

Aan: Vaste Kamercommissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Betreft: Position Paper t.b.v. Rondetafelgesprek "Long Covid"
Onderdeel: **Medische achtergrond en omvang van het probleem (pathologie en prevalentie)**
Van: Prof. Dr. Judith Rosmalen, UMCG
Datum: 28 januari 2022

Wetenschappelijk onderzoek naar Post-COVID-19 (Long COVID)

Na herstel van de acute symptomen van COVID-19 houdt een substantieel deel van de mensen aanhoudende klachten. Het is onduidelijk wat de oorzaken en gevolgen van deze klachten zijn voor de persoon en de maatschappij en hoe de zorg daarop een antwoord kan bieden. Om te komen tot betere zorg is meer zicht nodig op hoe vaak aanhoudende klachten na COVID-19 voorkomen, wie er risico lopen, en welke mechanismen bijdragen aan de klachten.

Een eerste probleem hierbij is dat er veel verschillende definities en namen in gebruik zijn voor aanhoudende klachten na COVID-19. De WHO heeft onlangs een definitie opgesteld waarin is gekozen voor de naam Post-COVID-19, en de termijn van 3 maanden na COVID-19. Onbekend is nog welke klachten onderdeel zijn van Post-COVID-19, en dat bemoeilijkt de schattingen van de omvang van het probleem en de selectie van groepen voor onderzoek naar mechanismes, zeker omdat klachten zoals vermoeidheid en benauwdheid ook zonder COVID-19 vaak voorkomen.

Een ander probleem met veel van het huidige onderzoek is dat afwijkingen in mensen met aanhoudende klachten na COVID-19 niet noodzakelijk betekenen dat deze de Post-COVID-19 verklaren. Het is ook mogelijk dat deze afwijkingen al aanwezig waren en de gevoeligheid voor COVID-19 hebben beïnvloed. Longitudinaal cohortonderzoek – onderzoek waarin grote groepen deelnemers langdurig worden gevolgd waardoor veel informatie bekend is over hun gezondheid voorafgaand aan COVID-19 – is essentieel voor het ontwikkelen van betere zorg voor Post-COVID-19. Juist door analyses binnen dit soort cohorten te doen kan duidelijker worden welke mechanismen en klachten onderdeel zijn van Post-COVID-19.

Post-COVID-19 is voor de wetenschap nog een relatief nieuwe ziekte. Hoewel we in een korte tijd veel geleerd hebben, weten we over de mechanismen nog weinig. Hiervoor is nader onderzoek nodig, waarbij het van belang is dat we verder kijken dan alleen de data uit de kliniek want veel mensen met Post-COVID-19 zijn nooit opgenomen geweest. Om Post-COVID-19 echt te begrijpen moeten we juist ook kijken naar klachten en gegevens van mensen voordat zij besmet raakten met COVID-19, zoals wordt gedaan in het Lifelines cohort.

Prevalentie: Wanneer is er sprake van Post-COVID-19, en wat is de omvang van dat probleem in verschillende groepen?

De schattingen van hoe vaak Post-COVID-19 voorkomt zijn enorm variabel, mede doordat studies verschillende definities van Post-COVID-19 gebruiken waarbij zowel de klachten als de duur ervan verschillen. Een overzichtsstudie schatte dat 72.5% van de mensen één tot drie maanden na COVID-19 nog tenminste één aanhoudende klacht rapporteerde, waarbij kortademigheid (36.0%) en vermoeidheid (40.0%) het meest werden genoemd. Aanhoudende klachten kwamen meer voor bij mensen met lichamelijke of psychiatrische ziektes, mensen met ernstige COVID-19, ouderen, en vrouwen. Het bestaande onderzoek baseert zich echter grotendeels op klinische cohorten (patiënten die opgenomen zijn geweest in een ziekenhuis), terwijl het overgrote deel van de mensen met Post-

COVID-19 nooit opgenomen is geweest. Er is dus dringend behoefte aan Post-COVID-19 onderzoek in de algemene bevolking.

