

ISSN: 2574 -1241

DOI: 10.26717/BJSTR.2022.47.007512

Forschungsstudie zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit des Nahrungsergänzungsmittels VITAMIC BIOSEN[®], einer Kombination aus Curcumin, Vitamin C und Boswellia Serrata, bei Personen mit Symptomen, die mit LONG COVID übereinstimmen und die gegen SARS-CoV2 geimpft wurden

Francisco Mera Cordero
Direktor LONG COVID Unit Blue Health Care, Spanien

Veröffentlicht am 7. Dezember 2022

Hintergrund und Kontext

In dem Maße, wie die Zahl der Patienten mit LONG COVID zunimmt, wächst auch die Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit COVID-19 und das Wissen über die Nachsorge und die Entwicklung der Erkrankung. Der Zustand bei Patienten mit persistierenden Symptomen (*mehr als 4 Wochen nach dem Auftreten der ersten Symptome bei COVID-19 Erkrankung*) wird als post-akutes COVID-Syndrom oder LONG COVID bezeichnet [1-7].

In einigen Studien wird geschätzt, dass 10 % der Patienten mit COVID-19 von LONG COVID betroffen sind. Die Wahrscheinlichkeit, diese Krankheit zu entwickeln, scheint nicht mit dem Schweregrad in der akuten Phase zusammenzuhängen [5], d. h. einige Risikofaktoren, die mit einer schlechten Prognose in der akuten Phase assoziiert sind (männliches Geschlecht, höheres Alter oder Komorbiditäten), scheinen keine wesentlichen Faktoren für die Entwicklung von LONG COVID zu sein. Tatsächlich deuten aktuelle Daten darauf hin, dass Patienten mit LONG COVID überwiegend weiblich (78,9 %) und zwischen 30 und 59 Jahre alt (86,9 %) sind und nur etwa 8 % zuvor in ein Krankenhaus eingeliefert wurden [8].

Bei etwa 65 % der Patienten mit LONG COVID können die Symptome länger als 6 Monate andauern [8]. Das postakute COVID-Syndrom ist eine Multiorganerkrankung. Die vorherrschenden Symptome sind Dyspnoe, Husten, Asthenie, Anosmie, Altersschwäche, Kopfschmerzen und geistige Verwirrung [8-10]. Die klinische Präsentation kann in Form von Schüben oder in einer stabileren, kontinuierlichen Form erfolgen. Häufig wird über erhebliche Defizite bei den Aktivitäten des täglichen Lebens, einschließlich der Selbstversorgung und sozialer Aktivitäten, berichtet.

Obwohl beim Verständnis der Ursachen von SARS-CoV-2 in der akuten Phase große Fortschritte erzielt wurden, gibt es bei LONG COVID noch viele Unbekannte [4,6]. Es ist unklar, ob die chronischen Symptome auf die Folgen der SARS-CoV-2-Infektion in mehreren Organen oder auf indirekte Effekte wie die Hyperaktivierung des Immunsystems und die Entwicklung von Autoimmunität zurückzuführen sind. Die durch Zytokine vermittelte Entzündungsreaktion spielt eine zentrale Rolle bei LONG COVID. Es gibt Veröffentlichungen, die eine differenzierte Reaktion beschreiben. Marker für diese immunvermittelte Reaktion bei LONG COVID sind Interleukin 6 (IL-6), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF) und Interferon gamma (IFNG) [11].

Behandlungserfolge bei Patienten, die an LONG COVID leiden, sind bisher eher die Ausnahme. Glücklicherweise gibt es jetzt mit Unterstützung von VITAMIC BIOSEN® ein Nahrungsergänzungsmittel, das als Ergänzung zu der vom Arzt verordneten Behandlung eine vielversprechende Wirkung bei der Verbesserung der Symptomatik vieler dieser Patienten zeigt. Durch die Verbesserung bewährter therapeutischer Wirkstoffe mit der MyCell-Technologie wurde ein entscheidender Durchbruch erzielt. Die Wirkstoffe in VITAMIC BIOSEN® sind *Boswellia serrata*, *Curcuma longa* und Vitamin C. Während diese ursprünglich eine sehr geringe Bioverfügbarkeit und damit eine sehr geringe Wirksamkeit aufweisen, kann die MyCell-Technologie diese Probleme überwinden. Sie weist einen reduzierten First-Pass-Effekt, eine Bioverfügbarkeit von fast 100 % und vor allem eine stark verbesserte Fähigkeit auf, in die Zielzellen einzudringen.

Der Extrakt aus *Boswellia serrata* zeigt bei der Behandlung ähnlicher Symptome, wie sie bei COVID-19-Patienten auftreten, mehrere positive Wirkungen. Die vielversprechende Wirkung von *Boswellia* kann auf seine antioxidative, entzündungshemmende, immunmodulatorische, kardioprotektive, plättchenaggregationshemmende, antibakterielle, pilzhemmende und weitgehend antivirale Aktivität zurückgeführt werden. *Boswellia* wirkt über mehrere Mechanismen. Der gängigste Mechanismus dürfte in der direkten Interaktion mit Interleukin-b-Kinasen und der Hemmung der Genexpression bestehen. Der jüngst vorgeschlagene Mechanismus besteht jedoch darin, dass *Boswellia* nicht nur die Bildung der klassischen 5-Lipoxygenase-Produkte hemmt, sondern auch entzündungshemmende Modulatoren produziert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass *Boswellia serrata*-Extrakt zur Verbesserung der adaptiven Immunantwort bei leichten bis mittelschweren Symptomen von COVID-19 nützlich sein kann. *Boswellia* kann jedoch bei der Unterdrückung einer unkontrollierten Aktivierung der angeborenen Immunantwort von Nutzen sein [12]. Es hat eine retrovirale Wirkung gegen Herpesviren aufgrund der Hemmung von NF-κB, das für die Virusreplikation unerlässlich ist, und einer signifikanten Verringerung der NF-κB- und p38-MAP-Kinase-Aktivierung, mit verringerter Expression von TNF-α (Tumornekrose) und IL-1β und IL-6 [13] (Abbildungen 1-4).

Curcumin, der Wirkstoff in *Curcuma longa*, weist entzündungshemmende, antioxidative, antimikrobielle, hypoglykämische, wundheilende, chemopräventive, chemosensibilisierende und radiosensibilisierende Eigenschaften auf [14]. Mehrere Curcumin-Derivate haben nachweislich antivirale Eigenschaften. Die Pflanze *Curcuma longa* wird seit Jahrhunderten mit einem guten Sicherheitsprofil verwendet. Es hat sich auch als wirksam gegen Influenza-A-Virusinfektionen erwiesen, indem es die Immunreaktion reguliert und so eine Verletzung des Lungengewebes verhindert [14,15].

Vitamin C: Müdigkeit ist bei Patienten nach viralen und anderen Infektionen weit verbreitet. Wirksame Behandlungsmöglichkeiten sind immer noch sehr rar. Die Wirkung von Vitamin C bei postviraler Müdigkeit, insbesondere beim akuten COVID-Syndrom, wurde durch eine systematische Überprüfung der Literatur neu bewertet. In der Vitamin-C-Gruppe wurde eine signifikante Verringerung der Müdigkeitswerte im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Symptome, die mit der Müdigkeit einhergehen, wie Schlafstörungen, Konzentrationsschwäche, Depressionen und Schmerzen, wurden ebenfalls häufig gemildert. Oxidativer Stress, Entzündungen und Durchblutungsstörungen, die wesentlich zur Müdigkeit beitragen, werden auch bei anhaltender Müdigkeit aufgrund von COVID angesprochen. Daher könnte die antioxidative, entzündungshemmende, endothelregenerierende und immunmodulatorische Wirkung von intravenösem Vitamin C eine geeignete Behandlungsoption sein [16].

Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt/Variable ist, dass LONG COVID bei Patienten mit negativen mikrobiologischen Tests, aber mit verbleibenden, anhaltenden oder wiederkehrenden Symptomen wie Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Husten, Myalgien, Arthralgien, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, kognitiven Einschränkungen und Hautausschlägen auftritt. Die Symptome halten länger als 12 Wochen an und können nicht auf eine andere Diagnose zurückgeführt werden, obwohl labortechnische und radiopathologische Befunde darauf hindeuten, dass LONG COVID teilweise eine immunvermittelte chronische entzündliche (rheumatische) Erkrankung simuliert. Tatsächlich weisen zahlreiche Patienten Autoantikörper auf, die auf eine post-COVID-19-Autoimmunreaktion hindeuten. Ebenso hat die Kernspintomographie bei diesen Patienten Veränderungen in den Hauptzielorganen des SARS-CoV-2-Coronavirus ergeben, die mit Entzündungsmarkern korrelieren, was wiederum auf einen Zusammenhang zwischen Organschädigung und immun-entzündlicher Dysfunktion bei Patienten mit LONG COVID hinweist. Zahlreiche phänotypische Merkmale, die mit LONG COVID assoziiert sind, wurden beschrieben, und eine Meta-Analyse des klinischen Phänotyps von Patienten mit LONG COVID wurde kürzlich veröffentlicht.

