in staat is om te doen wat op dit moment nodig is: preventief beschermen tegen een virale infectie en/of ons immuunsysteem versterken. Integratieve geneeskunde is **wetenschappelijk onderbouwd** en dat willen we met deze kleine serie onderstrepen.

Nog één opmerking hierover: **meten – behandelen – meten!**

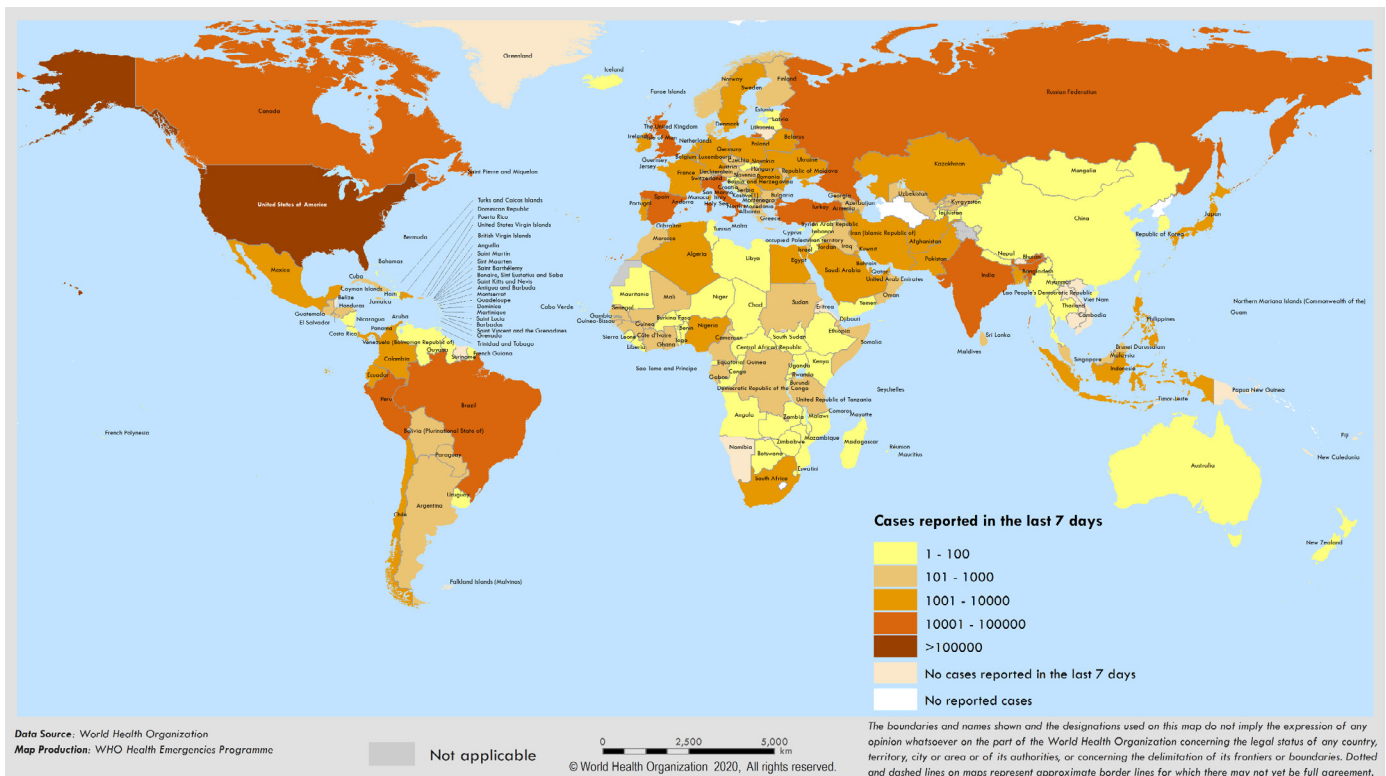
Dat was en is ons principe.

Een therapie met de hierna beschreven stoffen moet altijd gericht zijn. Willekeurige, ongecontroleerde toediening van melatonine, vitamines of micronutriënten doet vaak ook meer kwaad dan dat het helpt. Je moet weten wat je doet. “Te veel” is vaak net zo slecht als “te weinig”.

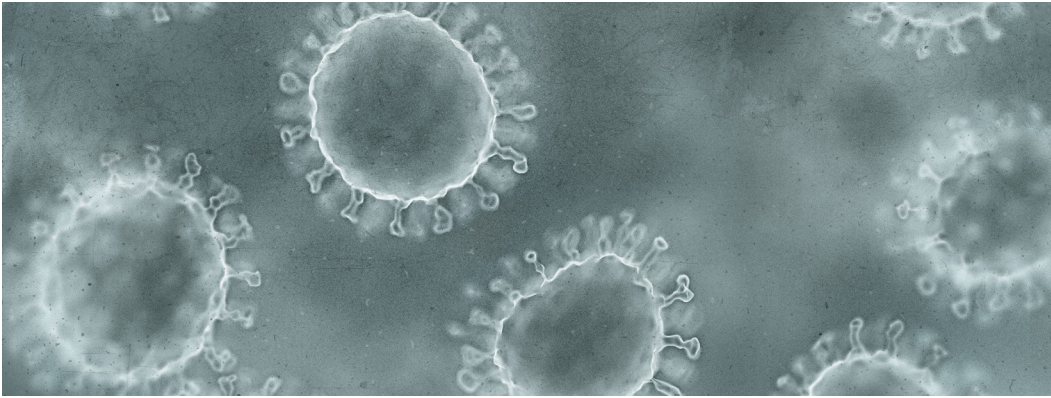
# Inleiding

Het coronavirus (CoV) is een ziekteverwekker die voornamelijk de menselijke luchtwegen aanvalt. De uitbarstingen van SARS (severe acute respiratory syndrome) in 2002/2003 en MERS (Middle East respiratory syndrome) in 2012 hebben aangetoond wat er kan gebeuren als coronavirussen mensen infecteren [3]. In december 2019 werd in China een nieuw, griepachtig coronavirus (SARS-CoV-2) ontdekt, dat verwant is aan de coronavirussen MERS en SARS [4]. Vanuit de Chinese provincie Hubei ontwikkelde COVID-19 zich in januari 2020 tot een epidemie in China en verspreidde zich uiteindelijk wereldwijd. Op 27 januari 2020 werd het eerste geval van infectie in Europa (Beieren) gemeld en op 30 januari 2020 kondigde de WHO de internationale noodtoestand af [5]. Op 9 februari 2020 overschreed het aantal geregistreerde sterfgevallen als gevolg van COVID-19 met meer dan 8.000 het totale aantal sterfgevallen in de SARS-pandemie van 2003/2003. Begin maart meldde de WHO voor het eerst meer dan 100.000 geïnfecteerde mensen wereldwijd waarop de WHO de COVID-19 epidemie officieel tot een pandemie verklaarde [6].

Het aantal bevestigde COVID-19 gevallen wereldwijd dat tussen 25 april en 3 mei 2020 is gemeld door de verschillende landen, te zien in afb.1.



**Afb. 1** Landen, regio's of gebieden met bevestigde gevallen van COVID-19 van 25 april tot 3 mei 2020 [14]



## Klinische symptomen en pathogenese van COVID-19

Het SARS-CoV-2 genoom bestaat uit een enkelstrengs (+)ssRNA. Sequencing analyses hebben aangetoond dat het meer dan 82% homologie heeft met het SARS coronavirus en meer dan 50% identiek is aan het MERS virus. Net als SARS-CoV en MERS-CoV behoort SARS-CoV-2 ook tot het cluster van  $\beta$ -coronavirussen. [7]

Patiënten geïnfecteerd met SARS-CoV-2 vertoonden lymfocytdeficiëntie, abnormale waarden van de luchtwegen en verhoogde niveaus van proinflammatoire cytokines in plasma [8]. De met SARS coronavirussen geassocieerde virulentie en pathogeniciteit ontwikkelen zich als gevolg van de virale activering van het cytoplasmatische NLRP3 inflammasoom. Met behulp van geactiveerde macrofagen en Th1 immuuncellen geeft dit inflammasoom steeds meer proinflammatoire cytokines vrij, wat tot een overmatige ontstekingsreactie leidt [9]. Deze verhoogde afgifte van cytokines (cytokinestorm), die voornamelijk in het longweefsel plaatsvindt, leidt tot ernstige ontstekingsziekten, infecties van de onderste luchtwegen, longontsteking en ernstige kortademigheid [10].

Het tot nu toe gerapporteerde sterftecijfer van COVID-19 patiënten ligt tussen 1,4% en 3,4% [11, 12]. Als je ervan uitgaat dat het aantal asymptomatische of minimaal symptomatische gevallen meerdere malen hoger is dan het aantal gerapporteerde gevallen, kan het sterftecijfer aanzienlijk lager zijn dan 1% [2]. Dit suggereert dat de totale klinische resultaten van COVID-19 uiteindelijk lijken op die van een ernstige seizoensgriep (met een sterftecijfer van ongeveer 0,1%) of een pandemische griep (zoals in 1957 en 1968) in plaats van een ziekte zoals SARS of MERS waar de sterftecijfers varieerden van respectievelijk 9 tot 10 en 36% [13]. De voorlopige resultaten van de Heinsberg-studie komen tot een vergelijkbare conclusie, die een letaliteitspercentage bij COVID-19 van 0,37% laat zien en een mortaliteit van 0,06% op de totale bevolking [1].

De uitbraak van COVID-19 heeft de openbare gezondheid, het onderzoek en de medische wereld voor cruciale uitdagingen gesteld. Aangezien er tot nu toe noch werkzame medicatie, noch vaccins zijn, speelt preventie naast de maatregelen om besmetting te voorkomen zoals hygiëne, het houden van fysieke afstand en specifieke testen (SARS-CoV-2-PCR en antilichaam-test) een zeer belangrijke rol. En juist hier kan de integratieve geneeskunst iets betekenen. Ze is in staat om het menselijk immuunsysteem te versterken en anti-virale afweermechanismes te stimuleren.

Gebaseerd op bestaande studies, bekende virulentiemechanismes van COVID-19 en alle verzamelde data over Corona virussen in het algemeen, lijken de volgende middelen uit de integrale-geneeskunde zinvol om een Covid infectie te voorkomen.

*Literatuurlijst voor de inleiding - pagina 26*



# Integratieve medische benaderingen voor preventie van COVID-19

---

## • Vitamine C

Vitamine C (ascorbinezuur) is een wateroplosbare vitamine, die niet door mensen zelf wordt aangemaakt en daarom in voldoende mate uit de voeding gehaald moet worden. Vanwege zijn reducerende werking speelt vitamine C een rol als antioxidant of als cofactor bij enzymatische reacties [1]. Als antioxidant neutraliseert het vrije radicalen zoals reactieve zuurstofspecies (ROS) of reactieve stikstofspecies (RNS) en beschermt op deze wijze proteïne, vetten en nucleïnezuuren tegen oxidatieve schade [2].

Daarnaast speelt vitamine C een belangrijke rol bij de immunofunctie, die door een tekort vermindert en door suppletie weer hersteld kan worden. Van de ene kant kan vitamine C door beïnvloeding van betrokken genen de rijping van de T-cellen stimuleren [3]. Van de andere kant schijnen hoge vitamine C spiegels neutrofielen te beschermen tegen ROS, die wordt vrijgemaakt bij de afdoening van ziekteverwekkers (bacteriën, virussen). Verder wordt er ook gemeld dat vitamine C de motiliteit van neutrofielen en leukocyten sterk verbetert [4, 5].

### **Het geven van vitamine C bij luchtweginfecties: welke effecten zijn in studies aangetoond?**

Klinische placebo-gecontroleerde studies toonden aan dat het geven van vitamine C de duur en intensiteit van verkoudheidsverschijnselen vermindert, wat een aanwijzing is dat virale luchtweginfecties bij mensen positief beïnvloed kunnen worden door een hoge vitamine C spiegel [6]. Daarnaast werd een significant lagere incidentie van longontsteking gevonden bij groepen die vitamine C suppleerden, wat suggereert dat vitamine C de vatbaarheid voor infecties van de onderste luchtwegen kan reduceren [7].



Ernstig zieke patiënten die geen vitamine C nemen laten bijzonder lage plasmaspiegels van vitamine C zien. Dit wijst erop dat het lichaam een grotere behoefte aan vitamine C heeft tijdens ziekte. De vitamine C stofwisseling verandert al naar gelang de ernst van de ziekte. Hoe zieker een patiënt is, hoe groter de opname en behoefte aan vitamine C [8]. Bijvoorbeeld, Hemilä et al. melden dat hoge dosis vitamine C infusies de verblijftijd van patiënten op de intensive care met 7,8% verkorten, vergezeld van een aanzienlijke vermindering van het sterftecijfer [9].

