

I-RECOVER

Managementprotocol voor long-COVID-19 syndroom

(Long Haul COVID-19 Syndrome, LHCS)

De hieronder geschetste aanpak is een consensusprotocol gebaseerd op een samenwerking onder leiding van Dr. Mobeed Syed ("Dr. Been"), Dr. Ram Yogendra, Dr. Bruce Patterson, Dr. Tina Peers, en de FLCCC Alliance. Gezien het gebrek aan klinische behandelingsproeven van het long-covid-19 syndroom, zijn deze aanbevelingen gebaseerd op de patho-fysiologische mechanismen van COVID-19 en postvirale ziekten, en op onze collectieve ervaring bij het observeren van ingrijpende en langdurige klinische reacties die met de onderstaande behandelingen zijn bereikt.

Dit protocol is ook gebruikt om het post-vaccinatie ontstekingsyndroom te behandelen, met hetzelfde resultaat. Zoals bij alle FLCCC Alliance-protocolen zullen de componenten, doses en behandelingsduur zich ontwikkelen naarmate meer klinische gegevens worden verzameld. Ga voor de meest actuele informatie over optionele behandelingen naar: flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 (zie hoofdstuk 'LHCS').

Initiële therapie voor long-covid-19 syndroom:

IVERMECTINE

Dosis van 0.2–0.4 mg/kg – eenmaal per dag bij maaltijden* gedurende 3–5 dagen (hogere doses zijn soms nodig bij anemie)
* Innemen op lege maag bij misselijkheid/diarree/anorexia.

Na 3–5 dagen overstappen op één of twee keer per week, afhankelijk van hoelang het duurt tot het symptoom zich herhaalt/aanhoudt.

Na 2–4 weken stoppen als alle symptomen zijn verdwenen en niet opnieuw optreden.

Relatieve contra-indicaties:

- Patiënten die warfarine gebruiken, moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden en de dosis moet worden aangepast.
- Bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven is een grondigere beoordeling van de risico's en voordelen noodzakelijk.



Als niet alle symptomen met ivermectine worden verholpen:

CORTICOSTEROÏDE THERAPIE

Een afbouwende dosis **prednison** als volgt:

1. 0,5 mg/kg dagelijks gedurende 5 dagen
2. 0,25 mg/kg dagelijks gedurende 5 dagen
3. 0,12 mg/kg dagelijks gedurende 5 dagen

'S ochtends innemen om de invloed op de nachtrust te beperken.

De volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen:

Verhoogde eetlust, stemmingswisselingen, slapeloosheid, verhoogde bloedsuikerwaarde, maagklachten.

Voor gebruik bij alle patiënten:

MACROFAGE/MONOCYTE REPOLARISATIETHERAPIE

- Vitamine C — 500 mg tweemaal daags
- Omega-3 vetzuren — 4 g/dag (Vascepa, Lovaza of DHA/EPA)
- Atorvastatine — 40 mg per dag
- Melatonine — 2–10 mg per nacht, beginnen met een lage dosis, opvoeren indien getolereerd bij afwezigheid van slaapverstoringen.

Aanvullend supplement

- Vitamine D3 — 2000–4000 IE per dag

DHA Docosahexaëenzuur IE Internationale Eenheden
EPA Eicosapentaëenzuur mg/kg dosis in mg per kg lichaamsgewicht

Als zich neurologische symptomen voordoen, zoals een slechte concentratie, vergeetachtigheid, stemmingsstoornissen:

FLUVOXAMINE

50 mg – tweemaal daags gedurende 15 dagen.

Verminder de dosis of zet de behandeling stop als er bijwerkingen optreden. Doses van slechts 9 mg tweemaal daags hebben een bewezen effect.

Houd de patiënt nauwlettend in de gaten; sommige patiënten slecht kunnen reageren. Sommige personen kunnen acute angst-aanvallen krijgen; deze patiënten moeten zorgvuldig worden bewaakt en behandeld om zeldzame escalatie naar suïcidaal of gewelddadig gedrag te voorkomen.

Bij presentatie met kortademigheid of lage zuurstofniveaus:

LONGEVALUATIE

Verwijs naar een longspecialist indien beschikbaar. Als dat niet het geval is moeten longfoto's (bij voorkeur CT) worden gemaakt om te beoordelen of er sprake is van secundaire organiserende pneumonie (OP, voorheen BOOP).