Die Identifizierung molekularer Biomarker, die uns helfen, die pathogenen Mechanismen und die heterogene pathophysiologische Reaktion zu verstehen, die die Infektion in den wichtigsten Zielorganen von SARS-CoV-2 auslöst, ist dringend erforderlich. Der Mangel an geeigneten Diagnosetechnologien hat jedoch die Umsetzung der Präzisionsmedizin behindert, die zu einer besseren Behandlung von Patienten mit COVID-19 beitragen könnte. Daher könnten Fortschritte in dieser Richtung dazu beitragen, COVID-19-Patienten besser zu klassifizieren und sie in pathogene und molekulare pathophysiologische Subtypen einzuteilen, was wiederum neue Formen des klinischen und therapeutischen Managements in jedem Stadium der Krankheit, von der ambulanten Kontrolle bis zum Aufenthalt auf der Intensivstation zur Folge hätte. Die funktionelle Gehirn-Lungen-Achse ist ein bevorzugtes Ziel von COVID19, und ihre pathophysiologische Reaktion spielt eine entscheidende Rolle für den klinischen Schweregrad der Krankheit, aber auch für ihre Langzeitfolgen [17,18]. Nach fast zwei Jahren Pandemie und angesichts einer alarmierenden Zunahme von Fällen mit LONG COVID-Syndrom ist die Untersuchung molekularer Biomarker von COVID-19 nun dringend erforderlich. Die Ergebnisse dieser Studie stützen sich auf die Ergebnisse der Studien zur Enzephalo-Hepato-Pulmonalen Achse, die dazu beitragen, die pathogenen Mechanismen und die pathophysiologische Reaktion zu objektivieren, die die Infektion im Gehirn, in der Leber und in der Lunge ausgelöst hat, die häufig bereits durch frühere Pathologien des infizierten Patienten, einschließlich des metabolischen Syndroms, verändert sind, wie im beigefügten Schema dargestellt.

GESTALTUNG

Hypothese

Die in dieser Studie zu prüfende Hypothese lautet, dass die Anwendung von VITAMIC BIOSEN[®], in einer Dosis von 10 Tropfen zweimal täglich oral für 6 Wochen zusätzlich zu den möglichen Behandlungen, die der Patient einnimmt, den funktionellen Zustand und die Symptomatik von Patienten, die an einem post-akuten COVID-Syndrom (LONG COVID) verbessert. Darüber hinaus und auf dieser Grundlage zielt das Projekt darauf ab die Untersuchung der Enzephalo-Hepato-Pulmonalen immuninflammatorischen Reaktivität zu untersuchen und eine Reihe organspezifischer molekularer Biomarker zusammenführen, die uns helfen werden, die pathogenen und physio-pathologischen molekularen Muster des Patienten zu verstehen.

Einschlusskriterien

Auswahlkriterien und Teilnehmerverwaltung

- Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand von Patienten, die in Arztpraxen und in Verbänden, die Patienten mit LONG COVID betreuen, vorstellig wurden. Probanden, die die allgemeinen Einschlusskriterien erfüllten, wurden zur Teilnahme an der Studie eingeladen.

Studienbedingungen:

- Anhaltende Symptome des postakuten COVID-Syndroms (PACS) von mehr als einem Monat mit einem Post Covid Functional Score (PCFS) zwischen eins und vier. Personen zwischen 18 und 80 Jahren, die einige der folgenden Symptome aufweisen: Husten, Dyspnoe, Asthenie, Anosmie, Ageusie, Kopfschmerzen und geistige Verwirrung, die in der Einleitung und im Kontext entwickelt wurden.
- Der Patient muss mindestens eine Dosis eines vom spanischen Gesundheitssystem angebotenen Impfstoffs erhalten haben.
- Der Patient erklärt sich bereit, das Nahrungsergänzungsmittel VITAMIC BIOSEN[®] einzunehmen, das ihm während der 6 Wochen zugewiesen wird.
- Der Patient erklärt sich ausdrücklich damit einverstanden, an der Studie über das elektronische Datenerfassungsbuch (eCRD) teilzunehmen. (EXPRESS ACCEPTANCE. APPENDIX I) und, falls er/sie zu Kohorte B gehört, unterschreibt er/sie auch die Einverständniserklärung (APPENDIX II), nachdem er/sie über seine/ihre Teilnahme informiert wurde.

Ausschlusskriterien

Bekannte Überempfindlichkeit gegen VITAMIC BIOSEN[®].

Aktive Malignität

- Laufende oder kürzlich erfolgte Chemotherapie (<6 Monate)
- HIV-Infektion (Human Immunodeficiency Virus) in der Anamnese oder ein schwer immungeschwächter Zustand
- Verwendung von Montelukast oder Zafirlukast \leq 30 Tage vor Einschluss
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie im letzten Monat
- Frauen, die schwanger sind oder stillen

Kriterien für das Ausscheiden von Probanden

Die Patienten konnten ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jederzeit und aus jedem Grund freiwillig zurückziehen, ohne eine Erklärung abzugeben. Der Prüfer fragte jedoch nach dem Grund und nahm die Informationen auf, sofern der Patient keine Bedenken hatte, die relevanten Informationen freiwillig zu geben. Die Studienbehandlung wurde dann fortgesetzt, und es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt. Es wurden keine weiteren Versuche unternommen, mit dem Patienten in Kontakt zu treten, es sei denn, es lagen Sicherheitsergebnisse vor, die eine Mitteilung oder ein Follow-up erforderten. Probanden, die sich freiwillig aus der Studie zurückzogen, wurden nicht ersetzt. Die Studiendaten von Patienten, die ihre Teilnahme zurückzogen, wurden in die Analyse einbezogen, mit Ausnahme der Daten, bei denen die Patienten bei ihrem Rücktritt widersprochen hatten.

Ausscheiden während der klinischen Nachbeobachtung

Bei Patienten, deren aktueller Status unbekannt war, weil sie nicht zu den Studienbesuchen erschienen (oder telefonisch nicht reagierten), ohne ihre Absicht zum Ausstieg zu erklären, versuchte der Prüfarzt, den Patienten oder seinen Arzt zu kontaktieren (mindestens drei Telefonate an verschiedenen Tagen), und vermerkte im Originaldokument die Schritte, die unternommen wurden, um den Patienten zu kontaktieren, z.B. die Daten der Telefonate. Es wurde nicht als Verlust des Follow-up der klinischen Studie angesehen, bis der letzte Besuch vorüber war.

Hauptziel

Bewertung, ob das Produkt VITAMIC BIOSEN® den funktionellen Status und die Symptomatik der Patienten verbessert, anhand der Veränderungen, die bei jedem Patienten nach sechswöchiger Nachbeobachtung in den Ergebnissen der verwendeten Skalen beobachtet wurden.

Sekundärziel

Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Veränderung der Symptomatik der Personen und der Veränderung spezifischer Biomarker der Immunentzündung auf der Enzephalo-Hepato-Pulmonalen Achse.

FORSCHUNGSMETHODEN

Forschungsdesign

Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie mit geringer Intervention, an der 60 Patienten mit postakutem COVID-Syndrom (LONG COVID) teilnehmen. Diese Patienten bilden die Kohorte A, also die gesamte Studienpopulation. Die Patienten werden zusätzlich zweimal täglich 10 Tropfen des Nahrungsergänzungsmittels VITAMIC BIOSEN® einnehmen. VITAMIC BIOSEN® ist ein zugelassenes Nahrungsergänzungsmittel mit langjähriger Anwendungserfahrung und einem hervorragenden Sicherheitsprofil. Da die grundlegende Art der Behandlung bei diesen Patienten mit LONG COVID unverändert bleibt, wird diese Studie als sehr interventionsarm angesehen.

Für den primären Endpunkt Kohorte A:

Von allen Studienteilnehmern werden individuelle, selbst ausgefüllte Fragebögen über das eCRD (Electronic Data Collection Booklet ANHANG III) erstellt. Diese Erhebungen erfolgen am Tag der Aufnahme in die Studie, vor Beginn der Behandlung und in der sechsten Woche am Ende der Behandlung.