Deze bevindingen suggereren dat zelfs matige vitamine C suppletie een klinisch voordeel kan hebben voor patiënten die lijden aan een acute luchtweginfectie.

### Vitamine C bij infecties door COVID-19

Recente studies over COVID-19 hebben aangetoond dat vitamine C de activering van NLRP3-inflammasomen remt, wiens cytokinestorm significant bijdraagt aan de virulentie en pathogeniteit van het SARS-coronavirus. [10]. Bovendien is vitamine C een krachtige antioxidant en is het in staat om de verhoogde oxidatieve stress, veroorzaakt door de verhoogde afgifte van pro-inflammatoire cytokinen, te verminderen. [11].

In China, het land dat in eerste instantie bijzonder werd getroffen door COVID-19, werd een recente klinische studie gepubliceerd die meldt dat 50 middelmatig tot ernstig zieke COVID-19 patiënten met succes werden behandeld met een hoge dosis vitamine C intraveneus gedurende 7-10 dagen [12]. De gebruikte doseringen varieerden tussen 2 g en 10 g per dag voor matige gevallen en 20 g per dag voor ernstige gevallen. De longstatus (oxygenatie-index) stabiliseerde en verbeterde bij alle behandelde patiënten in realtime. Alle 50 patiënten die intraveneus vitamine C kregen, werden uiteindelijk genezen en uit het ziekenhuis ontslagen. Niemand is overleden. Vergeleken met het gemiddelde ziekenhuisverblijf van alle COVID-19 patiënten van 30 dagen, hadden patiënten die hoge doses vitamine C kregen een ziekenhuisverblijf dat ongeveer 3-5 dagen korter was. In alle gevallen die intraveneus werden behandeld met hoge doses vitamine C, werden geen bijwerkingen waargenomen. [12]

### Conclusie

*Samengevat verhoogt een tekort aan vitamine C het risico en de ernst van virale infecties, de cytokinebelasting en neemt de ontsteking toe. Vitamine C ondersteunt het immuunsysteem, heeft een ontstekingsremmende werking, vermindert de incidentie van longontstekingen en verkort de verblijfsduur op de intensive care. Om deze redenen beschouwen wij het toedienen van vitamine C als een effectieve preventieve aanpak ter bescherming tegen COVID-19 of als een nuttige aanvullende therapeutische optie bij een COVID-19-infectie.*



## Preventieve dosering\*

Ter preventie van virale infecties van de luchtwegen is de aanbeveling voor adolescenten en volwassenen 1000 mg tot 3000 mg vitamine C per dag. Bij gezonde mensen leidt een vitamine C-inname van 500 mg per dag tot optimale bloedwaarden voor de effectiviteit van de immuuncellen.

## Ondersteunende therapie\*

Tijdens een milde infectie kan een hogere doses oraal worden ingenomen. Het wordt aanbevolen om 1000 mg vitamine C per uur toe te dienen gedurende 12 uur. In het geval van matig ernstige infecties met COVID-19 wordt een hoge dosis intraveneuze toediening van 7,5 - 10 g vitamine C per dag aanbevolen.

*Literatuurlijst voor vitamine C - pagina 26*

## • Melatonine

Coronavirusinfecties kunnen de luchtwegen, het maagdarmkanaal en het centrale zenuwstelsel aantasten [1]. Er zijn veel aanwijzingen dat overmatige ontsteking, oxidatie en een onevenwichtige immuunrespons bijdragen aan de pathologie van COVID-19. Dit leidt tot cytokinestormen en daarmee tot acute longschade (ALI) / acuut ademnoodsyndroom (ARDS) en mogelijk tot dood. [2]

Melatonine is een bioactief molecuul met een aantal gezondheidsbevorderende eigenschappen. Melatonine is met succes ingezet voor de behandeling van slaapstoornissen, atherosclerose, luchtwegaandoeningen en virale infecties [3]. Eerder onderzoek toont de gunstige effecten van melatonine op acute luchtwegaandoeningen aan door virussen, bacteriën of straling [4, 5].

In het volgende zullen we laten zien waarom melatonine ook een ondersteunend adjuvansvoordeel kan hebben bij de behandeling van COVID-19-geïnduceerde longontsteking, ALI of ARDS. Figuur 2 vat de anti-inflammatoire, antioxidatieve en immuunmodulerende functies van melatonine samen.

### Melatonine & anti-inflammatie

Ontstekingen worden vaak geassocieerd met een verhoogde productie van cytokinen en chemokinen, terwijl melatonine een vermindering van de pro-inflammatoire cytokinen veroorzaakt. Melatonine heeft een ontstekingsremmende werking via sirtuin-1 (SIRT1), wat een polarisatie van macrofagen richting pro-inflammatie, tegengaat [6].

NF- $\kappa$ B is nauw verwant aan pro-inflammatoire en pro-oxidatieve reacties en is ook een belangrijke ontstekingsmediator bij ALI. De ontstekingsremmende werking van melatonine



omvat een onderdrukking van de activering van NF-κB bei ARDS [7]. Melatonine downreguleert de activering van NF-βB in T-cellen en longweefsel [8].

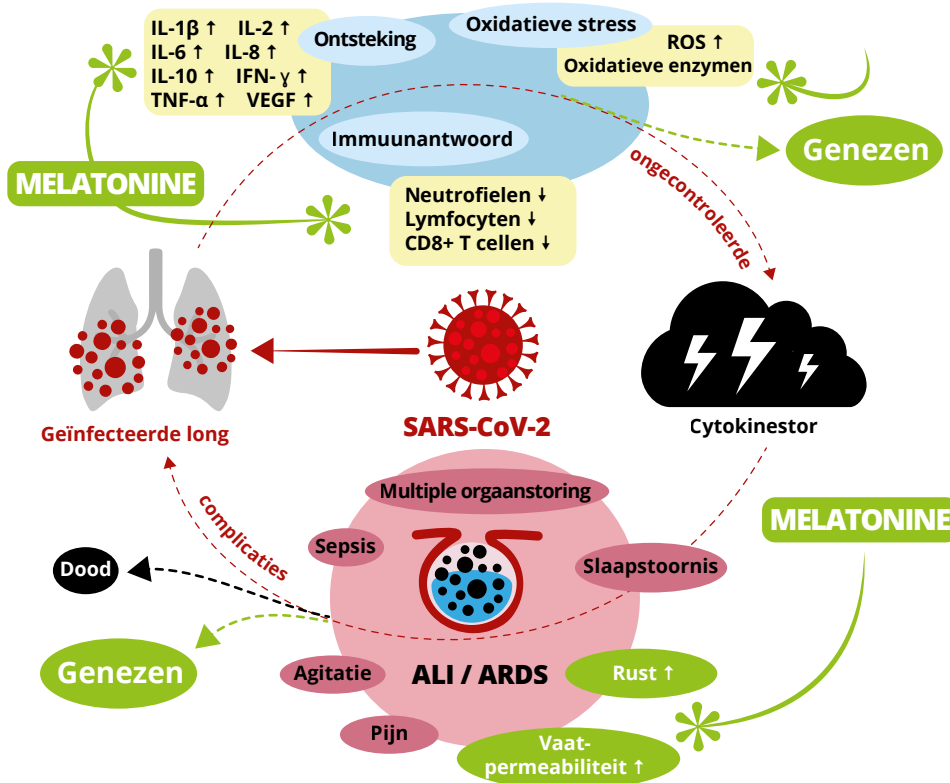
Nrf2 is cruciaal voor de bescherming van de longen. In studies induceert melatonine een upregulatie van Nrf2 [9]. Het is daarom waarschijnlijk dat melatonine ook een beschermend effect heeft op CoV-geïnduceerde ALI / ARDS.

### Melatonine & anti-oxidatie

De antioxidatieve werking van melatonine is gebaseerd op de upregulatie van antioxidant enzymen (bijv. superoxide dismutase) en een remming van prooxidatieve enzymen (bijv. stikstofoxide-synthase). Melatonine kan ook direct reageren op vrije radicalen en fungeren als een radicaalvanger [3, 10]. Studies hebben aangetoond dat de antioxidatieve werking van melatonine twee keer zo hoog is als die van vitamine E [11]. Virusinfecties en hun replicatie genereren voortdurend oxidatieproducten. Bij ALI / ARDS-patiënten, vooral in gevorderde stadia, leiden ernstige ontstekingen, hypoxemie en mechanische beademing met hoge zuurstofconcentraties onvermijdelijk tot een sterke toename van oxidatieproducten [12]. Melatonine zou hier met succes kunnen worden ingezet vanwege de antioxidatieve en ontstekingsremmende werking [13].

**Afb. 2**

Pathogenese van COVID-19 en potentieel adjuvante gebruik van melatonine. Longen geïnfecteerd met SARS-CoV-2, een onevenwichtige immuunrespons, verhoogde ontsteking en overmatige oxidatieve stress kunnen leiden tot activering van een cytokinestorm. ALI / ARDS kan optreden, met een aantal complicaties, waarvan de gevolgen variëren afhankelijk van de ernst van de ziekte. Als adjuvante medicatie kan melatonine een cruciale rol spelen bij de regulatie van het immuunsysteem, ontsteking en oxidatieve stress en kan het patiënten met ALI / ARDS ondersteunen. ALI: Acute lung injury; ARDS: Acute respiratory distress syndrome [2]



## Melatonine & immuunmodulatie

De klinische kenmerken van COVID-19 wijzen op verminderde spiegels van neutrofielen, lymfocyten en CD8+ T-cellen in het perifere bloed [14]. Melatonine heeft een regulerende werking op het immuunsysteem en verbetert direct de immunoreactie door de proliferatie en rijping van natural killer cellen, T- en B-lymfocyten, granulocyten en monocyten in zowel het beenmerg als in andere weefsels te verbeteren [15].

Het NLRP3-inflammasoom, dat deel uitmaakt van de aangeboren immuunrespons tijdens een longinfectie, wordt geactiveerd door een ziekteverwekker (bijv. virussen) en genereert pro-inflammatoire cytokinestormen die de ontstekingen versterken [6]. De werkzaamheid van melatonine in de regulatie van NLRP3 is aangetoond bij longletsel en allergische luchtwegontstekingen, waarbij melatonine de infiltratie van macrofagen en neutrofielen in de long bij ALI reduceert, door remming van NLRP3-inflamasomen [7, 10, 16].

## Melatonine bij aandoeningen met een verhoogd ontstekingsniveau

Het gebruik van melatonine bij ziekten met een verhoogd ontstekingsniveau laat veelbelovende resultaten zien in termen van dalende cytokineniveaus. In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek veroorzaakte een 8 weken durende orale inname van melatonine (6 mg/dag) een significante daling van de serumspiegels van IL-6, TNF- $\beta$  en hs-CRP bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en parodontitis [17]. In een studie met patiënten die lijden aan ernstige multiple sclerose, leidde orale melatonine toediening gedurende zes maanden ook tot een significante vermindering van de serumconcentraties van TNF- $\beta$ , IL-6, IL-1 $\beta$  en lipoperoxiden [18]. Een recente meta-analyse van een totaal van 22 gerandomiseerde gecontroleerde studies gaf uiteindelijk aan dat een extra inname van melatonine gepaard gaat met een significante vermindering van de TNF- $\alpha$  en IL-6 niveaus [19]. Al deze gegevens suggereren dat een extra toediening van melatonine het niveau van circulerende cytokines bij COVID-19 patiënten ook effectief kan verminderen.

## Conclusie

*Hoewel melatonine niet virusdodend is, heeft het door zijn ontstekingsremmende, antioxidatieve en immuunstimulerende eigenschappen, indirecte antivirale effecten [20]. Verschillende studies hebben aangetoond dat melatonine de kenmerken van virale infecties onderdrukt en aanzienlijk beschermt tegen ALI / ARDS [3, 21, 22]. Melatonine heeft een hoog veiligheidsprofiel, aangezien hogere doseringen over een langere periode geen gevaarlijke bijwerkingen veroorzaken [23, 24]. Bovenstaande bevindingen wijzen dus op het gebruik van melatonine bij virusziekten.*

## Preventieve dosering\*

Ter preventie van virale infecties van de luchtwegen is het raadzaam dat adolescenten en volwassenen 0,2 mg tot 0,5 mg melatonine per dag nemen. Sommige auteurs bevelen ook

hogere doseringen aan (tot 2 g/dag).

### Ondersteunende therapie: Ziekenhuisopname, bij ernstig beloop\*

Tijdens acute infecties kunnen hogere orale melatoninedoseringen nodig zijn: 5 mg - 25 mg per dag. Melatonine dient 's nachts te worden ingenomen, ongeveer een uur voor het slapen gaan.