De grote beperking bij al deze studies is dat onduidelijk is welke klachten iemand hoe lang moet hebben om van Post-COVID-19 te spreken. De WHO heeft in oktober een definitie voor Post-COVID-19 gepubliceerd die uitgaat van aanhoudende of nieuw ontstane klachten na initieel herstel op drie maanden na COVID-19. Een belangrijk punt hier is dat de in de WHO-definitie genoemde klachten als vermoeidheid en kortademigheid niet alleen voorkomen bij Long COVID, maar ook bij mensen die nooit COVID-19 hebben gehad. Dat kan komen door bestaande chronische ziektes, door de stress die werd ervaren door de pandemie en de bijbehorende maatregelen, door leefgewoonten, of door onbekende oorzaken. Om mechanismes specifiek voor Post-COVID-19 te gaan opsporen, is het nodig om rekening te houden met klachten die al voor COVID-19 aanwezig waren, en is een controlegroep nodig van mensen die nooit COVID-19 hebben gehad. De huidige studies over COVID-19 schieten hierin tekort.

De Nederlandse Lifelines studie heeft unieke data over klachtenniveaus voor infectie en in mensen zonder COVID-19. Lifelines is een langlopend onderzoek naar gezond ouder worden onder 167.729 deelnemers uit de algemene bevolking. Sinds eind maart 2020 hebben alle volwassen deelnemers in eerste instantie wekelijks en later iedere paar weken vragenlijsten gekregen waarin hun gezondheid en leven gedurende de pandemie in kaart zijn gebracht. De vragenlijst bevatte onder andere vragen over gezondheid en leefgewoonten, dagelijkse bezigheden, visie op en naleving van overheidsmaatregelen, en vertrouwen in de overheid. Op deze vragenlijsten werd specifiek gevraagd naar een breed scala aan klachten en naar het hebben doorgemaakt van COVID-19. Deze data maken het mogelijk om te kijken wat het beloop van klachten was in de pandemie in de deelnemers die geen COVID-19 hebben gehad vergeleken met de deelnemers die dat wel hadden. Dat geeft aanwijzingen voor welke klachten met name optreden na het doormaken van COVID-19, en welke klachten met de gevolgen van de pandemie en de maatregelen te maken zouden kunnen hebben. Lifelines maakt het ook mogelijk een goede selectie te maken van deelnemers met aanhoudende klachten na COVID-19, waarbij rekening wordt gehouden met de klachten die zij voor COVID-19 hadden en met klachten die deelnemers zonder COVID-19 rapporteren. Dit is essentieel voor de zoektocht naar nieuwe mechanismes.

Voorlopige analyses op deze data laten zien dat er een aantal aanhoudende klachten zijn die verhoogd zijn in deelnemers na COVID-19 vergeleken met deelnemers die nooit COVID-19 hebben gehad. Hierbij is gecorrigeerd voor leeftijd en sekse van de deelnemers en moment in de pandemie. Bij deze aanhoudende klachten horen pijn op de borst, benauwdheid, verlies van reuk en smaak, en vermoeidheid. Andere klachten zijn alleen in de acute fase vaker aanwezig in de deelnemers die COVID-19 hadden, zoals koorts en verkoudheidsklachten. Ook zijn er klachten die na COVID-19 weliswaar meer voorkomen in COVID-19+ deelnemers, maar waarvoor geldt dat dit verschil al bestond voorafgaand aan COVID-19, zoals hoofdpijn. Aanhoudende klachten na COVID-19 komen vaker voor bij vrouwen; andere risicofactoren waaronder genetische worden momenteel onderzocht.

Pathologie: Welke mechanismen dragen bij aan Post-COVID-19?

Meer kennis over de mechanismen en risicofactoren is noodzakelijk voor een goed diagnostisch proces en voor het identificeren van bekende en nieuwe mogelijk behandelbare mechanismes. Grote studies gebaseerd op registraties hebben overtuigend laten zien dat het doormaken van COVID-19 een verhoogd risico geeft op lichamelijke en psychiatrische ziektes in de maanden na herstel van de acute ziekte, suggererend dat COVID-19 langdurige effecten kan hebben. Het is onbekend welke

mechanismen hier precies voor verantwoordelijk zijn, en of deze ook belangrijk voor de klachten die worden ervaren door patiënten met Post-COVID-19 waarbij geen chronische ziekte kan worden gevonden.