Es werden zwei Skalen ausgefüllt:

- Post-COVID-Funktionskala (PCFS) (ANHANG IV) und Bewertung der Post-COVID-Symptomatik.
- EuroQoL5D-Fragebogen zur Lebensqualität (ANHANG V). Es wird ein Screenshot des eCRD gezeigt, mit dem die Daten erfasst werden (Abbildung 1).

TEST CALIDAD DE VIDA (EUROQOL-5D)	
P1-Movilidad:	Selecciona
P2-Cuidado-Personal:	Selecciona
P3-Actividades de Todos los Días ...	Selecciona
P4-Dolor/Malestar	Selecciona
P5-Ansiedad/Depresión	Selecciona
Muchos pacientes tienen dificultad para tomar toda la medicación. ¿Ha tenido usted dificultad para tomar su medicación?:	Selecciona

Abbildung 1

Nach dem Ausfüllen der Fragebögen am Tag der Aufnahme in die Studie beginnen sie mit der Einnahme der Vitamine VITAMIC BIOSEN® in einer Dosis von 10 Tropfen zweimal täglich über einen Zeitraum von 6 Wochen, zusätzlich zu allen Behandlungen, die der Patient im Rahmen seiner normalen klinischen Praxis einnimmt. Alle Daten werden in dem für das Projekt erstellten eCRD erfasst, das verschlüsselt und nach Anwendung des entsprechenden Pseudoanonymisierungsverfahrens zum Schutz der personenbezogenen Daten gespeichert wird.

Für das Sekundärziel, Kohorte B:

Bei einer Untergruppe von 20 Teilnehmern (Kohorte B) werden Blutuntersuchungen in der klinischen Routinepraxis durchgeführt. Eine Probe venösen peripheren Blutes (3-4 ml) wird nüchtern und als erstes am Morgen am Arm entnommen. Nach 6 Wochen wird der angegebene Test wiederholt, und die Ergebnisse werden zwischen dem Ausgangszustand und dem Endzustand verglichen. Für die Studie wird der multianalytische molekulare Labortest ENCHEPAX® der Firma PERSONA BIOMED SPAIN SL verwendet (ANHANG VI). Alle Daten werden in dem für das Projekt erstellten eCRD erfasst, das verschlüsselt und nach Anwendung des entsprechenden Pseudoanonymisierungsverfahrens zum Schutz der personenbezogenen Daten gespeichert wird.

Auswahl, Standort und Nachverfolgung der Teilnehmer

Die Teilnehmer wurden nach einem offenen Kommunikationsprozess über die Studie durch spanische Verbände von Patienten mit LONG COVID und Konsultationen der Primärversorgung in verschiedenen Teilen des Landes ausgewählt.

Die Aufnahme in die Studie erfolgte nach einem persönlichen Gespräch mit jedem der Kandidaten, bei dem überprüft wurde, ob sie alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, während über die Studie (Zielsetzung, Methodik, Produktmerkmale usw.) sowie über die Notwendigkeit, eine persönliche Einverständniserklärung für die Teilnahme zu unterzeichnen.

Schließlich wurden 60 Patienten in die Studie aufgenommen und wie folgt auf die beiden Kohorten aufgeteilt:

- Kohorte A (ohne Biomarker-Analyse): bestehend aus 40 Patienten, die alle Kriterien erfüllten und die aus verschiedenen Gründen (Wohnort, eigener Wille, eingeschränkte Mobilität...) nicht bereit waren, sich zweimal einer Blutentnahme zu unterziehen (wie im Protokoll angegeben), um Biomarker-Werte zu bestimmen.
- Kohorte B (einschließlich Biomarker-Analyse), bestehend aus 20 Patienten, die sich bereit erklärten, sich in den zugelassenen Kliniken Entnahmen in den dafür zugelassenen Kliniken und zu den angegebenen den angegebenen Terminen zu unterziehen, um die im Protokoll festgelegten Fristen einzuhalten. des Protokolls einzuhalten. Um eine homogene Kohorte zu bilden, wurden außerdem die Personen mit dem ähnlichsten klinischen, anthropometrischen und hygienischen und diätetischen Profil ausgewählt.

Die Personen wurden aus dem gesamten spanischen Staatsgebiet ausgewählt und die Nachbeobachtung erfolgte in persönlichen Gesprächen mit dem Forschungsteam der Studie.

Außerdem wurde auf der für die Studie eingerichteten Website eine E-Mail-Adresse eingerichtet, um alle Fragen der Teilnehmer während der 6-wöchigen Nachbeobachtungsphase der Studie zu beantworten. In diesem Zusammenhang wurden 19 Anfragen über dieses System registriert, die vom Hauptprüfer beantwortet wurden.

Für die Entnahme der Blutproben für den Biomarker-Tests wurden 4 Kliniken mit klinischen Analysediensten ausgewählt, die sich in den folgenden Städten befinden: MADRID, BARCELONA, CASTELLÓN UND VALENCIA.

Jedem Patienten wurden in demselben Zentrum zwei Blutproben im Abstand von 6 Wochen und nach der Behandlung mit VITAMIC BIOSEN entnommen.

Die gewonnenen Proben wurden gemäß den Verfahren verarbeitet, die vom Hersteller des ENCHEPAX™-Tests festgelegt wurden, und wurden ordnungsgemäß kodiert, um die Einhaltung des Datenschutzes zu Gesetz zu gewährleisten.

Das analytische Verfahren wurde in den Einrichtungen von PERSONA BIOMED SPAIN, dem Hersteller des ENCHEPAX Testes durchgeführt, und alle Proben wurden von ihnen auf derselben Analyseplatte bearbeitet, um mögliche Verzerrungsfaktoren zu vermeiden.

Bewertung der Reaktion

Primäre Ergebnisse Funktioneller Status gemäß der Post- COVID-Funktionsskala (PCFS) eine, zwei, drei und sechs Wochen nach Beginn der Behandlung. EuroQol5D-Fragebogen zur Lebensqualität.

Sekundäre Ergebnisse Symptomatologie gemäß der 10-Punkte Likert-Skala eine, zwei, drei und 6 Wochen nach Beginn der Behandlung. Die folgenden Symptome wurden gemessen:

- Dyspnoe
- Husten
- Asthenie
- Anosmie
- Ageusie
- Kopfschmerzen
- Geistige Verwirrung

Auswahlkriterien und Teilnehmermanagement

Das Screening der Patienten erfolgte anhand von Personen, die in Arztpraxen Sprechstunden abhielten, und von Vereinigungen, die Patienten mit LONG COVID betreuen. Probanden, die die allgemeinen Einschlusskriterien erfüllten, wurden zur Teilnahme an der Studie eingeladen.

Beschreibung der einzelnen Interviews

Die Datenerhebung erfolgte durch persönliche Interviews (obligatorisch bei der ersten Beurteilung) und durch persönliche Interviews oder Telefonanrufe nach einer, zwei, drei oder sechs Wochen. Tag eins (1) war der Tag der ersten Aufnahme. Am Tag der Aufnahme und der ersten Untersuchung erläuterte der Prüfarzt sorgfältig das Ziel und das Design der Studie und händigte ein entsprechendes Informationsblatt aus. Anschließend unterzeichnete der Patient die Einverständniserklärung. Die Daten wurden von medizinischem Fachpersonal, entweder Krankenschwestern oder Ärzten, erhoben. Nach der anfänglichen Bewertung wurde entschieden, dass der Kandidat in die Studie aufgenommen wird, wenn alle Einschlusskriterien erfüllt sind und keine Ausschlusskriterien vorliegen.

Daraufhin wurden dem Patienten zwei Einheiten VITAMIC BIOSEN® ausgehändigt und eine Demonstration durchgeführt, um zu zeigen, wie die Portionierung durch Tropfen erfolgen sollte.

Fallberichtsformular (CRF)

Speziell für diese Studie wurde ein Datenbank-Tool entwickelt. Die Daten wurden zum Zeitpunkt der Befragung entweder auf Papier oder elektronisch erfasst. Die begleitende Medikation wurde dokumentiert. Die Untersucher wurden dazu angehalten, nur zu beobachten und zu dokumentieren, was sie sahen und hörten, und zwar auf höchst objektive Weise. Die wichtigsten Instrumente, die verwendet wurden, waren die Post-Covid-Funktionsskala (PCFS), der EuroQol5D-Fragebogen zur Lebensqualität und 10-Punkte-Likert-Skalen zu Dyspnoe, Husten, Asthenie, Anosmie, Ageusie, Kopfschmerzen und geistiger Verwirrung.

HAUPTZIEL

Untersucht werden die Veränderungen in der Symptomatik, die zwischen den Antworten zu Beginn der Studie und den Antworten nach sechs Wochen für die beiden verwendeten Skalen erhoben wurden.