*Literatuurlijst voor melatonine - pagina 27*

## Vitamine D

Vitamine D behoort tot de vetoplosbare vitamines. Het kan worden geproduceerd in de huid (vitamine D3, cholecalciferol) met behulp van UVB-straling van de zon of het kan worden ingenomen via de voeding (vitamine D3 of vitamine D2 [ergocalciferol]). Beide vormen van vitamine D zijn biologisch inactief. [1]



Vitamine D wordt door een enzym-eiwit in de lever gehydroxyleerd tot calcidiol (25-OH-D). 25-OH-D staat voor de opslag- of circulatievorm van vitamine D, waarin het in het lichaam circuleert gebonden aan een transporteiwit. Via de endocriene weg wordt 25-OH-D in de nier verder omgezet in calcitriol (1,25-OH-D), de biologisch actieve vorm van vitamine D. [2]

Vitamine D-deficiëntie is een wereldwijd probleem dat meer dan een miljard mensen van alle leeftijden wereldwijd treft [3]. In de afgelopen tien jaar is in verschillende studies aangetoond dat een tekort aan vitamine D een potentiële risicofactor is voor verschillende aandoeningen, waaronder infectieziekten, hart- en vaatziekten en auto-immuunaandoeningen [4, 5].

De 25-OH-D serumconcentraties hebben de neiging om af te nemen met de leeftijd, waarbij minder blootstelling aan de zon en een verminderde vitamine D-productie in de huid als redenen worden aangenomen [6]. Onderzoekers suggereren dat deze hoge prevalentie waarschijnlijk heeft bijgedragen aan de eerste uitbraak van COVID-19 in de winter en het hoge sterftecijfer onder oudere volwassenen [7]. Sommige onderzoekers denken daarom dat een tekort aan vitamine D een risicofactor is voor COVID-19 [5].

## Vitamine D en het immuunsysteem

Vitamine D reguleert verschillende aangeboren en adaptieve (verworven) immuunreacties [8, 9, 10]. Functionele vitamine D-receptoren (VDR's) zijn gedetecteerd in bijna alle immuuncellen, inclusief B- en T-cellen, neutrofielen en antigeenpresenterende cellen (macrofagen en dendritische cellen) [11, 12].

Vitamine D (calcitriol) oefent talrijke immunomodulerende effecten uit op de cellen van het **adaptieve immuunsysteem**, die in figuur 3 als overzicht zijn samengevat. Het remt bijvoorbeeld de proliferatie van B-cellen, blokkeert de differentiatie van B-cellen en de secretie van immunoglobulines [13]. Vitamine D onderdrukt bovendien de proliferatie en differentiatie van T-helpercellen en moduleert hun cytokineproductie [14]. Zo remt calcitriol de secretie van pro-inflammatoire Th1 cytokines zoals IL-2, IFN- $\beta$  en TNF- $\beta$ , evenals IL-9 en IL-22, terwijl het de productie van ontstekingsremmende Th2 cytokines zoals IL-3, IL-4, IL-5 en IL-10 bevordert [15-17]. Als gevolg daarvan leidt vitamine D tot een verschuiving van een Th1 naar een Th2 fenotype en verhoogt het de immuuntolerantie. Bovendien beïnvloedt vitamine D de rijping van de T-cellen met een verschuiving weg van het inflammatoire Th17 fenotype en vergemakkelijkt het de inductie van regulerende T-cellen [18, 19].

Aan de andere kant heeft vitamine D in principe een stimulerend effect op de **aangeboren immuniteit**. Talrijke studies tonen aan dat calcitriol de differentiatie en het antimicrobiële effect van macrofagen en monocytten bevordert, die belangrijke effectorcellen zijn in de strijd tegen verschillende ziekteverwekkers [10]. Naast het verbeteren van de chemotaxis en fagocytische capaciteiten van aangeboren immuuncellen, activeert het complex van calcitriol en VDR direct de transcriptie van antimicrobiële peptiden zoals  $\beta$ -defensine 2 en cathelicidine LL-37 [20, 21]. Geactiveerde monocytten vertonen een sterke inductie van VDR na herkenning van ziekteverwekkers door toll-like receptoren, wat tot een directe modulatie van de genexpressie leidt en de productie van cathelicidine bevordert [22]. Cathelicidine, dat destabilisatie van de microbiële membranen veroorzaakt, wordt upgereguleerd en werkt tegen bacteriën, virussen en schimmels [23].

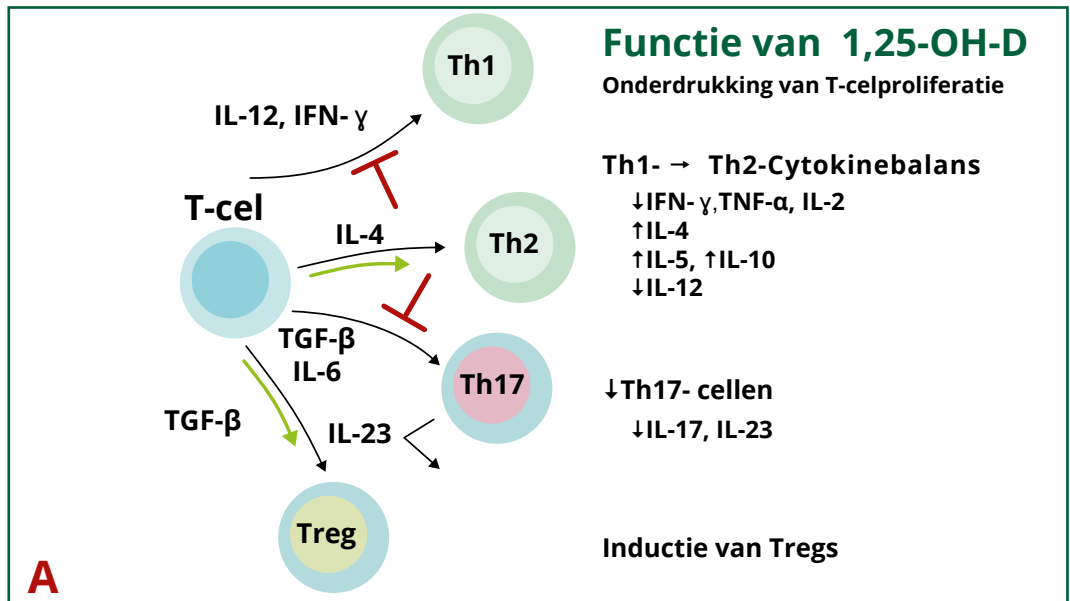
Monocytten en andere aangeboren antigeen-presenterende cellen (APC), met name dendritische cellen (DC), zijn belangrijk voor de immunomodulerende effecten van vitamine D. Zoals te zien is in figuur 3, remt calcitriol de differentiatie en rijping van DC af, waardoor een onrijpe fenotype behouden blijft [24]. Onrijpe DC leidt tot een verminderde antigeenpresentatie, vergezeld van een lagere IL-12 secretie, terwijl de productie van het tolerogene IL-10 wordt verhoogd [10].

## Vitamine D en luchtweginfecties: Studies

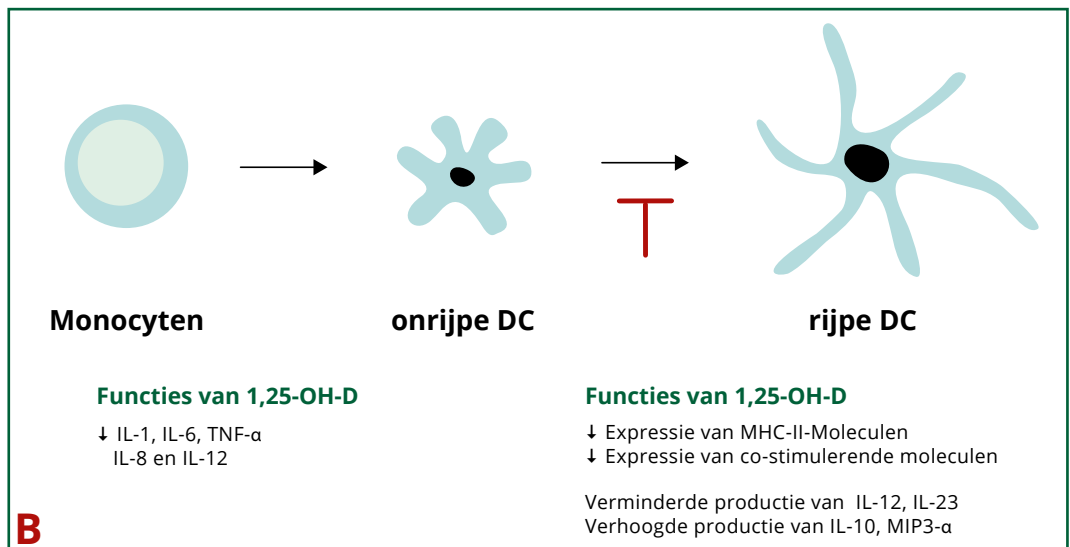
In verschillende klinische studies zijn lage 25-OH-D serumspiegels in verband gebracht met infecties van de bovenste luchtwegen [25, 26, 27], waaronder epidemische influenza [28], chronisch obstructieve longziekte [29] en allergisch astma [30]. Een andere studie

**Afb. 3A**

De functies van 1,25-OH-D op T-cellen omvatten de onderdrukking van T-celproliferatie, een verschuiving van de cytokinebalans van Th1 naar Th2, de remming van de ontwikkeling van Th17 cellen en de productie van regulatoire T-cellen. [8]

**Afb. 3B**

1,25-OH-D werkt in op monocyten en dendritische cellen door de productie van inflammatoire cytokines en de differentiatie en rijping van dendritische cellen, te remmen. [8]



toonde aan dat bij kinderen met een ernstig vitamine D-tekort (basislijn 25-OH-D niveau: 7 ng/ml), de toediening van met vitamine D verrijkte melk leidde tot een significante vermindering van acute luchtweginfecties gedurende een drie maanden durende studieperiode [31]. In een Zweeds onderzoek bij immuundeficiënte patiënten resulteerde een dagelijkse inname van 4000 IE vitamine D3 gedurende een jaar in een significante vermindering van de infectiesymptomen, een verminderd totaal aantal specifieke ziekteverwekkers in het neusvocht en een verlaagde inzet van antibiotica in het vergelijking met de placebogroep [32].

Een Britse cohortstudie toonde aan dat de prevalentie van luchtweginfecties een sterk seizoenspatroon vertoonde dat tegengesteld was aan dat van 25-OH-D serumconcentraties [33]. Interessant is dat elke 10 nmol/l (4 ng/ml) toename in serum 25-OH-D concentraties geassocieerd werd met een 7% lager risico op infectie.

Een meta-analyse uit 2017 toonde aan dat vitamine D-suppletie veilig en effectief is bij de preventie van acute luchtweginfecties [34]. Bovendien vonden de auteurs dat het beschermende effect van vitamine D sterker was bij proefpersonen met een initiële 25-OH-D serumconcentratie van  $< 25$  nmol/l ( $< 10$  ng/ml) - wat duidt op een ernstig vitamine D-deficiëntie - dan bij proefpersonen met een initiële concentratie van  $\geq 25$  nmol/l ( $\geq 10$  ng/ml). Daarnaast werd een beschermend effect van vitamine D tegen acute luchtweginfecties waargenomen bij deelnemers die dagelijks of wekelijks vitamine D kregen. [34],

In een prospectieve korte studie werd ook aangetoond dat het behoud van een 25-OH-D serumconcentratie van  $\geq 38$  ng/ml de incidentie van acute virale luchtweginfecties en de ziektelast die ze veroorzaken, aanzienlijk verminderde en leidde tot een aanzienlijke vermindering van het aantal ziekte-dagen [35].