Als de bevindingen consistent zijn met secundaire OP, dan kan de **corticosteroïde therapie** zoals hieronder beschreven worden opgestart. In sommige gevallen moet de behandeling worden herhaald of verlengd als de symptomen of zuurstofbehoefte aanhouden.

CT Computertomografiescan
OP Organiserende Pneumonie

Als de symptomen na het gebruik van ivermectine en corticosteroïde behandelingen nog steeds niet zijn verdwenen of zich opnieuw voordoen:

BEHANDELING VAN VERMOEDELIJKE MASTCELACTIVERING

Kies een antihistamine type I en type II, en een mastcelstabilisator – bijvoorbeeld Loratadine, Famotidine en Rupatadine. Pas de medicijnen aan wanneer de patiënt slecht reageert op de behandeling. De door de Amerikaanse FDA goedgekeurde doses van veel van de onderstaande geneesmiddelen zijn eenmaal daags, maar kunnen tot driemaal daags worden toegediend, als er voorzichtig wordt gehandeld en de patiënten nauwlettend worden bewaakt om slechte reacties of bijwerkingen tijdig op te merken.

Eerstelijns behandeling

- Dieet met weinig histamine.
- *Type I antihistaminica:* Loratadine 10 mg of Cetirizine 10 mg of Fexofenadine 180 mg – driemaal daags indien de patiënt dat kan verdragen.
- *Type II antihistaminica:* Famotidine 20 mg of Nizatidine 150 mg – tweemaal daags indien de patiënt dat kan verdragen.
- *Mastcelstabilisatoren:*
 - Rupatadine 10 mg – eenmaal daags, of Ketotifen 1 mg – eenmaal daags 's avonds (meer indien getolereerd).
 - Eventueel toevoegen: Natriumcromoglicaat 200 mg – driemaal daags (langzaam opvoeren), of Quercetine 500 mg – driemaal daags.

Tweedelijns behandeling

- Montelukast 10 mg (pas op voor depressie bij sommige patiënten) – eenmaal daags.
- Een lage dosis naltrexon (LDN) – begin dagelijks met 0,5 mg, wekelijks verhogen met 0,5 mg tot 4,5 mg per dag. Vermijden indien opiaten worden gebruikt.
- Diazepam 0,5–1 mg tweemaal daags.
- SSRI's.

I-RECOVER

2/3

Managementprotocol voor long-COVID-19 syndroom

(Long Haul COVID-19 Syndrome, LHCS)

Het long-COVID-19 syndroom (long-covid, ook wel “post-COVID-19 syndroom” genoemd)

Uittreksel uit de “Guide to the Management of COVID-19” van Dr. Paul Marik / FLCCC Alliance
flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

Het long-COVID-19 syndroom (LHCS) wordt gekenmerkt door langdurige malaise, hoofdpijn, algemene vermoeidheid, slaapproblemen, haarverlies, reukstoornissen, verminderde eetlust, pijnlijke gewrichten, benauwdheid, pijn op de borst en verlies van cognitieve functie [400-411]. Tot 80% van de patiënten ervaart langdurige ziekte na COVID-19. LHCS wordt niet alleen waargenomen na de COVID-19-infectie, maar wordt ook waargenomen bij sommige mensen die zijn gevaccineerd (waarschijnlijk door de activering van monocytten door de spike-eiwitten uit het vaccin). LHCS kan na de acute infectie maandenlang aanhouden en bijna de helft van de patiënten meldt een verminderde levenskwaliteit. Patiënten kunnen langdurige neuropsychologische symptomen ervaren, onder andere op het gebied van cognitie. [409,412] Een verwarrende eigenschap van LHCS is dat het niet wordt voorspeld door de ernst van de oorspronkelijke ziekte; post-COVID-19 treft vaak de milde tot matige gevallen en jongvolwassenen die geen ademhalingsondersteuning of intensieve zorg nodig hadden. [411] De symptomen van LHCS zijn in de meeste gevallen zeer vergelijkbaar met het chronisch ontstekingsreactiesyndroom (CIRS) / myalgische encefalomyelitis / chronisch vermoeidheidssyndroom. [411] Een belangrijke onderscheidende factor ten opzichte van CIRS is de constatering dat LHCS zonder ondersteuning blijft verbeteren, zij het langzaam in de meeste gevallen. Een andere belangrijke constatering is dat LHCS meer jongeren treft, in vergelijking met ernstige COVID-19, waarbij vooral ouderen of personen met comorbiditeiten worden getroffen. Bovendien is de gelijkenis tussen het mastcelactiveringssyndroom en het LHCS waargenomen, en velen beschouwen post-COVID-19 als een variant van het mastcelactiveringssyndroom. [413]