SEKUNDÄRES ZIEL

Definition von klinisch-biologischen Phänotypen und Endotypen. Dies geschieht durch die Identifizierung von Phänotypen und Endotypen auf der Grundlage der durch die Plasmaspiegel und die Wechselbeziehungen zwischen den molekularen Biomarkern des Gehirns und der Lunge sowie deren klinisch-biologische Korrelationen definierten Muster. Auf dieser Grundlage werden die Patienten bewertet und ihre Differentialdiagnose mit anderen Pathologien, ihre Prognose und der Grad der Nachsorge sowie die therapeutischen Möglichkeiten, von denen sie am meisten profitieren, in jeder Untergruppe von Patienten ermittelt. Die Phänotypen sind Ausdruck der Wechselwirkung zwischen der Genetik des Einzelnen und seiner Umwelt. Sie können sich im Laufe der Zeit verändern und werden anhand von beobachtbaren Merkmalen definiert, seien es klinische, morphopathologische, biochemische und physiologische Merkmale oder das Ansprechen auf eine Behandlung, auch wenn sie nicht mit der zugrunde liegenden Pathophysiologie zusammenhängen. Infolgedessen werden sich die Phänotypen überschneiden, und die Klassifizierung wird schwierig sein.

Im Gegensatz dazu stellen Endotypen spezifische Muster der biologischen Expression dar und werden mit pathogenen Krankheitsmechanismen oder pathophysiologischen Mechanismen der Reaktion auf eine Krankheit in Verbindung gebracht und erklären die beobachtbaren Eigenschaften eines Phänotyps. Die Ergebnisse dieses Projekts werden es ermöglichen, neue Perspektiven zu erörtern, die sich aus der molekularen Klassifizierung von LONG COVID in Phänotypen und Endotypen ergeben können, mit besonderem Schwerpunkt auf dem Nutzen dieser molekularen Neuklassifizierung für die Personalisierung von Patiententherapien. Ein Endotyp wird anerkannt, *"wenn ein spezifischer biologischer Weg identifiziert wird, der die beobachtbaren Eigenschaften eines Phänotyps erklärt"*.

PRAKTISCHE ASPEKTE

Beschreibung der individuellen Selbstinterviews

Die Datenerhebung erfolgt mittels individueller, selbst ausgefüllter Fragebögen in einer Weise, die den Teilnehmern das Ausfüllen erleichtert (persönliche Befragungen sind für die Teilnehmer der Biomarker-Gruppe, Kohorte B, obligatorisch), zu Beginn der Studie und erneut nach sechs Wochen. Der erste Tag (1) ist der Tag der ersten Aufnahme. Am Tag der Aufnahme und der ersten Bewertung werden das Ziel und der Aufbau der Studie sorgfältig erläutert, und es ist obligatorisch, dass der Patient die ausdrückliche informierte Zustimmung im eCRD akzeptiert; diese ausdrückliche Zustimmung führt zu einer automatischen Erfassung der Compliance, und wenn sie nicht unterzeichnet wird, kann der Patient nicht mit den Fragebögen fortfahren und wird automatisch von der Studie ausgeschlossen. Für die Erhebung der Selbstbefragungen wurde ein elektronisches Datenerhebungsheft "eCRD" erstellt. Die Datenerfassung für die Studie erfolgt über eine eigens für diesen Zweck eingerichtete Webseite. Die Person, die an der Studie teilnehmen möchte, registriert sich zuvor und füllt das Formular Teilnehmerprofil aus, in dem sie die Mindestdaten angibt, um zu wissen, ob sie die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt. Die Anmeldung erfolgt durch die Angabe einer persönlichen (nicht firmeneigenen) E-Mail-Adresse, woraufhin das System ihnen den Zugang zu dieser E-Mail-Adresse zusendet und damit garantiert, dass sie Zugang zu ihr haben. Mit diesem Zugang kann er ein Passwort festlegen, das sicher im System gespeichert ist. Von diesem Moment an kann der Benutzer mit der von ihm angegebenen E-Mail-Adresse und den Passwörtern auf die Webplattform zugreifen. Sobald er sich

identifiziert hat, leitet ihn das System auf das Formular Teilnehmerprofil weiter, wo er die für die Durchführung der Studie erforderlichen Daten ausfüllen muss. Das System führt ihn immer wieder zu diesem Formular, bis er alle darin enthaltenen Fragen beantwortet hat. Vor allem aber muss er seine ausdrückliche Zustimmung zur Teilnahme und zur Übermittlung der Daten für die Studie geben.

Nach Abschluss der Registrierung erfolgt die Auswahl nach den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. Wenn sie die Einschlusskriterien erfüllen, werden sie darüber informiert und können dann mit der Studie fortfahren. Ab dem Zeitpunkt, an dem der Teilnehmer ausgewählt wurde, hat er beim Betreten der Plattform und nach seiner Identifizierung Zugang zu den Fragebögen zur Nachbereitung der Studie. Der erste Zugang führt sie zu einem Formular, in dem sie die Post COVID-19 Functional Status Scale (PCFS) und die EuroQOL-5D Quality of Life Scale ausfüllen, die ihren allgemeinen Zustand zu Beginn der Studie widerspiegeln. Sobald Sie beides ausgefüllt haben, erhalten Sie Zugang zu einem neuen Formular, in dem Sie angeben, an welche Adresse wir das Paket mit den Vitaminen zur sofortigen Zustellung schicken sollen. Während der Dauer der Studie, d. h. 6 Wochen nach Beginn der Einnahme der Nahrungsergänzungsmittel, können Sie die Plattform beliebig oft aufrufen, aber erst nach Ablauf dieser 6 Wochen haben Sie Zugang zu den endgültigen Fragebögen der Studie. Während dieser Zeit haben Sie die Möglichkeit, sich jederzeit von der Teilnahme an der Studie abzumelden, und obwohl wir Sie um eine Erklärung für die Abmeldung bitten werden, ist dies völlig freiwillig. Sobald 6 Wochen seit Beginn der Studie verstrichen sind, werden neue Formulare mit denselben vorherigen Skalen zur Verfügung gestellt, um die Werte zum Vergleich mit den zuvor gelieferten zu sammeln. Die Teilnahme an der Studie wird mit einem Zufriedenheitsformular und der Ausstellung einer Bescheinigung über die Teilnahme an dieser Studie abgeschlossen.

Die Patienten der Biomarker-Gruppe werden in beiden Fällen befragt, zunächst persönlich, wobei ihnen das entsprechende Informationsblatt ausgehändigt und erläutert wird. Nach diesen Informationen unterzeichnen die Patienten die Einverständniserklärung. Das Informationsblatt und die Einverständniserklärung sind beigefügt (ANHANG II). Die Daten werden von medizinischem Fachpersonal, entweder Krankenschwestern oder Ärzten, erhoben. Nur Ärzte können die entsprechenden Dokumente unterzeichnen.

STATISTISCHE ANALYSE

Die statistische Analyse wird deskriptiv sein. Die Veränderung der drei Skalen wird beschrieben, wobei die Skalen am Tag der Aufnahme mit denen in Woche sechs verglichen werden. Es wird auch eine Beschreibung für jede der sieben 10-Punkte-Likert-Skalen gegeben, wobei die Itemwerte am Tag der Aufnahme mit denen in Woche sechs verglichen werden. Es wird eine Zufallsstichprobe (Convenience Sampling) durchgeführt, bei der die in das Forschungsprojekt einbezogenen Personen auf der Grundlage der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien gezielt ausgewählt werden. Anschließend wird in einem ersten Schritt die Art der in der Studie erhobenen Variablen festgelegt, um die geeignetsten und validesten Analysemethoden für die abhängigen Variablen, die unabhängigen Variablen und die mit dem Patienten, der Krankheit und der Behandlung zusammenhängenden Faktoren auszuwählen, die untersucht werden sollen, um festzustellen, ob ein Zusammenhang mit der abhängigen Variable besteht oder nicht. Bei den quantitativen Variablen werden die Maße der zentralen Tendenz (Mittelwert, Median und Modus) und der Streuung verwendet, und bei den qualitativen Variablen werden die Daten in Häufigkeitstabellen erfasst, in Form von Proportionen ausgedrückt und in Klammern vermerkt. Um Assoziationsstudien durchführen zu können, wird für jede der oben genannten unabhängigen Variablen eine univariate Analyse durchgeführt.