### Vitamine D en COVID-19

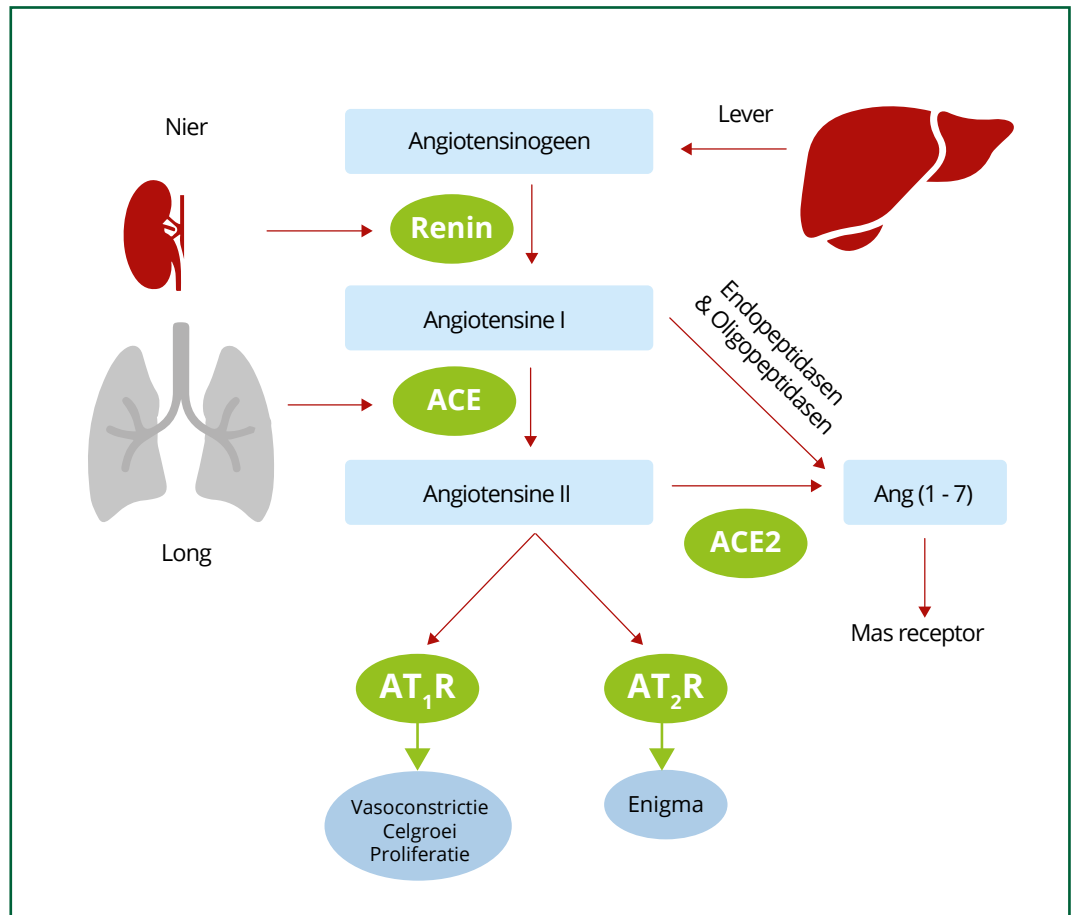
SARS-CoV-2 behoort tot de coronavirussen en is een ingekapseld virus dat zich kan binden aan de oppervlaktereceptoren van de gastheercel en ermee kan versmelten door middel van het spike eiwit (S-eiwit). Ernstige ziekteprogressie leidt uiteindelijk tot longontsteking met ARDS en longoedeem. Studies hebben aangetoond dat wanneer het renine-angiotensine systeem (RAS) in het menselijk lichaam verstoord is, ALI en ARDS kunnen optreden [36].

Het RAS is een complex netwerk van verschillende hormonen en enzymen (zie afb. 4), dat een belangrijke rol speelt bij de regulatie van de bloeddruk en de vocht- en zoutbalans. Angiotensine II (Ang-II) is de centrale biologische speler van het RAS en veroorzaakt ernstige vasoconstrictie van de bloedvaten, wat direct leidt tot een verhoging van de bloeddruk. Door zijn pro-inflammatoire eigenschappen bevordert Ang-II ontstekingen in het hele lichaam en zijn concentraties zijn gerelateerd aan de ernst van de ziekte [37]. Ang-II bemiddelt de intracellulaire vorming van vrije radicalen, die bijdragen aan weefselschade door het bevorderen van mitochondriale disfunctie [38]. Een verstoord RAS kan leiden tot een ongecontroleerde productie van Ang-II, wat op zijn beurt een cytokinestorm op gang brengt, die bijvoorbeeld kan leiden tot ALI en ARDS.

ACE2 (angiotensine-converterend enzym 2) zet pro-inflammatoire en hypertensieve Ang-II om in anti-inflammatoire en anti-hypertensieve Ang (1-7). ACE2 is dus in staat om de schadelijke effecten van een overmatige Ang-II te elimineren, wat een aanzienlijke bescherming kan bieden tegen ARDS en ALI [40].

SARS-CoV-2 richt zich op ACE2 en komt met behulp van zijn spike eiwitten via deze receptor in de gastheercel terecht (zie figuur 5), waardoor ACE2 wordt gedeactiveerd en de expressie ervan in het menselijk lichaam wordt verminderd [41]. Als gevolg daarvan kan overmatige pro-inflammatoire Ang-II niet langer door ACE2 worden omgezet, wat





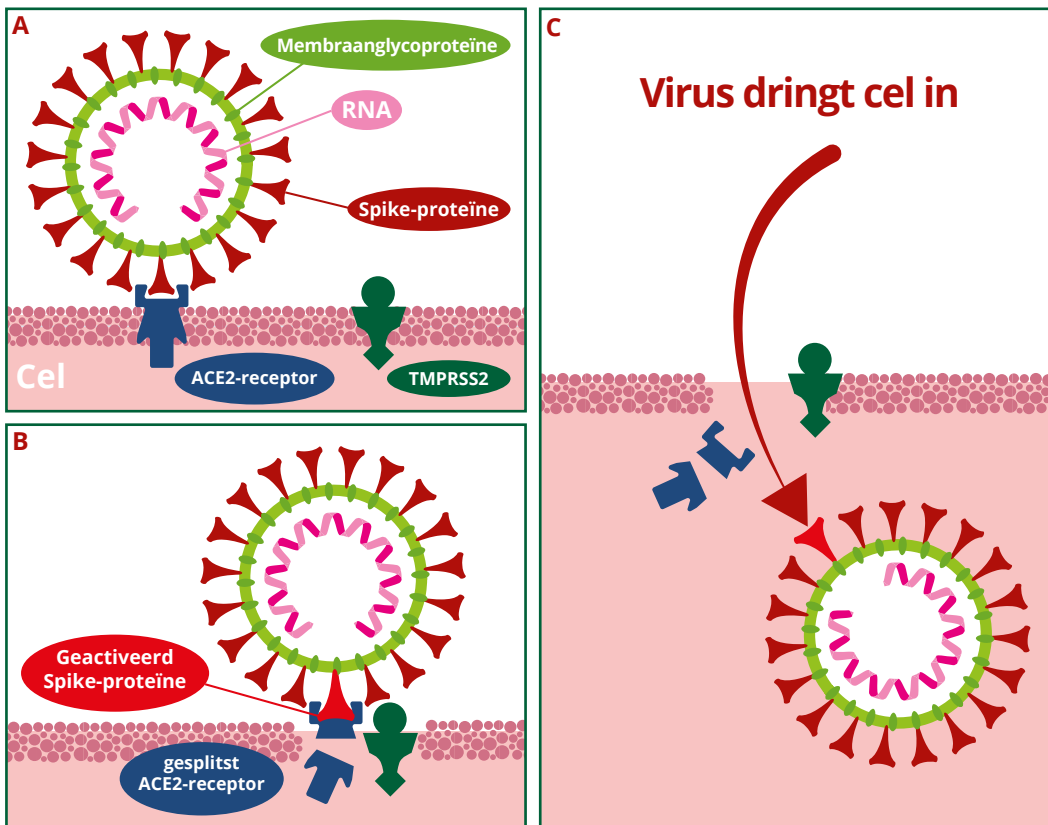
**Afb. 4**

Schematisch overzicht van het RAS. Via renine wordt angiotensinogeen omgezet in angiotensine I, dat vervolgens door ACE (angiotensine-converterend-enzym) wordt omgezet in angiotensine II. Met behulp van ACE2 wordt de pro-inflammatoire Ang-II omgezet in de anti-inflammatoire Ang (1 - 7). [39]

een enorme verstoring van RAS veroorzaakt, waardoor een cytokinestorm ontstaat die aanzienlijke schade aan de longen kan veroorzaken. Om ARDS en de ernstige gevolgen daarvan te voorkomen, moet de RAS-balans worden hersteld.

Via de VDR bereikt vitamine D (calcitriol) het binnenste van de cel en de celkern, waar het fungeert als een krachtige genetische modulator. Studies hebben aangetoond dat vitamine D-deficiëntie (25-OH-D-plasmaspiegels < 50 nmol/l) veel voorkomt bij patiënten met ARDS en dat dit tekort ook direct bijdraagt aan de ontwikkeling van ARDS [43]. In 2017 ontdekten wetenschappers dat vitamine D in staat is om acute longschade te verlichten door het reguleren van RAS [44].

Studies hebben aangetoond dat vitamine D het gen dat verantwoordelijk is voor de productie van renine kan deactiveren [45]. Aangezien renine het enzym is dat de RAS-cascade in gang zet door angiotensinogeen om te zetten in Ang-I, zal de verlaging ervan de productie van Ang-II en tegelijkertijd een bloeddruk verlaging tot gevolg hebben [46].



**Afb. 5**

(A) Spike eiwitten op het oppervlak van het coronavirus binden aan de ACE2-receptor op het oppervlak van de doelcel, waardoor (B) de ACE2-receptor wordt gesplitst en het spike eiwit wordt geactiveerd. (C) Het coronavirus kan dan de cel binnenkomen. [42]

ACE2 is in staat gebleken om te beschermen tegen ernstig acuut longfalen, en het werd ook beschouwd als een potentiële therapie voor ARDS na de SARS-epidemie van 2002 en is in deze context onderzocht [47, 48]. ACE2 moet daarom upgereguleerd worden, aangezien een tekort aan ACE2 de COVID-19-pathogenese verergert. Studies hebben aangetoond dat vitamine D (calcitriol) de expressie van ACE2 op genetisch niveau versterkt en daarmee tegen de ontwikkeling van ALI beschermt [49].

Het spike-eiwit van het coronavirus is het derde aanknopingspunt voor vitamine D. Hoge vitamine D spiegels kunnen de productie van defensines en cathelicidines, die belangrijke componenten zijn van de aangeboren immuniteit met antimicrobiële en immuunmodulerende capaciteiten, upreguleren [50]. In de afgelopen jaren is aangetoond dat ze natuurlijke en krachtige antivirale middelen zijn tegen verschillende soorten virussen, waaronder HIV-1, influenzavirus, respiratoir syncytieel virus en herpes simplex virus [51]. Zoals schematisch weergegeven in afb. 6, zijn deze endogene antivirale peptiden in staat om de spike eiwitten van het virus te bedekken, het celmembraan te penetreren en het te beschadigen. Als gevolg daarvan worden de spike eiwitten van het coronavirus inactief en is het virus niet langer in staat om lichaamscellen te infiltreren [52, 53].

## Conclusie

*Vitamine D kan via drie werkingsmechanismen specifiek beschermen tegen het coronavirus. Als het virus ons lichaam binnendringt, activeert vitamine D ons aangeboren immuunsysteem en induceert het de verhoogde productie van antivirale peptiden zoals cathelicidine en*

*defensine. Deze hechten zich aan het virus en voorkomen dat het infiltreert in de gastheercellen. Vitamine D onderdrukt ook de expressie van renine, wat de RAS-cascade en dus de overmatige productie van Ang-II voorkomt. Bovendien verhoogt vitamine D de expressie van ACE2 op genetisch niveau, waardoor Ang-II wordt omgezet in anti-inflammatoire Ang (1-7). Vitamine D is dus in staat om het lichaam te beschermen tegen een pro-inflammatoire cytokinestorm, om acute longschade, ARDS en longfalen effectief te voorkomen en de gevolgen ervan te verminderen.*

*In het algemeen heeft vitamine D (calcitriol) een immuunmodulerende werking en remt de Th1 immuunrespons door voornamelijk de productie van pro-inflammatoire cytokines (vooral IFN- $\gamma$  en IL-2) te onderdrukken. Tegelijkertijd bevordert het de productie van anti-inflammatoire Th2 cytokines (IL-4, IL-10) en verbetert het de productie van regulatorische T-cellen.*