Het LHCS-syndroom is uiterst heterogeen en is waarschijnlijk het gevolg van een verscheidenheid aan pathogenetische mechanismen. Bovendien is het waarschijnlijk dat vertraagde behandeling (met ivermectine) in de vroeg-symptomatische fase zal resulteren in een hoge virale besmetting die het risico op en de ernst van LHCS verhoogt. Ter verklaring van LHCS worden de volgende theorieën voorondersteld: [411]

1. Aanhoudende ademhalingsproblemen (benauwdheid, hoest, verminderde inspanningstolerantie) kunnen gerelateerd zijn aan niet-verholpen organiserende pneumonie (activeren van longmacrofagen).
2. Monocyttenactiveringssyndroom. De persistentie van viraal afval in de monocytten resulteert in een doorlopende immunologische reactie in een poging, door het immuunsysteem, de aanvallende proteïne(s) en virale rna-fragmenten op te ruimen.
3. De neurologische symptomen kunnen een aanverwante micro- en/of macrovasculaire trombotische ziekte zijn die bij ernstige gevallen van COVID-19 vaak voorkomt. [414] Hersenscans (MRI) 3 maanden na de infectie toonden microstructurele veranderingen aan bij 55% van de patiënten. [415] Bovendien kunnen kenmerken van encefalopathie mogelijk verband houden met encefalitis (hersenenontsteking) en auto-reactieve hersenantilichamen [416], evenals ernstige hersenvatvernauwing. [417] De microvaatstelsel van de hersenen toont ACE-2-receptoren en SARS-CoV-2 “pseudovirions” kunnen zich binden aan het microvasculaire endothelium, wat hersenenontsteking en bloedstolling veroorzaakt. [418].

4. De onthulling van het mastcelactiveringssyndroom (MCAS), of het triggeren van het mastcelactiveringssyndroom. Mastcellen zijn aanwezig in de hersenen, met name in de mediane eminentie van de hypothalamus, waar ze perivasculair dicht bij de zenuwuiteinden liggen die positief zijn voor corticotrofine-vrijgevend hormoon. [419] Na stimulatie geven mastcellen ontstekingsmediators af, zoals histamine, tryptase, chemokines en cytokines, die kunnen resulteren in neurovasculaire ontsteking. [419] De “hersennmist” of “brain fog”, cognitieve beperkingen en algemene vermoeidheid die worden gemeld bij long-COVID-19 kunnen het gevolg zijn van neurovasculaire ontstekingen die in verband kunnen worden gebracht met mastcellen.

Klinische tekenen en symptomen kunnen worden ingedeeld in de volgende clusters. De reden voor deze indeling is orgaanspecifieke doelgerichte therapie/geïndividualiseerde therapie mogelijk te maken.

1. Ademhaling: benauwdheid, neusverstopping, aanhoudende hoest, etc.
2. Neurologisch/psychiatrisch: hersennmist, malaise, vermoeidheid, hoofdpijn, migraine, depressie, aangetast concentratievermogen/niet kunnen focussen, veranderde cognitie, slaperigheid, duizeligheid, paniekaanvallen, tinnitus, anosmie, fantoomgeuren, etc.
3. Musculoskeletaal: myalgie, vermoeidheid, zwakte, gewrichtspijnen, onvermogen om te bewegen, post-inspanningsmalaise, onvermogen om normale activiteiten van het dagelijks leven (ADL's) uit te voeren.
4. Cardiovasculair: Hartkloppingen, hartritme stoornissen, klachten die lijken op het syndroom van Raynaud, hoge bloeddruk en tachycardie bij inspanning.
5. Autonoom: posturaal tachycardiesyndroom (POTs), abnormaal zweten.
6. Maagdarmlaasten: Anorexia, diarree, opgeblazen gevoel, braken, misselijkheid, etc.
7. Dermatologisch: Jeuk, uitslag, dermatografie
8. Slijmvliezen: Loopneus, niezen, brandende en jeukende ogen.