Zum Vergleich von Gruppen kategorialer Variablen werden der Chi-Quadrat-Test (χ^2) und der exakte Wahrscheinlichkeitstest von Fisher als Hypothesentests verwendet; für quantitative Daten wird der Student's t-Test oder der Mann-Whitney U-Test angewendet. Zum Vergleich kontinuierlicher quantitativer Variablen in verwandten Stichproben wird der t-Test verwendet, wenn die Verteilung normal ist, oder der Wilcoxon-Signed-Rank-Test, wenn die Verteilung nicht normal ist. Das Signifikanzniveau wird mit $< 0,05$ (zweiseitiger Test) angesetzt. Mit Hilfe der hierarchischen Clusteranalyse werden die Patienten nach ihrem Ähnlichkeitsmuster anhand der Plasmaspiegel der untersuchten Biomarker gruppiert. Bei der Analyse werden mathematische Algorithmen verwendet, um die Ähnlichkeiten zwischen den Probanden innerhalb jeder

Untergruppe zu quantifizieren und Untergruppen zu definieren, in denen die Ähnlichkeiten zwischen Patienten derselben Untergruppe am stärksten und im Vergleich zu Patienten anderer Untergruppen am schwächsten sind. Die hierarchische Clusteranalyse wird auch Assoziationsmuster zwischen molekularen und genetischen Biomarkern aufzeigen, die bei der Interpretation mechanistischer Beziehungen in den Prozessen, an denen sie beteiligt sind, helfen werden. Multivariate Analysen wie z. B. die Hauptkomponentenanalyse werden angewandt, um Patientenuntergruppen und die sie am besten definierenden Biomarker zu ermitteln. Korrelationen zwischen kanonischen Variablen und abgeleiteten Algorithmen werden verwendet, um klinische und analytische Variablen in die Klassifizierung von Patienten im Hinblick auf ihr Ansprechen auf die verschiedenen eingesetzten Therapeutika zu integrieren. Es wird das Statistikpaket SPSS Version 12.0 verwendet.

ZEITPLAN DER FORSCHUNG

Wichtigste Daten

- Einreichung der Unterlagen bei der Ethik-Kommission: Mai 2022.
- Rekrutierung: Mai-Juni 2022.
- Abschluss der Tests: Juli-August 2022.
- Auswertung der Ergebnisse: September 2022
- Entwurf des Berichts
- Entwurf des endgültigen Studienberichts: Oktober 2022.

ETHISCHE ERWÄGUNGEN

Die Studie unterliegt den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI. Ethical Principles For Medical Research Involving Human Subjects. Angenommen von der 18. WMA-Generalversammlung in Helsinki, Finnland, im Juni 1964 und geändert von der 29. WMA-Generalversammlung in Tokio, Japan, im Oktober 1975; 35. WMA-Generalversammlung in Venedig, Italien, im Oktober 1983; 41; WMA-Generalversammlung, Somerset West, Republik Südafrika, Oktober 1996 und 52. WMA-Generalversammlung, Edinburgh, Schottland, Oktober 2000 und Anmerkung zur Klarstellung von Absatz 29, hinzugefügt von der WMA-Generalversammlung, Washington 2002) und in den geltenden spanischen Vorschriften für die Durchführung von Beobachtungsstudien (SAS/3470/2009, vom 16. Dezember) und unterliegen der vorherigen Genehmigung durch die Ethik-Kommission eines der beteiligten Krankenhäuser.

Vertraulichkeit der Daten

Die höchsten Standards für professionelles Verhalten und Vertraulichkeit werden stets eingehalten und die aktuelle nationale Gesetzgebung zum Datenschutz (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales (LOPD) y garantía de los derechos digitales) und das Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (Gesetz 14/2007, vom 3. Juli, über biomedizinische Forschung) werden beachtet. Die Studie steht im Einklang mit den Bestimmungen der Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Verkehr dieser Daten. Schutz von personenbezogenen Daten: Vertraulichkeit und Anonymität werden gemäß dem Organgesetz 3/2018 vom 5. Dezember über den Schutz personenbezogener Daten und die Gewährleistung digitaler Rechte und der Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 über den Schutz personenbezogener Daten und den freien Datenverkehr (GDPR) sowie gemäß den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki (Ethische Grundsätze für die Forschung in der Humanmedizin 2013) sowohl für die Durchführungsphase als auch für die aus der Studie abgeleiteten Präsentationen und Veröffentlichungen gewährleistet. Im eCRD werden die Probanden nur mit einem Code identifiziert. Es werden keine weiteren Informationen zur möglichen Identifizierung der

Teilnehmer aufgenommen. Der Name der Teilnehmer wird in keiner Veröffentlichung oder Mitteilung der Ergebnisse der Studie erscheinen.

Informations- und Einwilligungsformular Kohorte B. Anhang ii Die Teilnehmer werden gebeten, ihrer Teilnahme ausdrücklich zuzustimmen, wobei ihre Entscheidungsfreiheit respektiert wird. Alle Teilnehmer müssen eine ausdrückliche Zustimmung im eCRD akzeptieren, um aufgenommen zu werden (ANHANG I), und zusätzlich eine Einwilligung nach Aufklärung (Formular zur Information und Einwilligung nach Aufklärung). Information und Einwilligung nach Aufklärung. ANHANG II), die von der medizinischen Fachkraft vor Beginn der Aufnahme in die Studie und der anschließenden Blutentnahme für den sekundären Endpunkt erklärt wird.

Der Prüfer erläutert die Studie und liest das Informationsblatt vor dem Patienten vor, wobei er alle Zweifel, die während des Lesens aufkommen könnten, klärt. Der Prüfer vergewissert sich, dass der Patient alles klar verstanden hat, und wenn der Patient der Teilnahme an der klinischen Studie zustimmt, wird die Unterschrift des Patienten für die Einwilligung nach Aufklärung eingeholt. Die Einwilligung wird durch die Unterschrift und das Datum des Patienten auf dem entsprechenden Formular dokumentiert, zusammen mit dem Datum und der Unterschrift der Person, die für die Vorlage der Studie und den Antrag auf Einwilligung verantwortlich ist.

Die Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter sind rechtzeitig über alle Informationen zu informieren, die einen relevanten Einfluss auf die Bereitschaft des Patienten zur weiteren Teilnahme an der Studie haben könnten. Die Weitergabe dieser Informationen erfolgt und wird durch ein überarbeitetes Einwilligungsformular oder einen Nachtrag zum ursprünglichen Einwilligungsformular dokumentiert. Die Einwilligungserklärung ist in zweifacher Ausfertigung zu unterzeichnen. Ein Exemplar verbleibt beim Teilnehmer und ein Exemplar wird vom Prüfer aufbewahrt und zusammen mit den anderen Studiendokumenten in der Akte des Prüfers aufbewahrt. Darüber hinaus ist im ECRD zu dokumentieren, dass der Teilnehmer der Teilnahme an der klinischen Prüfung zustimmt und die Einwilligung nach Aufklärung unterzeichnet.

ERGEBNISSE

Generell beobachten wir einen signifikanten Abwärtstrend. Dyspnoe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Depressionen verbesserten sich signifikant nach der Verabreichung von VITAMIC BIOSEN[®], Schmerzen, Mobilitäts- und Darmprobleme sowie Konzentrationsprobleme wurden leicht verbessert.

- **Dyspnoe:** ein signifikanter Unterschied in der berichteten Symptomintensität wurde festgestellt
- **Schlafstörungen:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der berichteten Symptomintensität festgestellt
- **Kopfschmerzen:** Bei jedem Besuch wurde ein signifikanter Unterschied in der angegebenen Symptomintensität festgestellt.
- **Depressionen:** Bei jedem Besuch wurde ein signifikanter Unterschied in der angegebenen Symptomintensität festgestellt.
- **Schmerzen:** Bei jedem Besuch wurde ein signifikanter Unterschied in der angegebenen Symptomintensität festgestellt.
- **Mobilitätsprobleme des Darms:** Bei jedem Besuch wurde ein signifikanter Unterschied in der angegebenen Symptomintensität festgestellt.
- **Geistige Verwirrung:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der angegebenen Symptomintensität festgestellt.

Bei Dyspnoe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Depressionen, Schmerzen, Mobilitäts- und Darmproblemen sowie Konzentrationsproblemen waren ein oder mehrere p-Werte kleiner als 0,05, was bedeutet, dass es signifikante Unterschiede zwischen den bei jedem Besuch berichteten mittleren Schweregraden für jedes Symptom gibt. Dies bedeutet auch, dass es signifikante Unterschiede im Schweregrad der Symptome gibt, die bei den einzelnen Besuchen erhoben wurden, wenn man sie miteinander vergleicht.

Patientendaten

In dieser Klinik für Primärversorgung werden insgesamt 60 Patienten überwacht. Die Anzahl der Besuche und die Anzahl der Patienten pro Besuch sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Demografische Daten

90 % der Patienten sind Frauen mit einem Durchschnittsalter von 42 Jahren.