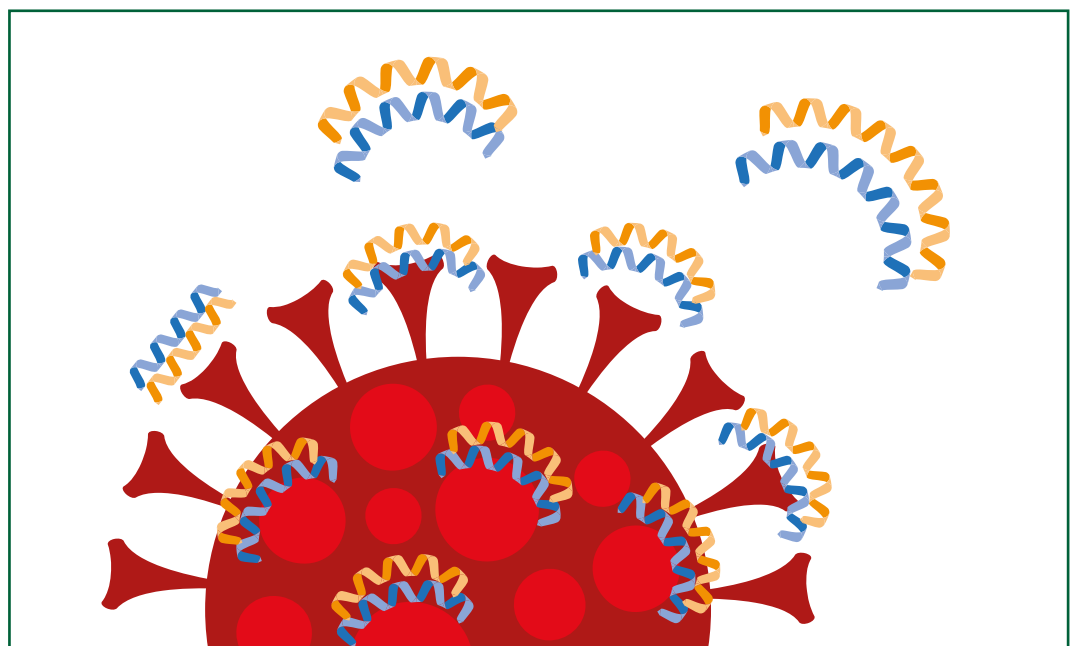
*Talrijke studies hebben aangetoond dat een tekort aan vitamine D het lichaam kwetsbaar maakt voor verschillende luchtwegaandoeningen, longontsteking en virale infecties in het algemeen. Vitamine D-suppletie biedt daarom een zeer effectieve, veilige en goedkope manier om te beschermen tegen COVID-19 en het risico op virale infecties massaal te verminderen.*

### Preventieve dosering\*

Om het risico op infectie te verminderen, wordt voor mensen met een risico op influenza en/of COVID-19 aanbevolen om een paar weken lang 10.000 IE vitamine D3 per dag in te nemen om de concentraties van 25-OH-D snel te verhogen, gevolgd door 5.000 IE per dag. Het doel moet zijn om de 25-OH-D concentratie te verhogen tot boven 40 - 60 ng/ml (100 - 150 nmol/l) [54]. Hogere doses vitamine D3 kunnen nuttig zijn voor de behandeling van mensen die geïnfecteerd zijn met COVID-19 [55].

**Afb. 6**

*Cathelicidines (oranje) en defensines (blauw) hechten zich aan de spike eiwitten en beschadigen de virale schil door het verwijderen van het buitenmembraan van het virus. Dit voorkomt dat het coronavirus in andere cellen doordringt. [52]*



## Ondersteunende therapie\*

Volgens Gröber [56] worden aanvankelijk (dag 1) 100.000 IE vitamine D (als bolus) in combinatie met 100.000 IE vitamine A peroraal gegeven. Vanaf de 2e dag wordt de dosis gereduceerd tot 10.000 IE vitamine D en 10.000 IE vitamine A per dag.

## Let op co-factoren: Magnesium en vitamine K2

Magnesium is nodig om vitamine D om te zetten in zijn actieve vorm (calcitriol). Als gevolg van de toediening van vitamine D wordt ook het verbruik van magnesium verhoogd, wat kan leiden tot een magnesiumtekort. Om deze reden moet magnesium altijd worden toegevoegd aan een hoge vitamine D-suppletie. Voor de verwerking van calcium, dat door vitamine D gestuurd wordt, is vitamine K2 is nodig. Door hoge doseringen vitamine D kan het verbruik van vitamine K2 toenemen, wat tot een vitamine K2-tekort kan leiden. Daarom wordt aanbevolen om bij hoge doses vitamine D extra 100 - 200 µg vitamine K2 per dag toe te dienen. [57]

*Literatuurlijst voor vitamine D - pagina 29*

## • Zink

Zink is van centraal belang voor een krachtig immuunsysteem. Zink is betrokken bij de activering en inactivering van meer dan 300 enzymen en co-enzymen die betrokken zijn bij vitale celfuncties, waaronder energiemetabolisme, DNA-synthese en RNA-transcriptie. Het sporenelement is belangrijk voor het behoud en de ontwikkeling van de immuuncellen van het aangeboren en adaptieve immuunsysteem [1]. Zinktekort leidt tot een functionele stoornis van het humorale en cellulaire immuunsysteem en verhoogt de gevoeligheid voor infectieziekten [2]. Hierna zal worden onderzocht in hoeverre zink antivirale effecten kan uitoefenen door enerzijds de virale replicatie te onderdrukken en anderzijds de immunrespons te versterken, en dus als adjuvante therapie voor COVID-19 kan worden gebruikt.



## Zink en zijn antivirale effecten

Zink heeft het potentieel om een van de micronutriënten te zijn die kunnen worden gebruikt om de intensiteit van de COVID-19-infectie te verminderen. Verkoudheid wordt voornamelijk veroorzaakt door rhinovirussen, die worden overgedragen door een druppel- of smeerinfectie. Corona- en influenzavirussen worden ook door een dergelijke druppelinfectie overgedragen. Zinksuppletie bij rhinovirus of influenzavirus infecties vertoonden veelbelovende antivirale effecten met een verminderde ziektelast [3, 4]. De hoeveelheid ionisch zink in het mond- en neusslijmvlies (plaats van infectie) is positief

gecorrleerd met de onderzoeksresultaten [5]. In andere studies kon ionisch zink de duur van de verkoudheid met 42% verminderen [6].

Op het oppervlak van rhinovirussen konden talrijke bindingsplaatsen voor zink worden gedetecteerd. Het blokkeert de virusrelicatie en het aankoppelen van het virus aan receptoren op de slijmvliezen, waar de ziekteverwekker de gastheercel binnenkomt. Er kon worden aangetoond dat de replicatie van het coronavirus SARS-CoV wordt geremd door zink [7]. Bovendien kunnen zinkverbindingen het in-vitro-replicatiepotentieel van het influenzavirus verminderen [8]. Zink kan dus voorkomen dat het coronavirus de cellen binnendringt en lijkt de virulentie van het coronavirus in het algemeen te verminderen [9, 10]. Er kan dus worden aangenomen dat SARS-CoV-2 ook gevoelig is voor de virusremmende werking van zink. Zo kan zinksuppletie niet alleen worden toegepast op COVID-19-gerelateerde symptomen zoals diarree en infecties van de onderste luchtwegen, maar ook op het virus zelf.

Zinksuppletie bij kinderen in ontwikkelingslanden heeft de prevalentie van longontsteking aanzienlijk verminderd [11]. In-vitro studies hebben ook aangetoond dat zinksuppletie de productie van antivirale IFN- $\beta$  door leucocyten bij ouderen kan herstellen en IFN- $\beta$  kan induceren zodat antivirale effecten kunnen optreden [12, 13].

### Zink en het immuunsysteem

Studies hebben aangetoond dat zinkdeficiëntie een negatief effect heeft op het immuunsysteem, waardoor de gevoeligheid voor bacteriële en virale infecties toeneemt [14]. Genetische aandoeningen die gepaard gaan met zinkmalabsorptie worden vaak geassocieerd met ernstige schimmel-, virale of bacteriële infecties en met ontregeling van het immuunsysteem [15].

In-vitro studies bij muizen hebben aangetoond dat lage zinkconcentraties apoptotische celdood van CD4+ en CD8+ T cellen kunnen induceren [16], terwijl hogere zinkconcentraties apoptose kunnen blokkeren [17]. Zinktekort verminderde niet alleen het aantal lymfocyten, maar beïnvloedde ook de T en B lymfocytenfuncties en hun proliferatieve activiteiten [18]. In een vergelijkbare studie leidde zinksuppletie tot een hoger aandeel van CD4+ en CD3+ cellen in het perifere bloed, evenals tot een verbeterde T-cel-gemedieerde immuniteit bij kinderen die zinksuppletie kregen [19].

## Conclusie

De wereldwijde prevalentie van zinkdeficiëntie wordt geschat op ongeveer 20%, waarbij klinische zinkdeficiëntie vaker voorkomt bij ouderen [20]. Oudere mensen hebben ook meer kans om COVID-19 te ontwikkelen en er zijn voldoende aanwijzingen dat onder andere een verstoorde zinkbalans deze mensen vatbaarder maakt voor infecties. [21, 22]

Zink heeft sterke antivirale eigenschappen en zou daarom een kosteneffectieve en effectieve aanvullende therapie kunnen zijn voor sommige soorten virussen, waaronder SARS-CoV-2, die een breed scala aan infecties kunnen veroorzaken, waaronder luchtweginfecties [4]. Zo heeft de inname van 45 mg zink per dag gedurende het hele jaar de incidentie van infecties bij ouderen tussen 55 en 87 jaar aanzienlijk verminderd [23].

*Samengevat is het handhaven van een adequate zinkbalans belangrijk om te beschermen tegen micro-organismen, waaronder virale infecties. Zo kan het innemen van tot 50 mg zink per dag een extra bescherming bieden tegen de COVID-19-pandemie, door de resistentie van de gastheer tegen virale infecties te verhogen, waardoor de ziektelast tot een minimum wordt beperkt. [24]*

## Preventieve dosering\*

Dagelijkse doses van 15 - 45 mg worden aanbevolen ter preventie van een virale infectie. Volgens Gröber [25] is de dagelijkse doses 0,25 - 0,5 mg zink per kg lichaamsgewicht. Zinkzuigtabletten zijn aanbevolen.

## Ondersteunende therapie\*

Als de ziekte zich manifesteert, kan een begeleidende orale toediening van 50 - 100 mg zink per dag gedurende 10 dagen nuttig zijn (bijv. als een zinkzuigtablet).

*Literatuurlijst voor zink - pagina 32*

## • Selenium

Selenium is een essentieel micronutriënt en een krachtige anti-oxidant dat door zijn synthese in selenoproteïnen, zoals bijv. glutathionperoxidases (GPX) of thioredoxinreductases (TXNRD) zijn biologische effecten vertoont. Selenoproteïnen zijn betrokken bij de regulatie van reactieve zuurstofspecies (ROS), de redoxstatus en andere belangrijke cellulaire processen in bijna alle weefsels en celtypes [1]. Als sterke radicaalvanger kan selenium dus ook een belangrijke invloed hebben op ontstekings- en immuunreacties en speelt het een belangrijke rol in de afweer tegen virale infecties [2].



Wereldwijd lijden ongeveer een miljard mensen aan een seleniumtekort ( $< 100 \mu\text{g/l}$ ) [3]. De provincie Hubei, waar COVID-19 voor het eerst verscheen, is een van de gebieden met een seleniumtekort, met een zeer laag seleniumgehalte van de bodem.

### Selenium en het immuunsysteem

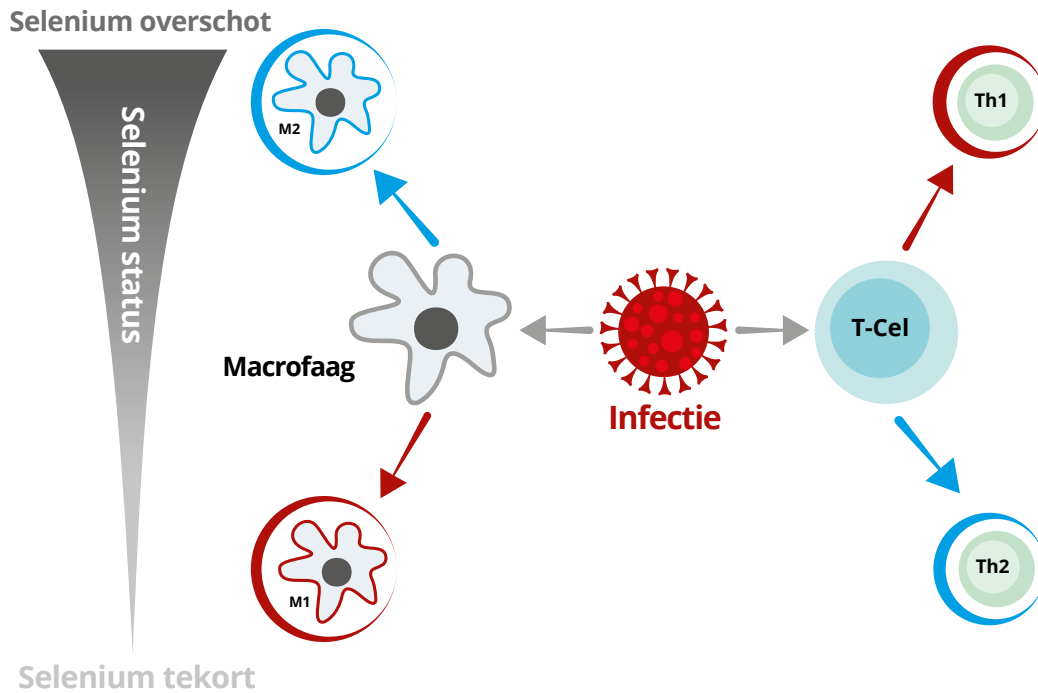
Een seleniumtekort verzwakt het immuunsysteem en kan gepaard gaan met een verhoogde pathogeniteit van virale infecties [4]. Selenium stimuleert de productie van antilichamen en kan de vorming van IFN- $\beta$  bevorderen [5]. Seleniumtekort vermindert de productie van antilichamen en lymfocyten en tast het immuunsysteem aan [6].