Behandelingsaanpak

De behandeling moet geïndividualiseerd worden op basis van de groepsindeling van klinische tekenen en symptomen. Over het algemeen is het echter waarschijnlijk dat patiënten die tijdens de acute symptomatische fase onvoldoende antivirale behandeling (ivermectine) en tijdens de acute fase van COVID-19 onvoldoende ontstekingsremmende/macrofage repolarisatietherapie (corticosteroiden, statines, omega-3-vetzuren, fluvoxamine, ivermectine, etc.) hebben ontvangen, veel waarschijnlijker post-COVID-19 syndroom zullen ontwikkelen. Bij patiënten met aanhoudende ademhalingsproblemen wordt beeldvorming van de longen aanbevolen (bij voorkeur een CT-scan van de borstkas). Patiënten met een niet-verholpen longontsteking (georganiseerde pneumonie) moeten worden behandeld met een corticosteroidenkuur (prednison) en nauwgezet worden bewaakt. De CRP worden gemeten en deze patiënten moeten uitgebreide corticosteroiden (getitreerd op de CRP) aangeboden

I-RECOVER

3/3

Managementprotocol voor long-COVID-19 syndroom

(Long Haul COVID-19 Syndrome, LHCS)

krijgen. Net als bij patiënten die zijn hersteld van een septische schok [420] kan een langdurige (vele maanden) immuunverstoring met verhoogde pro- en anti-ontstekingscytokines bijdragen aan het LHCS. Dit is waarschijnlijk het gevolg van het monocytactiveringssyndroom en monocytrepolarisatietherapie is daarom de aangewezen behandeling. Bovendien kan met een cytokinerieks doelgerichte ontstekingsremmende therapie worden toegediend (Maraviroc bij patiënten met hoge CCR5-gehalten). Er moet worden opgemerkt dat net als bij omega-3-vetzuren er voor corticosteroiden is aangetoond dat zij de expressie van pro-resolvende lipiden, waaronder Protectine D1 en Resolvine D4, verhogen. [421]

Een onbekend aantal patiënten die zijn hersteld van de bij COVID-19 ontwikkelde georganiseerde pneumonie (OP) zullen longfibrose ontwikkelen, met bijbehorende beperking van hun activiteiten. Longfunctietests tonen een beperkend patroon met een verminderd restvolume en DLCO aan.[406] Deze patiënten moeten worden doorverwezen naar een longspecialist met ervaring in longfibrose. Antifibrosebehandeling kan een rol spelen bij deze patiënten, [380-383], maar er zijn extra gegevens nodig voordat deze therapie algemener kan worden aanbevolen. Zoals hierboven besproken kan de serotoninerceptorblocker cyproheptadine mogelijk het risico op longfibrose verminderen. [256]

Verwijzingen

256. Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES et al. Effect of antisero-tonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-23.
380. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
381. Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB et al. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
382. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
383. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.
400. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
401. Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
402. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020.
403. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
404. Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.
405. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.
406. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021.
407. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open* 2021; 4:e210830.
408. Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry* 2021.
409. Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *medRxiv* 2021.
410. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
411. Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
412. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021.
413. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
414. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. *The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. medRxiv* 2020.
415. Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine* 2020.
416. Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021.
417. Sirous R, Taghvaei R, Hellinger JC et al. COVID-19-associated encephalopathy with fulminant cerebral vasoconstriction: CT and MRI findings. *Radiology Case Reports* 2020; 15:2208-12.
418. Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 106:106-16.
419. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-41.
420. Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit Care* 2018; 22:42.
421. Andreakos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy* 2020.
422. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188. 2020. National Institute for Health and Care Excellence. 4-26-2021.
423. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amitgdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
424. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46:306-8.
425. Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF-κB, inhibited by methoxyluteolin. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
426. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S et al. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-52.
427. Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuropeptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-71.
428. Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-88.

Disclaimer

Het I-RECOVER-protocol wordt uitsluitend gebruikt op basis van klinische ervaringen en is dus uitsluitend bedoeld voor educatieve doeleinden voor zorgverleners met betrekking tot potentieel voordelige benaderingen voor empirische behandeling van het Long-COVID-19 syndroom. Negeer nooit professioneel medisch advies vanwege iets dat u op onze website en in onze publicaties heeft gelezen. Dit is niet bedoeld als vervanging voor professioneel medisch advies voor, diagnose van of behandeling van een patiënt. De behandeling van een individuele patiënt wordt bepaald door veel factoren en moet dus afhangen van het oordeel van uw arts of gekwalificeerde zorgverlener. Vraag altijd hun advies bij vragen die u mogelijk heeft over uw medische aandoening of gezondheid.



Controleer regelmatig of er updates van onze protocollen zijn!

Onze medicijnaanbevelingen en de doseringen kunnen worden bijgewerkt naarmate er meer wetenschappelijke onderzoeken worden uitgevoerd.