Symptome

Geistige Verwirrung: 69,38 % Kopfschmerzen: 77,5 % Dyspnoe: 69,38 % Mobilität Darmprobleme: 58,9 %
Asthenie: 79,58 % Schmerzen: 22,45 % Schlafstörung: 34%

Impfungen

100 % der Patienten waren bei der ersten Befragung bereits geimpft.

Ergebnisse

Im Allgemeinen beobachten wir einen signifikanten Abwärtstrend bei allen Symptomen außer Anosmie und Ageusie.

- **Dyspnoe:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der angegebenen Symptomintensität festgestellt.
- **Asthenie:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der angegebenen Symptomintensität festgestellt (Besuch 3, 4 und 5).
- **Kopfschmerzen:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der angegebenen Symptomintensität festgestellt (Besuch 3, 4 und 5).
- **Geistige Verwirrung:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der angegebenen Symptomintensität festgestellt (Besuch 5).
- **Schmerzen:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der angegebenen Symptomintensität festgestellt.
- **Darmmobilität:** ein signifikanter Unterschied wurde bei der angegebenen Symptomintensität festgestellt
- **Schlafstörungen:** es wurde ein signifikanter Unterschied in der angegebenen Symptomintensität festgestellt
- **Depression:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der berichteten Symptomintensität festgestellt.

Die folgenden Tabellen zeigen die Veränderungen bei den biologischen Markern für die Schädigung der Enzephalo-Hepato-Pulmonalen Achse.

- Es wurde eine Verringerung der Entzündung mit einem deutlichen Rückgang der CPR sowie eine Verringerung der Marker für eine enterohepatische Beteiligung beobachtet.
- Anstieg der Akute-Phase-Reaktionsproteine der Leber (AGP, A2M, CRP).
- Erhöhte Werte dieser drei Akute-Phase-Reaktionsproteine deuten auf eine subklinische Coronavirus-Infektion im Magen-Darm-Trakt hin, die mit einer Permeabilitätsstörung der Schleimhäute und einer möglichen Dysbiose einhergeht.
- Sie kann zu einer umfassenden Störung der Enzephalo-Hepato-Pulmonalen Achse mit Auswirkungen auf Leber, Lunge und Blut-Hirn-Schranke führen, wo sie leichte neurokognitive und verhaltensbezogene Folgen haben kann.
- Auch wenn erhöhte AGP-, A2M- und CRP-Werte im Plasma in Bezug auf die antimikrobielle Reaktion vorteilhaft sein können, hat ihre entzündliche Grundlage eine oder mehrere Ursachen, die untersucht werden müssen, insbesondere wenn sie beim Patienten mit Motilitätsveränderungen im Magen-Darm-Trakt zusammenfallen. In der Tat deutet diese hepatische Reaktion auf eine Persistenz viraler Antigene im Magen-Darm-Trakt hin, sowie auf eine bakterielle Dysbiose mit Veränderungen in der perivaskulären bakteriellen Dysbiose mit Veränderungen in der Permeabilität der Darmbarriere und

Aktivierung von neuro-immunbasierten oder neuro-immuno-inflammatorischen Mechanismen wie Dyspepsie und Reizdarm.

- In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, dass die Persistenz viraler Antigene im Magen-Darm-Trakt zu Veränderungen der Physiologie des Magen-Darm-Trakts führt, die wiederum Veränderungen der regionalen Mikrobiota (bakterielle Dysbiose) und der intestinalen Permeabilität mit neuroinflammatorischen Folgen und neurokognitiven Folgen im Gehirn des Patienten über die hepatopulmonale pathophysiologische Reaktion hervorrufen.
- Andererseits ist die pathophysiologische Kommunikation über die hepatisch-pulmonale Achse bidirektional und bezieht das parasympathische Nervensystem, vertreten durch den Vagus, mit ein. Als gemischter interozeptiver Nerv - mit afferenten (80 %) und efferenten (20 %) Fasern - überwacht er ständig die Darmgesundheit, indem er Metaboliten aus der Mikrobiota und dem regionalen Immunsystem wahrnimmt, deren Informationen er zentral weiterleitet, um eine entzündungshemmende cholinerge Reaktion zu aktivieren, die GI-Entzündungen dämpft und die Zusammensetzung der Mikrobiota moduliert, was dazu beiträgt, eine veränderte Darmpermeabilität zu regulieren. Wenn jedoch eine abnormale Aktivierung des Gehirns über den vagalen Weg mit einer Veränderung der Blut-Hirn-Schranke zusammenfällt, kommt es zu einer übermäßigen Aktivierung der Mikroglia, die neuroinflammatorische Auswirkungen hat, was wiederum die neuronalen Signalwege mit möglichen neuropsychiatrischen und neurokognitiven Folgen verändert, die es zu verhindern und zu behandeln gilt.

Die folgenden Tabellen zeigen die Veränderungen der biologischen Marker für die Schädigung der Enzephalo-Hepato-Pulmonalen Achse (Abbildung 2).

Change of ENCHEPAX™ Biomarkers before and after Patient Treatment

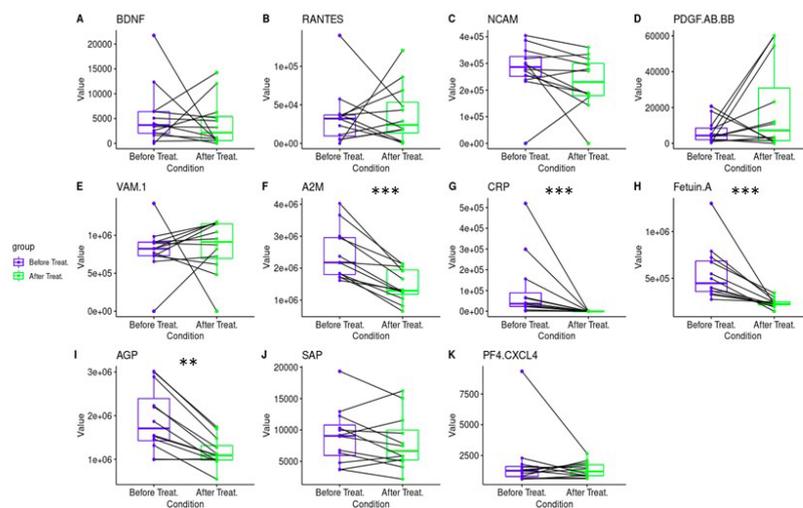


Abbildung 2

Cluster analysis (Heatmap) demonstrating the powerful treatment effect on Long COVID patients through variation in their ENCHEPAX™ biomarkers.

Supervised hierarchical clustering to demonstrate significant treatment effect in the majority of patients, through variation in their ENCHEPAX™ biomarkers.

Unsupervised hierarchical clustering (according to distance between samples) in which the segregation of patients before and after treatment is maintained

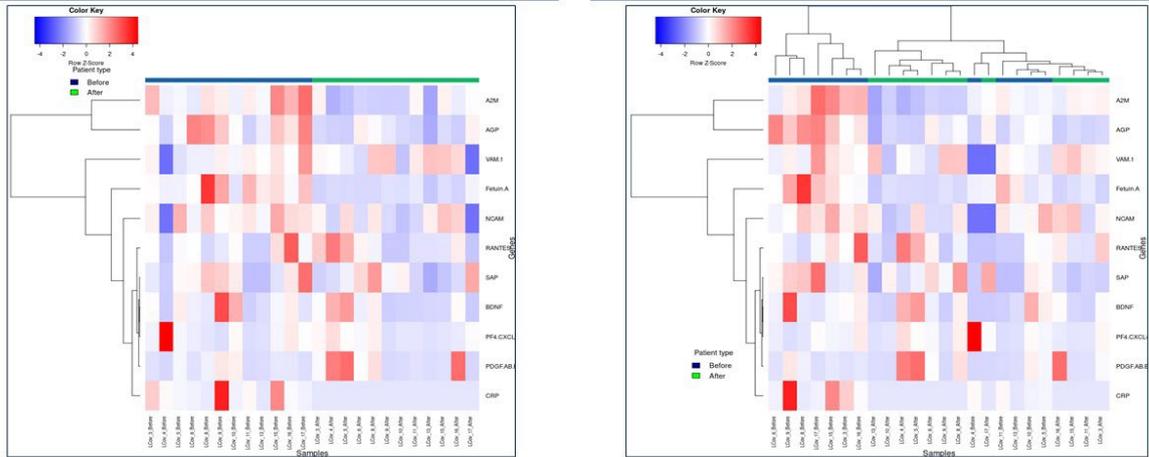
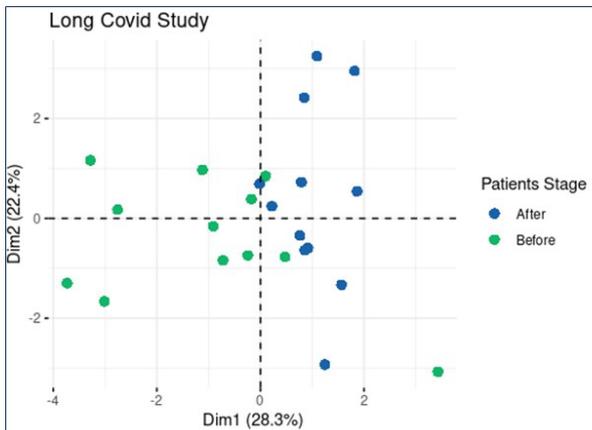