Studies hebben aangetoond dat bij voldoende seleniuminname de proliferatie van lymfocyten verhoogt en dat de differentiatie van naïeve CD4+ T-cellen gevoelig is voor de werking van cytokines en antigeen-presenterende cellen [7, 8]. Zoals weergegeven in afb. 7 kan een seleniumtekort een Th2 fenotype bevorderen, terwijl voldoende hoge seleniumlevels de Th1-Th2 balans verschuiven naar een Th1 fenotype [9]. Aan de andere kant is aangetoond dat de seleniumstatus van invloed is op de activering van macrofagen. Er is geconstateerd dat seleniet de productie van anti-inflammatoire prostaglandine verhoogt, terwijl de vorming van pro-inflammatoire prostaglandine E2 (PGE2) werd gereduceerd in macrofagen [10].

Seleniumsuppletie bij patiënten met een lage seleniumstatus zou dus kunnen helpen om de pro-inflammatoire cellulaire (Th1-type) immuunrespons tegen virale en bacteriële pathogenen te ondersteunen, terwijl overmatige activering van het immuunsysteem en de daaruit voortvloeiende weefselschade wordt voorkomen door de differentiatie van macrofagen te sturen naar een meer anti-inflammatoire M2-fenotype [11].

### Selenium en virusinfecties

Tot de RNA-virussen behoren bekende humaan pathogene virussen zoals HIV, hepatitis-C-virus (HCV), influenza A-virus (IAV), ebolavirus en het nieuwe SARS-CoV-2-virus. Een virusinfectie veroorzaakt een verhoogde vorming van ROS, zowel in de mitochondriën van de gastheercellen alsook door een oxidatieve burst van fagocyten. Tegelijkertijd wordt de biosynthese van de belangrijkste antioxidant enzymen in de geïnfecteerde cellen downgereguleerd [12]. Th1 cytokines triggeren ROS/RNS productie in virus-geïnfecteerde gastheerweefsels. Een onbalans tussen de productie van ROS/RNS en de afbraak ervan leidt tot oxidatieve / nitrosatieve stress, die de virale replicatie en mutatiesnelheid van het virale RNA-genoom kan verhogen, wat resulteert in verhoogde schade aan het gastheerweefsel [13]. Vergelijken met het genoom van DNA-virussen is het genoom van RNA-virussen vatbaarder voor genetische veranderingen, wat betekent dat RNA-virussen de hoogste bekende mutatiecijfers hebben [14].



**Afb. 7**

Involed van de seleniumstatus op de immuunrespons tegen ziekteverwekkers. De afbeelding laat zien dat een verhoogde seleniumtoevoer de proliferatie en differentiatie van geactiveerde CD4<sup>+</sup> T-cellen naar Th1-cellen bevordert, terwijl macrofagen gericht zijn op een M2-fenotype. Rode en blauwe pijlen geven de verschuiving aan naar respectievelijk een meer pro-inflammatoir en een meer anti-inflammatoir fenotype. [11]

Een seleniumtekort heeft dus niet alleen invloed op de immuunrespons, maar ook op de virale ziekteverwekker zelf. Een nutritioneel seleniumtekort dat oxidatieve stress in de gastheer veroorzaakt, kan een viraal genoom zodanig veranderen dat een normaal goedaardig of licht pathogeen virus onder oxidatieve stress, in de gastheer zeer virulent kan worden [2]. Studies van Beck et al. hebben aangetoond dat een seleniumtekort niet alleen de pathologie van een influenza virusinfectie verhoogt, maar ook veranderingen in het genoom van het Coxsackievirus kan veroorzaken, waardoor een avirulent virus virulent kan worden door een genetische mutatie [4, 15].

Een laag seleniumgehalte kan er dus toe leiden dat goedaardige (benigne) virusstammen muteren in ziekteverwekkende stammen. Dit kan worden verklaard door het feit dat dezelfde oxidatieve stress die bij seleniumtekort toeneemt en ontstekingen veroorzaakt, de virussen dwingt om snel te muteren zodat ze kunnen overleven. Een seleniumtekort kan ook verantwoordelijk zijn voor een ernstiger verloop van de ziekte, omdat virussen zich bij een laag seleniumgehalte sneller kunnen vermenigvuldigen en verspreiden in het lichaam [16].

### Selenium en ACE2

Een recente studie van maart 2020 toonde aan dat SARS-CoV-2 via de ACE2-receptor (angiotensine-converterend enzym 2) cellen kan binnendringen, zich daar kan vermenigvuldigen en zo schade kan veroorzaken in het hele lichaam [17]. Een aantal wetenschappers heeft de hypothese geformuleerd dat door het upreguleren van ACE2, ACE-remmers (ACE-Is) zouden kunnen fungeren als een potentiële risicofactor voor COVID-19 [18].



Selenium blijkt ook een krachtige remmer van ACE te zijn, wat leidt tot een verhoogde expressie van ACE2-receptoren [19, 20]. De toediening van hoge doses selenium bij COVID-19 infecties kan daarom ook problematisch zijn, vooral bij patiënten met een hoge bloeddruk en een therapie met ACE-remmers, die ook de expressie van ACE2-receptoren verhogen [21]. Aangezien SARS-CoV-2 de gastheercellen infecteert door zich te binden aan ACE2-receptoren, kan een toename van COVID-19 infecties door selenium en ACE-remmers niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is daarom geboden, vooral bij combinaties van ACE-remmers en seleniumtoediening.

Recente studies geven echter aan dat er onzekerheid bestaat over de potentiële risico's van een upregulatie van de ACE2-receptor [22].

### Conclusie

*Selenium kan de vorming van vrije radicalen tegengaan en oxidatieve schade aan cellen en weefsels voorkomen [23]. Studies hebben aangetoond dat een seleniumtekort de pathogeniteit en de ernst van infecties door goedaardige of licht virulente stammen verhoogt. Zo is selenium niet alleen belangrijk voor het versterken van de Th1-immuniteit tegen virale infecties, maar lijkt het ook de ontwikkeling van virale pathogenen naar meer virulente stammen te remmen. Seleniumpuppletie is nuttig bij de preventie en behandeling van virale infecties en vertegenwoordigt dus een effectieve, goedkope en algemeen beschikbare adjuvante therapie van COVID-19, vooral voor mensen met een seleniumtekort. Seleniumniveaus boven de norm moeten worden vermeden wanneer gelijktijdig ACE-remmers worden toegediend.*

### Preventieve dosering\*

Ter preventie van een virale infectie van de luchtwegen, kan een seleniumpuppletie van 100 tot 200 µg per dag als veilig worden beschouwd. Een gezond seleniumgehalte in volbloed van 140 - 160 µg/l moet worden bereikt.

### Ondersteunende therapie\*

Volgens Gröber [24] kan bij manifestatie van ziekte dagelijks als aanvullende maatregel 1.000 µg Na-Seleniet nuchter oraal worden toegediend als drinkampul (dagen 1 - 7). Daarna wordt de dagelijkse dosis gereduceerd tot 200 - 500 µg selenium als Na-seleniet, peroraal.

*Literatuurlijst voor selenium - pagina 33*

#### \* Let op:

De doseringsinformatie is een advies dat uitsluitend bestemd is voor gezondheidsprofessionals (artsen of therapeuten). De verantwoordelijkheid voor het gebruik van de supplementen, een combinatie daarvan en/of de doseringsaanbevelingen ligt in elk individueel geval bij de behandelende arts of therapeut. Om een gericht therapeutisch doel te bereiken kunnen de doseringsaanbevelingen voor individuele stoffen hoger zijn dan die in de EU-verordening 2016/128.

## Literatuurlijst voor de inleiding

- [1] Heinsberg-Corona Studie: Pressekonferenz zu Zwischenergebnissen vorgestellt am 09.04.2020: [www.land.nrw/sites/default/files/asset/document/zwischenenergebnis\\_covid19\\_case\\_study\\_gangelt.pdf](http://www.land.nrw/sites/default/files/asset/document/zwischenenergebnis_covid19_case_study_gangelt.pdf)
- [2] A.S. Fauci, H.C. Lane, R.R. Redfield. Covid-19 - Navigating the Uncharted. The new England Journal of Medicine, 382;13, Mar 2020, DOI: 10.1056/NEJMe2002387
- [3] D. Schoeman, B.C. Fielding. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*. 2019;16:69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
- [4] Pneumonia of unknown cause - China: disease outbreak news. Geneva: World Health Organization, January 5, 2020 (<https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>).
- [5] Weltgesundheitsorganisation: Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)
- [6] Tedros A. Ghebreyesus: WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, 11 March 2020.
- [7] Y. Chen, Q. Liu, D. Guo. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418-423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- [8] A.H. Rothan, S.N. Byraredd. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. Feb 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- [9] H. Chen, et al. Myricetin inhibits NLRP3 inflammasome activation via reduction of ROS-dependent ubiquitination of ASC and promotion of ROS-independent NLRP3 ubiquitination. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019;365:19.
- [10] P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R.S. Tattersall, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229) :1033-1034, Mar 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- [11] Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report - 36. Geneva: World Health Organization, February 25, 2020 ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200225-sitrep-36-covid-19.pdf?sfvrsn=2791b4e0\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200225-sitrep-36-covid-19.pdf?sfvrsn=2791b4e0_2)).
- [12] R. Verity, L.C. Okell, I. Dorigatti, P. Winskill. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet*, Mar 2020, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- [13] E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, V.J. Munster. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 523-34.
- [14] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 104 . 3. Mai 2020, [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200503-covid-19-sitrep-104.pdf?sfvrsn=53328f46\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200503-covid-19-sitrep-104.pdf?sfvrsn=53328f46_2)

## Literatuurlijst voor vitamine C

- [1] S.J. Padayatty, M. Levine. Vitamin C: The known, the unknown, and goldilocks. *Oral Dis*. 2016;22:463-493. DOI: 10.1111/odi.12446.
- [2] M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol, M.T. Cronin, M. Mazur, J. Telser. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2007;39:44-84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001
- [3] J. Manning, B. Mitchell, D.A. Appadurai, A. Shakya, et al. Vitamin C promotes maturation of t-cells. *Antioxid. Redox Signal*. 2013;19:2054-2067. DOI: 10.1089/ars.2012.4988.