Eerdere mechanistische studies in Post-COVID-19 suggereren een aantal mogelijke verklaringsrichtingen. Een eerste mogelijke verklaringsrichting is dat COVID-19 heeft geleid tot blijvende schade in bepaalde organen. Aanwijzingen hiervoor zijn dat bij beeldvormend onderzoek en bij functionele testen door sommige studies afwijkingen worden gevonden in bepaalde organen (bijvoorbeeld longen of hart) of functies (bijvoorbeeld inspanningstolerantie) bij mensen met Post-COVID-19. Een tweede mogelijke verklaringsrichting is dat er sprake is van aanhoudende ontstekingen. Beide opties bieden op dit moment geen voldoende verklaring voor de grote groep met Post-COVID-19 waarbij geen afwijkingen worden gevonden. Dat betekent dat onderzoek ook op zoek moet naar nog onbekende mechanismes.

Eén van de problemen met het huidige onderzoek is dat afwijkingen in mensen met aanhoudende klachten na COVID-19 niet noodzakelijk betekenen dat deze de Post-COVID-19 verklaren. Het is ook mogelijk dat deze afwijkingen al aanwezig waren voor de besmetting. Ook hier biedt het Lifelines onderzoek unieke data. In Lifelines deelnemers is sinds 2006 herhaaldelijk gezondheid gemeten, waaronder longfunctie, cardiovasculaire functie, cognitieve functie, lichaamsbouw, autonome zenuwstelsel functie en een grote set biomarkers in bloed en urine. Dit maakt het mogelijk de testresultaten van mensen met Post-COVID-19 te vergelijken met de testresultaten vóórdat ze ziek werden. We kunnen dus nagaan of na COVID-19 bijvoorbeeld de longfunctie is verslechterd, bij wie dat is gebeurd, en of juist die mensen langdurig klachten ervaren. Ook zullen er binnenkort mensen met langdurige klachten en herstelde mensen worden opgeroepen voor extra testen om nieuwe kandidaat mechanismes diepgaand in kaart te brengen.

Lifelines biedt de onderzoekers ook de mogelijkheid om in bloedmonsters van deelnemers op zoek te gaan naar eiwitten die duiden op orgaanschade of langdurige ontstekingen die zijn veroorzaakt door het coronavirus. Die gaat via platforms waarin afwijkingen in grote hoeveelheden eiwitten tegelijk kunnen worden onderzocht. Hiervoor zijn grote goed gekarakteriseerde groepen patiënten nodig, en een grote goede controlegroep ter vergelijking, en die kunnen worden geselecteerd uit Lifelines. Dit zou kunnen leiden tot nieuwe ideeën en inzichten in hoe Post-COVID-19 ontstaat.

Conclusie

Post-COVID-19 is een nieuw ziektebeeld waar we een steeds beter beeld van krijgen, maar veel weten we ook nog niet. Veel van de onderzoeken die nu plaatsvinden kijken naar klachten en afwijkingen in patiënten na COVID-19, zonder gedetailleerde objectieve en subjectieve informatie over hun gezondheid voor COVID-19. Longitudinale cohortstudies zoals Lifelines hebben deze informatie wel en zijn daarmee van grote meerwaarde voor het identificeren van nieuwe mogelijk behandelbare mechanismes. Bovendien maken longitudinale studies het mogelijk om ook de gevolgen van de pandemie te bestuderen voor de gezondheid en het functioneren van de mensen die geen COVID-19 hebben gehad. Lifelines kan een belangrijke bijdrage leveren bij het in kaart brengen van de lange termijn effecten van de pandemie voor het individu en de maatschappij, mede door de unieke serie herhaalde metingen die gedurende de pandemie is verricht.