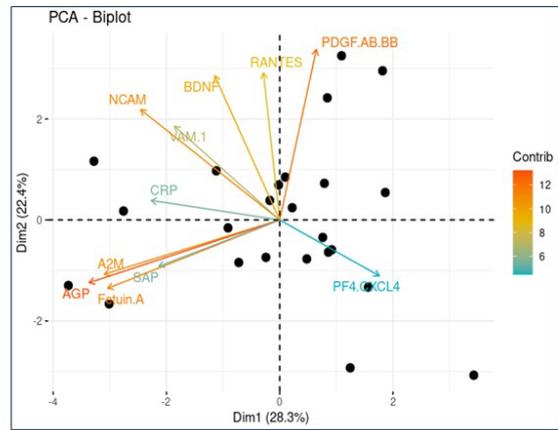
Abbildung 3

Clusteranalyse (Heatmap), um die bemerkenswerte Wirkung von VITAMIC BIOSEN® bei LONG COVID-Patienten durch Variation ihrer ENCHEPAX™-Biomarker zu demonstrieren. Unüberwachtes hierarchisches Clustering nach dem Abstand zwischen den Proben), bei dem die Trennung der Patienten vor und nach der Behandlung beibehalten wird (Abbildung 3). Erhöhte Blutspiegel von PF4/CXCL4 und PDGF-AB/BB unterscheiden die Patienten, die am besten auf VITAMIC BIOSEN® ansprechen (Abbildung 4).

Principal Component Analysis to demonstrate the significant effect of treatment on Long COVID patients, through variation in plasma levels of their ENCHEPAX™ biomarkers.



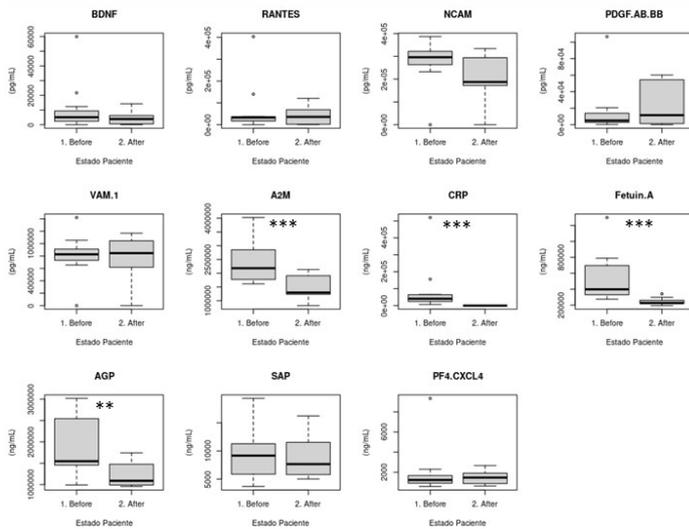
Taken together, the plasma concentration changes of the biomarkers are large enough to discriminate patients before and after treatment.



- Increase in PF4/CXCL4 and PDGF-AB/BB
- Increased AGP, Fetuin A and A2M most discriminate patients before treatment.

Abbildung 4

Average ENCHEPAX™ Biomarker level before and after Patient Treatment



Striking impact of treatment on some of the ENCHEPAX™ biomarkers (A2M, CRP, Fetuin-A, AGP (Orosomuroid) in the majority of LONG COVID patients.

Abbildung 5

Hohe AGP-, Fetuin A- und A2M-Blutspiegel unterscheiden Patienten vor der Behandlung, die auf VITAMIC BIOSEN® ansprechen werden. Hauptkomponentenanalyse zum Nachweis der signifikanten Wirkung von VITAMIC BIOSEN® auf LONG COVID-Patienten durch Variation der Plasmaspiegel ihrer ENCHEPAX™-Biomarker.

Die Plasmakonzentrationsmuster der immunitzündlichen molekularen Biomarker unterschieden die Patienten vor und nach der Behandlung mit VITAMIC BIOSEN® (Abbildung 6). Wie die ENCHEPAX™-Ergebnisse zeigen, beeinflusste VITAMIC BIOSEN® den Blutspiegel der immunitzündlichen Biomarker aus der Leber (A2M, CRP, Fetuin-A, AGP / Orosomucoid) und des SAP (Serum-Amyloid A) bei den meisten behandelten LONG COVID-Patienten deutlich.

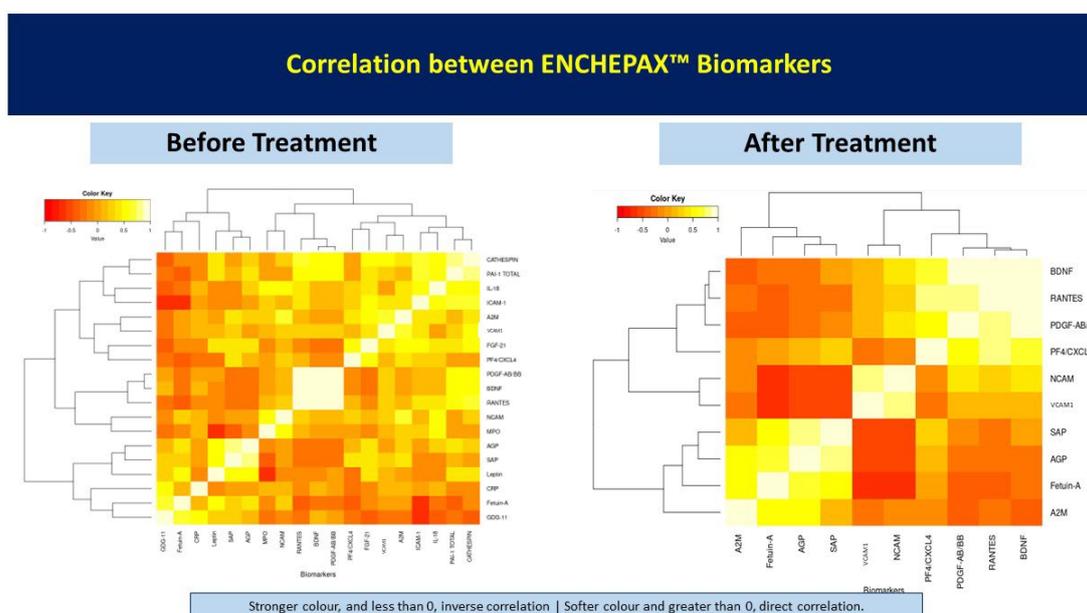


Abbildung 6

Der Rückgang von SAP ist relevant, da in der Pathophysiologie von LONG COVID Amyloid-Protein in Mikrothromben gefunden wurde, die durch das SPIKE-Protein von SARS CoV-2 induziert werden, und auch Amyloid-Ablagerungen im Gehirn von SARS CoV-2-infizierten Patienten beschrieben wurden, die mit den kognitiven Beeinträchtigungssymptomen im Zusammenhang mit LONG COVID in Verbindung stehen könnten.

Dyspnoe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Depressionen verbesserten sich nach der Behandlung mit VITAMIC BIOSEN® deutlich. Schmerzen, Mobilitätsprobleme und Konzentrationsstörungen wurden leicht verbessert (Abbildung 6).