- [4] K. Vohra, A.J. Khan, V. Telang, W. Rosenfeld, H.E. Evans. Improvement of neutrophil migration by systemic Vitamin C in neonates. *J. Perinatol.* 1990;10:134–136.
- [5] L.A. Boxer, B. Vanderbilt, S. Bonsib, R. Jersild, H.H. Yang, R.L. Baehner. Enhancement of chemotactic response and microtubule assembly in human leukocytes by ascorbic acid. *J. Cell. Physiol.* 1979;100:119–126. DOI: 10.1002/jcp.1041000112.
- [6] H. Hemilä, R.M. Douglas. Vitamin C and acute respiratory infections. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases* 3, 1999, 756–61
- [7] H. Hemilä. Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 16, 1997, 836–7.
- [8] H.J. De Groot, W.P. Manubulu-Choo, et al. Vitamin C pharmacokinetics in critically ill patients: a randomized trial of four iv regimens. *Chest.* 2018; 153:1368–77. DOI: 10.1016/j.chest.2018.02.025
- [9] H. Hemilä, E. Chalker. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. *Nutrients*, Mar 2019, 11(4):708, <https://doi.org/10.3390/nu11040708>
- [10] J. Choe, S. Kim. Quercetin and Ascorbic Acid Suppress Fructose-Induced NLRP3 Inflammasome Activation by Blocking Intracellular Shuttling of TXNIP in Human Macrophage Cell Lines. *Inflammation* 40, 980–994 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0542-4>
- [11] V. Patel, K. Dial, J. Wu, A.G. Gauthier, W. Wu, M. Lin, et al. Dietary antioxidants significantly attenuate hyperoxia-induced acute inflammatory lung injury by enhancing macrophage function via reducing the accumulation of airway HMGB1. *International Journal of Molecular Science*, 2020, 21(3): 977, <https://doi.org/10.3390/ijms21030977>
- [12] R.Z. Cheng. Can early and high intravenous dose of Vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery*, Mar 2020, <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100028>

## **Literatuurlijst voor melatonine**

- [1] J. Cui, F. Li, Z.-L. Shi. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, 17 (2019), pp. 181-192, DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- [2] R. Zhang, X. Wang, L. Ni, X. Di et al. COVID-19: Melatonine as a potential adjuvant treatment. *Life Science.*, 17 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>
- [3] R.J. Reiter, Q. Ma, R. Sharma. Treatment of Ebola and other infectious diseases: Melatonine “goes viral”. *Melatonine Res*, 3 (2020), pp. 43-57, DOI: 10.32794/mr11250047
- [4] X. Wu, H. Ji, Y. Wang, C. Gu, W. Gu, L. Hu, L. Zhu. Melatonine alleviates radiation-induced lung injury via regulation of miR-30e/NLRP3 axis. *Oxidative Med. Cell. Longev.*, 2019 (2019), p. 4087298, DOI: 10.1155/2019/4087298
- [5] S.-H. Huang, X.-J. Cao, W. Liu, X.-Y. Shi, W. Wei. Inhibitory effect of Melatonine on lung oxidative stress induced by respiratory syncytial virus infection in mice. *J. Pineal Res.*, 48 (2010), pp. 109-116, DOI: 10.1111/j.1600-079X.2009.00733.x
- [6] R. Hardeland. Melatonine and inflammation – story of a double-edged blade. *J Pineal Res.* 2018; 65(4):e12525. DOI: 10.1111/jpi.12525

- [7] C.-K. Sun, F.-Y. Lee, Y.-H. Kao, H.-J. Chiang, et al. Systemic combined Melatonin-mitochondria treatment improves acute respiratory distress syndrome in the rat. *J. Pineal Res.*, 58 (2015), pp. 137-150, DOI: 10.1111/jpi.12199
- [8] A.M. da Cunha Pedrosa, R. Weinlich, G.P. Mognol, B.K. Robbs, et al. Melatonin protects CD4+ T cells from activation-induced cell death by blocking NFAT-mediated CD95 ligand upregulation. *J. Immunol (Baltimore, Md.: 1950)*, 184 (2010), pp. 3487-3494, DOI: 10.4049/jimmunol.0902961
- [9] Z. Ahmadi, M. Ashrafizadeh. Melatonin as a potential modulator of Nrf2. *Fund. Clin. Pharmacol.*, 34 (2020), pp. 11-19, DOI: 10.1111/fcp.12498
- [10] X. Wu, H. Ji, Y. Wang, C. Gu, W. Gu, L. Hu, L. Zhu. Melatonin alleviates radiation-induced lung injury via regulation of miR-30e/NLRP3 axis. *Oxidative Med. Cell. Longev.*, 2019 (2019), p. 4087298, DOI: 10.1155/2019/4087298
- [11] C. Pieri, M. Marra, F. Moroni, et al. Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sciences*, 1994; 55(15):PL271-6, DOI: 10.1016/0024-3205(94)00666-0
- [12] J.V. Sarma, P.A. Ward. Oxidants and redox signaling in acute lung injury. *Compr. Physiol.*, 1 (2011), pp. 1365-1381, DOI : 10.1002/cphy.c100068
- [13] E. Gitto, R.J. Reiter, S.P. Cordaro, et al. Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of Melatonin. *Am. J. Perinatol.*, 21 (2004), pp. 209-216, DOI: 10.1055/s-2004-828610
- [14] Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang, F. Huang, F. Wang, J. Yuan, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* (2020), DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
- [15] S.C. Miller, S.R. Pandi-Perumal, A.I. Esquifino, D.P. Cardinali, G.J.M. Maestroni. The role of Melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer. *Int. J. Exp. Pathol.*, 87 (2006), pp. 81-87, DOI: 10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x
- [16] Y. Zhang, X.X. Li, J.J. Grailer, N. Wang, M. Wang, et al. Melatonin alleviates acute lung injury through inhibiting the NLRP3 inflammasome. *J. Pineal Res.*, 60 (2016), pp. 405-414, DOI: 10.1111/jpi.12322
- [17] H. Bazyar, H. Gholinezhad, L. Moradi, P. Salehi, et al. The effects of Melatonin supplementation in adjunct with non-surgical periodontal therapy on periodontal status, serum Melatonin and inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*, 27 (2019), pp. 67-76, DOI: 10.1007/s10787-018-0539-0
- [18] A.L. Sanchez-Lopez, G.G. Ortiz, F.P. Pacheco-Moises, et al. Efficacy of Melatonin on serum pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers in relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch. Med. Res.*, 49 (2018), pp. 391-398, DOI: 10.1016/j.arcmed.2018.12.004
- [19] M. Zarezadeh, M. Khorshidi, M. Emami, et al. Melatonin supplementation and pro-inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur. J. Nutr.* (2019), DOI: 10.1007/s00394-019-02123-0
- [20] M. Silvestri, G.A. Rossi. Melatonin: its possible role in the management of viral infections – a brief review. *Ital J Pediatr.* 2013;39:61.
- [21] J.A. Boga, A. Coto-Montes, S.A. Rosales-Corral, D.-X. Tan, R.J. Reiter. Beneficial actions of Melatonin in the management of viral infections: a new use for this “molecular handyman”? *Rev. Med. Virol.*, 22 (2012), pp. 323-338, DOI: 10.1002/rmv.1714
- [22] R.J. Reiter, Q. Ma, R. Sharma. Melatonin in mitochondria: mitigating clear and present dangers. *Physiology (Bethesda)*, 35 (2020), pp. 86-95, DOI: 10.1152/physiol.00034.2019

[23] R.S. Bourne, G.H. Mills, C. Minelli. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit. Care (London, England)*, 12 (2008), p. R52, DOI: 10.1186/cc6871

[24] J.J. Nordlund, A.B. Lerner. The effects of oral Melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45 (1977), pp. 768-774, DOI: 10.1210/jcem-45-4-768

## **Literatuurlijst voor vitamine D**

[1] M.F. Holick, et al. Photobiology of Vitamine D. *Vitamine D*, 1997, S. 33-39.

[2] H.F. DeLuca. Overview of general physiologic features and functions of Vitamine D. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S. Review.

[3] M.F. Holick. The Vitamine D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 153-165.

[4] R. Bouillon, C. Marcocci, G. Carmeliet, D. Bikle, et al. Skeletal and extraskelatal actions of Vitamine D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2019; 40: 1109-1151.

[5] A. Fabbri, M. Infante, C. Ricordi. Editorial – Vitamine D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020; 24: 4048-4052

[6] B. Vasarhelyi, A. Satori, F. Olajos, et al. Low Vitamine D levels among patients at Semmelweis University: Retrospective analysis during a one-year period. *Orv. Hetil.* 2011, 152, 1272–1277.

[7] A. Gasmi, S. Noor, T. Tippairote, et al. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. *Clinical Immunology* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108409>

[8] C. Aranow. Vitamine D and the immune system. *J Investig Med* 2011; 59: 881-886.

[9] B. Prietl, G. Treiber, T.R. Pieber, K. Amrein. Vitamine D and immune function. *Nutrients* 2013; 5: 2502-2521

[10] F. Baeke, T. Takiishi, H. Korf, C. Gysemans, C. Mathieu. Vitamine D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 482-496

[11] J.H. White. Vitamine D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13: 21-29.

[12] M.T. Zdrenghea, H. Makrinioti, C. Bagacean, A. Bush, S.L. Johnston, L.A. Stanciu. Vitamine D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol* 2017; 27. DOI: 10.1002/rmv.1909.

[13] S. Chen, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyVitamine D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007;179(3):1634–47.

[14] J.M. Lemire, J.S. Adams, V. Kermani-Arab, A.C. Bakke, R. Sakai, S.C. Jordan. 1,25-DihydroxyVitamine D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J. Immunol.* 1985;134:3032–3035.

[15] M.T. Cantorna. Mechanisms underlying the effect of Vitamine D on the immune system. *Proc. Nutr. Soc.* 2011;69:286–289. DOI: 10.1017/S0029665110001722.

- [16] M.T. Palmer, Y.K. Lee, C.L. Maynard, J.R. Oliver, D.D. Bikle, A.M. Jetten, C.T. Weaver. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyVitamine D3 on the development of effector CD4 T cells. *J. Biol. Chem.* 2011;286:997–1004.
- [17] A. Boonstra, et al. 1 $\alpha$ ,25-DihydroxyVitamine D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001;167(9):4974–80.
- [18] J. Tang, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol.* 2009;182(8):4624–32.
- [19] S. Gregori, et al. Regulatory T cells induced by 1  $\alpha$ ,25-dihydroxyVitamine D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol.* 2001;167(4):1945–53.
- [20] T. Wang, F.P. Nestel, V. Bourdeau, Y. Nagai, Q. Wang, et al. Cutting edge: 1,25-DihydroxyVitamine D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2004;173:2909–2912.
- [21] A.F. Gombart, N. Borregaard, H.P. Koefler. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the Vitamine D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyVitamine D3. *FASEB J.* 2005;19:1067–1077. DOI: 10.1096/fj.04-3284com.
- [22] P.T. Liu, S. Stenger, H. Li, L. Wenzel, B.H. Tan, S.R. Krutzik, et al. Toll-like receptor triggering of a Vitamine D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–1773. DOI: 10.1126/science.1123933
- [23] B. Ramanathan, E.G. Davis, C.R. Ross, F. Blecha. Cathelicidins: Microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes Infect.* 2002;4:361–372. DOI: 10.1016/S1286-4579(02)01549-6.
- [24] W.F. Rigby, M.G. Waugh. Decreased accessory cell function and costimulatory activity by 1,25-dihydroxyVitamine D3-treated monocytes. *Arthritis Rheum.* 1992; 35:110–119. DOI: 10.1002/art.1780350117
- [25] I. Laaksi, J.-P. Ruohola, P. Tuohimaa, A. Auvinen, et al. An association of serum Vitamine D concentrations <40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86:714–717.
- [26] A.A. Ginde, J.M. Mansbach, C.A. Camargo. Association between serum 25-hydroxyVitamine D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2009;169:384–390. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.560.
- [27] J.J. Cannell, R. Vieth, W. Willett, M. Zasloff, et al. Cod liver oil, vitamin A toxicity, frequent respiratory infections, and the Vitamine D deficiency epidemic. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2008;117:864–870.
- [28] J.J. Cannell, R. Vieth, J.C. Umhau, M.F. Holick, et al. Epidemic influenza and Vitamine D. *Epidemiol. Infect.* 2006;134:1129–1140. DOI: 10.1017/S0950268806007175.
- [29] P.N. Black, R. Scragg. Relationship between serum 25-hydroxyVitamine D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest.* 2005;128:3792–3798.
- [30] A.A. Litonjua, S.T. Weiss. Is Vitamine D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;120:1031–1035. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.028.
- [31] C.A. Camargo, D. Ganmaa, A.L. Frazier, F.F. Kirchberg, et al. Randomized trial of Vitamine D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics.* 2012;130:e561–e567. DOI: 10.1542/peds.2011-3029.
- [32] P. Bergman, A.-C. Norlin, S. Hansen, R.S. Rekha, et al. Vitamine D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: A randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open.* 2012;2 DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001663.
- [33] D.J. Berry, K. Hesketh, C. Power, E. Hyppönen. Vitamine D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr* 2011; 106: 1433-1440.

- [34] A.R. Martineau, D.A. Jolliffe, R.L. Hooper, L. Greenberg, et al. Vitamine D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i6583
- [35] J.R. Sabetta, P. DePetrillo, R.J. Cipriani, J. Smardin, et al. Serum 25-hydroxyvitamine D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One* 2010; 5: e11088.
- [36] D. Wang, X.Q. Chai, C.G. Magnussen, et al. Renin-angiotensin-system, a potential pharmacological candidate, in acute respiratory distress syndrome during mechanical ventilation. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019 Oct;58:101833. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101833.
- [37] C. Marchesi, P. Paradis, E.L. Schiffrin. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29:367–374.
- [38] A. Benigni, P. Cassis, G. Remuzzi. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med.* 2010 Jul; 2(7): 247–257. DOI: 10.1002/emmm.201000080
- [39] M.T. Smith, A. Muralidharan. Targeting angiotensin II type 2 receptor pathways to treat neuropathic pain and inflammatory pain. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2014,18(12); DOI: 10.1517/14728222.2014.957673
- [40] H. Zhang, A. Baker. Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy. *Crit Care.* 2017; 21: 305. DOI: 10.1186/s13054-017-1882-z
- [41] H. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2):271-280, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- [42] F.A. Rabi, M.S. Al Zoubi, G.A. Kasasbeh, et al. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens* 2020, 9(3), 231; <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
- [43] R.C. Dancer, D. Parekh, S. Lax, et al. Vitamine D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax.* 2015;70(7):617–624. DOI:10.1136/thoraxjnl-2014-206680
- [44] J. Xu, J. Yang, J. Chen, Q. Luo, et al. Vitamine D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Molecular medicine reports* 2017, 16(5), 7432–7438. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7546>
- [45] Y.C. Li. Chapter 40 - Vitamine D and the Renin-Angiotensin System. *Vitamine D (Third Edition)*, 2011, paginas 707-723. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381978-9.10040-X>
- [46] C.L. McMullan, L. Borgi, G.C. Curhan, et al. The effect of Vitamine D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *Journal of hypertension* 2017, 35(4), 822–829. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001220>
- [47] Y. Imai, K. Kuba, S. Rao, Y. Huan, F. Guo, B. Guan, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005, 436(7047), 112–116. <https://doi.org/10.1038/nature03712>
- [48] Y. Imai, K. Kuba, J.M. Penninger. Lessons from SARS: a new potential therapy for acute respiratory distress syndrome (ARDS) with angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). *Masui.* 2008 Mar;57(3):302-10.
- [49] J. Yang, H. Zhang, J. Xu. Effect of Vitamine D on ACE2 and Vitamine D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury. *Chinese Journal of Emergency*, 2016, 25(12). DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.12.016
- [50] C.L. Greiller, A.R. Martineau. Modulation of the immune response to respiratory viruses by Vitamine D. *Nutrients* 2015, 7(6), 4240–4270. <https://doi.org/10.3390/nu7064240>

- [51] E. Gwyer Findlay, S.M. Currie, D.J. Davidson. Cationic host defence peptides: potential as antiviral therapeutics. *BioDrugs* 2013, 27(5), 479–493. <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0039-0>
- [52] R. von Helden. Coronavirus - Abwehr mit Vitamine D? 13.02.2020, <https://www.youtube.com/watch?v=X-FEtsqF eoU &feature=youtu.be>
- [53] E. Hazrati, B. Galen, W. Lu, W. Wang, Y. Ouyang, et al. Human  $\alpha$ - and  $\beta$ -Defensins Block Multiple Steps in Herpes Simplex Virus Infection. *J Immunol* December 15, 2006, 177 (12) 8658-8666; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8658>
- [54] W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell et al. Evidence that Vitamine D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020, 12(4), 988; <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- [55] S.J. Wimalawansa. COVID-19 might be fought by 2 doses of Vitamine D (200,000-300,000 IU each), Feb 2020, *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 7 (2020) 432-438.
- [56] U. Gröber, K. Kisters. Corona, Influenza & Co. Wie ich mein Immunsystem effektiv mit Mikronährstoffen stärken - ein Patientenratgeber, 24 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2020 (April 2020)
- [57] Vitamine D hochdosiert. Dr. Schweikart Verlag. <https://www.vitamind.net/hochdosiert>

## Literatuurlijst voor zink

- [1] M. Mares, H. Haase. Zinc and immunity: an essential interrelation. *Arch Biochem Biophys*. 2016;611:58-65. <https://doi.org/10.1016/j.Afb.2016.03.022>
- [2] M.J. Tuerk, N. Fazel. Zinc deficiency. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2009;25:136-143. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328321b>
- [3] H. Hemilä. Common Cold Treatment Using Zinc. *JAMA*, 314 (2015) 730.
- [4] S.A. Read, S. Obeid, C. Ahlenstiel, G. Ahlenstiel. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr*, 10 (2019) 696-710.
- [5] G.A. Eby. Zinc lozenges as cure for the common cold - a review and hypothesis. *Med Hypotheses*, 74 (2010) 482-492.
- [6] H. Hemila. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J*, 5 (2011) 51-58.
- [7] A.J. te Velthuis, S.H. van den Worm, A.C. Sims, R.S. Baric, E.J. Snijder, M.J. van Hemert. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*, 6 (2010) e1001176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>
- [8] N. Uchida, K. Ohyama, T. Bessho, B. Yuan, T. Yamakawa. Effect of antioxidants on apoptosis induced by influenza virus infection: inhibition of viral gene replication and transcription with pyrrolidine dithiocarbamate. *Antiviral Res*, 56 (2002) 207-217.
- [9] J.M. Phillips, et al. Neurovirulent Murine Coronavirus JHM.SD uses cellular Zinc Metalloproteases for Virus Entry and cell-cell Fusion. *J Virol*, 91 (8) (2017)
- [10] Y.-S. Han, et al. Papain-like protease 2 (PLP2) from severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-



- CoV): expression, purification, characterization, and inhibition. *Biochemistry*, 44 (30) (2005), p. 10349[11] Z.A. Bhutta, R.E. Black, K.H. Brown, J.M. Gardner, S. Gore, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. *J Pediatr*, 135 (1999) 689-697.
- [12] I. Cakman, H. Kirchner, L. Rink. Zinc supplementation reconstitutes the production of interferon-alpha by leukocytes from elderly persons. *J Interferon Cytokine Res*, 17 (1997) 469-472.
- [13] M. Salas, H. Kirchner. Induction of interferon-gamma in human leukocyte cultures stimulated by Zn<sup>2+</sup>. *Clin Immunol Immunopathol*, 45 (1987) 139-142.
- [14] A.S. Prasad. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr*, 137 (2007) 1345-1349.
- [15] A.S. Prasad, S. Meftah, J. Abdallah, J. Kaplan, et al. Serum thymulin in human zinc deficiency. *J Clin Invest*, 82 (1988) 1202-1210.
- [16] W.G. Telford, P.J. Fraker. Preferential induction of apoptosis in mouse CD4+CD8+ alpha beta TCRloCD3 epsilon lo thymocytes by zinc. *J Cell Physiol*, 164 (1995) 259-270.
- [17] P.J. Fraker, W.G. Telford. A reappraisal of the role of zinc in life and death decisions of cells. *Proc Soc Exp Biol Med*, 215 (1997) 229-236.
- [18] P.J. Fraker, P. DePasquale-Jardieu, C.M. Zwickl, R.W. Luecke. Regeneration of T-cell helper function in zinc-deficient adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 75 (1978) 5660-5664.
- [19] S. Sazawal, S. Jalla, S. Mazumder, A. Sinha, R.E. Black, M.K. Bhan. Effect of zinc supplementation on cell-mediated immunity and lymphocyte subsets in preschool children. *Indian Pediatr*, 34 (1997) 589-597.
- [20] K.R. Wessells, K.H. Brown. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS One*, 7 (2012) e50568.
- [21] R. Armitage, L.B. Nellums. COVID-19 and the consequences of isolating the elderly. *Lancet Public Health*, (2020).
- [22] R. Kunz, M. Minder, COVID-19 pandemic: palliative care for elderly and frail patients at home and in residential and nursing homes. *Swiss Med Weekly*, 150 (2020) w20235.
- [23] A.S. Prasad, F.W. Beck, B. Bao, J.T. Fitzgerald, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*, 85 (2007) 837-844.
- [24] M.S. Razzaque. COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance? Preprints 2020, 2020040006; DOI: 10.20944/preprints202004.0006.v1
- [25] U. Gröber, K. Kisters. Corona, Influenza & Co. Wie ich mein Immunsystem effektiv mit Mikronährstoffen stärken - ein Patientenratgeber, 24 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2020 (April 2020)

## Literatuurlijst voor selenium

- [1] S. Gromer, J.K. Eubel, B.L. Lee, J. Jacob. Human selenoproteins at a glance. *Cell Mol Life Sci*. 2005 Nov; 62(21):2414-37.
- [2] O.M. Guillin, C. Vindry, T. Ohlmann, L. Chavatte. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients*, 11 (2019), p. 2101

- [3] G.D. Jones, B. Droz, P. Greve, P. Gottschalk, D. Poffet, et al. Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2017, DOI: 10.1073/pnas.1611576114
- [4] M.A. Beck, H.K. Nelson, Q. Shi, P. Van Dael, et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J.*, 15 (2001), pp. 1481-1483
- [5] F. Girodon, P. Galan, A.L. Monget, M.C. Boutron-Ruault, et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. *MIN. VIT.AOX. Geriatric Network. Arch Intern Med* 1999; 159:748-54.
- [6] C.S. Broome, F. McArdle, J.A. Kyle, F. Andrews, N.M. Lowe, et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr.* 2004 Jul;80(1):154-62, DOI: 10.1093/ajcn/80.1.154
- [7] V. Pagmantidis, C. Méplan, E.M. van Schothorst, J. Keijer, J.E. Hesketh. Supplementation of healthy volunteers with nutritionally relevant amounts of selenium increases the expression of lymphocyte protein biosynthesis genes. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jan; 87(1):181-9.
- [8] Z. Huang, A.H. Rose, P.R. Hoffmann. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2012 Apr 1; 16(7):705-43.
- [9] F.W. Hoffmann, A.C. Hashimoto, L.A. Shafer, S. Dow, M.J. Berry, P.R. Hoffmann. Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. *J Nutr.* 2010 Jun; 140(6):1155-61.
- [10] U.H. Gandhi, N. Kaushal, K.C. Ravindra, S. Hegde, et al. Selenoprotein-dependent up-regulation of hematopoietic prostaglandin D2 synthase in macrophages is mediated through the activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma. *J Biol Chem.* 2011 Aug 5; 286(31):27471-82.
- [11] H. Steinbrenner, S. Al-Quraishy, M.A. Dhill, et al. Dietary Selenium in Adjuvant Therapy of Viral and Bacterial Infections. *Advances in Nutrition*, 2015, 6(1):73-82, DOI: 10.3945/an.114.007575
- [12] C.G. Molteni, N. Principi, S. Esposito. Reactive oxygen and nitrogen species during viral infections. *Free Radic Res* 2014; 48:1163-9.
- [13] M.L. Reshi, Y.C. Su, J.R. Hong. RNA viruses: ROS-mediated cell death. *Int J Cell Biol* 2014; 2014:467452.
- [14] A.S. Lauring, J. Frydman, R. Andino. The role of mutational robustness in RNA virus evolution. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11:327-36.
- [15] M.A. Beck, et al. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr.* 2003 May; 133(5 Suppl 1):1463S-7S, DOI: 10.1093/jn/133.5.1463S.
- [16] M.A. Beck. Selenium and Vitamin E Status: Impact on Viral Pathogenicity. *The Journal of Nutrition*, Volume 137, Issue 5, May 2007, paginas 1338-1340, <https://doi.org/10.1093/jn/137.5.1338>
- [17] H. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2):271-280, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- [18] R. Sommerstein, C. Gräni. Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ* 2020; 368, DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>
- [19] T. Seko, S. Imamura, K. Ishihara, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme by selenoneine. *Fish Sci* 85, 731-736 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12562-019-01321-3>

- [20] B.J. Bhuyan et al. Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. *Org Biomol Chem*. 2011 Mar 7;9(5):1356-65. DOI: 10.1039/c0ob00823k
- [21] L. Fang, et al. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? - *The Lancet Respiratory Medicine*, March 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- [22] A.M. South, L. Tomlinson, D. Edmonston, et al. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0279-4>
- [23] M. Harthill. Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biol Trace Elem Res*. 2011, 143:1325-1336. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21318622>.
- [24] U. Gröber, K. Kisters. *Corona, Influenza & Co. Wie ich mein Immunsystem effektiv mit Mikronährstoffen stärke -ein Patientenratgeber*, 24 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2020 (April 2020)

**Heeft u nog vragen?**

**Bel gerust, we staan u graag te woord!**

**Tel. NL: 088 - 10 10 880**

**[info@biovis.de](mailto:info@biovis.de)**

## Illustratieverantwoording:

- © Siarhei - stock.adobe.com
- © ktsdesign - stock.adobe.com
- © utah778 - stock.adobe.com
- © natthakrit - stock.adobe.com
- © alexlmx - stock.adobe.com
- © tapaton - stock.adobe.com
- © corund - stock.adobe.com
- © biovis' Diagnostik MVZ GmbH

***biovis'***

**Diagnostik MVZ GmbH**

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de