Summary on the Fisher Exact Test in Long Covid Patients before and after Treatment

Clinical Parameter	Description	P-value	Effect	Observation
<i>dm</i>	Diabetes Mellitus (DM)	0,158	Few changes were observed	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>enfcrinmu</i>	Chronic Immune Disease	0,027 *	Few changes were observed	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>enfneoplasticas</i>	Neoplastic Diseases	0,083	No changes were observed.	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>enfrespiratorias</i>	Respiratory Diseases	0,214	Some changes were observed.	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>hta</i>	Arterial Hypertension	< 0,05 *	Few changes were observed	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>ic</i>	Cardiac Insufficiency	0,071	No changes were observed.	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>erc</i>	Chronic Renal Disease	0,077	No changes were observed.	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>disnea</i>	Disnea	0,266	Changes were observed	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>dolormusculosque</i>	Musculoskeletal pain	< 0,05 *	Few changes were observed	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>trassueno</i>	Sleep Disorder	0,086	Changes were observed	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>cefalea</i>	Cephalaea	0,07	Changes were observed	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>fatiga</i>	Fatigue	1	No changes were observed.	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>tos</i>	Cough	1	No changes were observed.	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>trastorno_motilidad</i>	Motility disorder	0,176	Few changes were observed	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>ansiedad</i>	Anxiety	< 0,05 *	No changes were observed.	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>depression</i>	Depression	0,214	Changes were observed	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>prob_memoria</i>	Memory Problems	0	No changes were observed.	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>prob_concentracion</i>	Concentration Problems	< 0,01 ***	Few changes were observed	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.
<i>anosmia_disgeusia</i>	Anosmia or Disgeusia	1	No changes were observed.	Not enough samples. Fisher exact test not done properly.

- Dyspnoea, sleep disorders, headache and depression significantly improved after VITAMIC BIOSEN® .
- Pain, mobility problems and concentration problems were slightly improved.

Abbildung 7

Die Studie hat dazu beigetragen, den biologischen Phänotyp von Patienten mit LONG-COVID-ähnlichen Symptomen nach einer Impfung zu identifizieren, nach Untersuchung der enzephalo-hepato-pulmonalen Achse.

Die Studie zeigte positive Auswirkungen in Bezug auf die klinische Biomarker-Reduktion bei LONG COVID-Patienten, die VITAMIC BIOSEN® erhielten.

FAZIT

Mit dieser Studie wurden die folgenden Ziele verfolgt:

1. Untersuchung der Veränderungen im EuroQoL5D-Fragebogen zur Lebensqualität nach einer, zwei, drei und sechs Wochen.
 2. Untersuchung der Veränderung des Post-Covid Functional Score (PCFS) nach einer, zwei, drei und sechs Wochen
 3. Untersuchung der Veränderung der Post-Covid-Symptomatik auf einer 10-Punkte-Likert-Skala nach einer, zwei, drei und sechs Wochen.
- **Dyspnoe:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Nennungen des Symptoms festgestellt (alle Besuche mit rückläufiger Tendenz).
 - **Schlafstörungen:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens des Symptoms festgestellt (alle Besuche mit rückläufiger Tendenz).
 - **Mobilitätsstörungen:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens dieses Symptoms festgestellt (alle Besuche mit rückläufiger Tendenz).
 - **Depression:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Angabe des Symptoms festgestellt (alle Besuche mit rückläufiger Tendenz).
 - **Kopfschmerzen:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Angabe des Symptoms festgestellt (alle Besuche mit rückläufiger Tendenz).
 - **Geistige Verwirrung:** Es wurde ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Symptoms festgestellt (alle Besuche mit rückläufiger Tendenz).

VITAMIC BIOSEN® wirkte sich deutlich auf die klinischen Symptome der LONG COVID-Patienten aus und veränderte ihr molekulares Muster der immunentzündlichen Biomarker. Die Wirkung von VITAMIC BIOSEN® auf immunentzündliche molekulare Biomarker könnte die Veränderungen der Symptome von LONG COVID-Patienten erklären. Die Bestimmung der immunentzündlichen molekularen Biomarker aus der Enzephalo-Hepato-Pulmonalen -Achse dient nicht nur der Identifizierung des molekularen Endotyps des LONG COVID-Patienten, sondern auch der Identifizierung von LONG COVID-Patienten, die auf die Wirkung von VITAMIC BIOSEN® angewiesen sind und erfolgreich darauf ansprechen werden. Wir beobachten einen tendenziellen Rückgang dieser Symptome, vor allem wenn wir den letzten Besuch mit dem Rest vergleichen. Ein Prozentsatz der Patienten zeigte eine Verbesserung der Asthenie und Müdigkeit, die mit dem LONG COVID-Syndrom verbunden sind. Es gab zwei Fälle von besonderer Bedeutung: ein Patient, der krankgeschrieben war und an seinen Arbeitsplatz zurückkehren konnte, und ein Leistungssportler, der sechs Monate lang keine Wettkämpfe bestreiten oder trainieren konnte und sechs Wochen nach Beginn der Behandlung in der Lage war, an einem hochrangigen europäischen Wettkampf teilzunehmen und den zweiten Platz in einem sehr anstrengenden Rennen zu belegen, einem 31-km-Lauf mit einem Höhenunterschied von 2200 Metern.

<https://www.marca.com/deportesaventura/2022/03/16/6231d04546163f494d8b457e.html>

<https://www.marca.com/deportesaventura/2022/08/13/62f7e3dbca4741112b8b456e.html>

Ethikbericht

Diese Studie wurde der Ethikkommission des Hospital Clínico San Carlos in Madrid vorgelegt.

1. Carfi A, Bernabei R, Landi F (2020) Gemelli contra el Grupo de Estudio de Cuidados Post- Agudos de COVID-19. Síntomas persistentes en pacientes después de la COVID-19 aguda. JAMA 324(6): 603-605.
2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nandini Nair, Shiwani Mahajan, et al. (2020) Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med 26: 1017- 1032.
3. Navabi N (2020) Long covid: How to define it and how to manage it. BMJ webinar. BMJ 370: m3489.
4. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, et al. (2020) Consecuencias a largo plazo de COVID-19: necesidades de investigación. Lancet Infect Dis 20(10): 1115-1117.
5. (2020) Guía rápida de COVID-19: manejo de los efectos a largo plazo de COVID-19. Guía NICE [NG188]. National Institute for Health and Care Excellence, Royal College of General Practitioners, Healthcare Improvement Scotland/SIGN. Fecha de publicación: 18 de diciembre de.
6. (2020) Afrontando el reto del COVID persistente. Nat Med 26: 1803. Estudio de los síntomas de la COVID.
7. Cuánto dura COVID 6 de junio de 2020. [https:// covid19.joinzoe. com/ post/covid- long- term.](https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term)
8. Davis HR, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, et al. (2020) Caracterización del COVID persistente en una cohorte internacional: 7 meses de síntomas y su impacto. medRxiv 2020.12.24.20248802.
9. López-León S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepúlveda R, Rebolledo PA, et al. (2021) Más de 50 efectos a largo plazo de COVID-19: una revisión sistemática y un meta-análisis medRxiv 2021.01.27.21250617.
10. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens D, et al. (2020) Caracterización del covid-19 a largo plazo: una revisión sistemática rápida. medRxiv 2020.12.08.20246025.
11. Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R, Francisco EB, Long E, et al. (2021) Predicción inmunológica de la gravedad y cronicidad de la COVID-19 decodificada mediante aprendizaje automático. Front Immunol 12: 700782.
12. Gomaa AA, Mohamed HS, Abd-Ellatif RB, Gomaa MA (2021) Boswellic acids/Boswellia serrata extract as a potential COVID-19 therapeutic agent in the elderly. Inflammopharmacology, 1-16. Publicación anticipada en línea.
13. Debayan Goswami, Ananya Das Mahapatra, Subhadip Banerjee, Am it Kar, Durbadal Ojha, et al. (2018) Mukherjee, Debprasad Chattopadhyay, Boswellia serrata oleo-resina y ácido β - boswélico inhibe la infección HSV-1 in vitro a través de la modulación de la señalización NF- κ B y p38 MAP kinase, Phytomedicine 51: 94-103.
14. Gupta H, Gupta M, Bhargava S (2020) Potential use of turmeric in COVID-19. Clin Exp Dermatol 45(7): 902-903.
15. Dourado D, Freire DT, Pereira DT, Amaral-Machado L, N Alencar É, et al. (2021) ¿Serán los nanosistemas de curcumina las próximas alternativas antivirales prometedoras en COVID-19 ensayos de tratamiento? Biomed Pharmacother 139: 111578.
16. Vollbracht C, Kraft K (2021) Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on LONG COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. Nutrients 13(4): 1154.
17. Klok FA, Boon GKAM, Barco S, Matthias Endres, JJ Miranda Geelhoed, et al. (2020) The Post-COVID-19 Functional Status Scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. Eur Respir J 56: 2001494.
18. Cañadas Osinski I, Sánchez Bruno A (1998) CATEGORÍAS DE RESPUESTA EN ESCALAS TIPO LIKERT. Psicothema, 10 (Número 3): 623-631. Recuperado a partir de.