

**Position Paper dr. Rita van den Berg-Emons,
Bewegingswetenschapper, Universitair Hoofddocent Revalidatiegeneeskunde, Erasmus MC, en
Projectleider van het CO-FLOW onderzoek; 25 januari 2022**

Resultaten uit internationaal Long COVID ('post-COVID-19 condition') onderzoek

Het volgende beeld komt uit de huidige wetenschappelijke literatuur naar voren:

- patiënten herstellen in de loop van de tijd over het algemeen lichamelijk goed;
- ondanks lichamelijk herstel ervaart naar schatting 3 tot 14% van symptomatische patiënten een breed scala aan symptomen;
- deze symptomen lijken vaker voor te komen na COVID-19 infectie dan na griep (influenza);
- het betreft vaak vermoeidheidsklachten en cognitieve problemen;
- aanhoudende symptomen komen vaker voor bij vrouwen en na ziekenhuisopname;
- symptomen kunnen lang aanhouden, zeker tot 12 maanden (eerste publicaties suggereren aanhoudende symptomen op 12 maanden na ziekenhuisopname bij 50 tot 60% van patiënten);
- symptomen kunnen een grote impact hebben op (werk)participatie en kwaliteit van leven;
- patiënten met ernstige problematiek die behandeld worden in de medisch specialistische of geriatrische revalidatie starten vaak slecht, maar halen gaandeweg de achterstand in ten opzichte van patiënten die minder ernstig zijn aangedaan en minder intensieve nazorg krijgen.

De langaanhoudende symptomen en de gevolgen daarvan voor (werk)participatie en kwaliteit van leven impliceren dat de nazorg voor ex-COVID-19 patiënten essentieel is en lang bereikbaar moet zijn. De diversiteit in klachten en de ernst daarvan vraagt om 'op maat' behandeling.

Lopend Nederlands onderzoek

In Nederland lopen er diverse onderzoeken naar Long Covid (zie Bijlage 2). Dit zijn vooral multidisciplinaire onderzoeken, waarbij zowel kennis- als zorginstellingen betrokken zijn. Ook komt samenwerking tussen onderzoeken op gang, zoals in het LOCOMOTION en COOP consortium. Het uiteindelijke doel van de onderzoeken is het verbeteren van de nazorg voor ex-COVID-19-patiënten met langdurige symptomen. De onderzoeksvragen zijn divers, maar over het algemeen wordt onderzocht:

- welke aanhoudende symptomen komen voor, hoe vaak, hoe lang, en bij wie?
- in hoeverre is er herstel in lichamelijk, cognitief en psychologisch functioneren?
- welke effecten heeft Long COVID op maatschappelijke participatie en kwaliteit van leven?
- waardoor wordt Long COVID veroorzaakt en welke factoren bevorderen of vertragen herstel?
- welke nazorg wordt gebruikt en hoe ervaren patiënten en zorgprofessionals deze nazorg?
- welke behandelingen leiden tot goed herstel?

Het merendeel van het onderzoek naar Long COVID loopt nog, is nog maar kort geleden gestart, of moet nog starten. Belangrijke resultaten worden vanaf begin 2022 verwacht.

Onderzoeksmethoden

Tijdens het onderzoek worden grote groepen patiënten gevolgd (cohortonderzoek), soms tot 2 jaar na de infectie. Vooral volwassen patiënten (inclusief ouderen) worden onderzocht, maar ook richten enkele onderzoeken zich op kinderen en jongeren. De patiëntgroepen die in de cohortonderzoeken worden gevolgd variëren van mensen die na de infectie niet ziek zijn geworden tot mensen met ernstige problematiek waarvoor ze medisch specialistische of geriatrische revalidatie hebben gehad; enkele onderzoeken volgen ook mensen die geen COVID-19 hebben doorgemaakt. Ook worden er

onderzoeken uitgevoerd naar (pathofysiologische) mechanismen van Long COVID en effecten van behandeling, bijvoorbeeld op aanhoudende vermoeidheidsklachten. De nieuwe subsidieronde van ZonMw naar effectieve interventies faciliteert meer van dit soort onderzoek. Onlangs is actie-onderzoek gestart om een zorgpad voor Long COVID te ontwikkelen.

Ter illustratie: CO-FLOW onderzoek

CO-FLOW is een onderzoek van het Erasmus MC, Rijndam Revalidatie en Zorggroep Laurens. Hierin onderzoeken we de langetermijnevolgen van COVID-19 en de kwaliteit van het nazorgproces. Vanuit een gecombineerd revalidatiegeneeskundig, longgeneeskundig en intensive care perspectief worden gedurende 2 jaar na ziekenhuisontslag ex-COVID-19 patiënten gevolgd in de diverse nazorgtrajecten (medisch specialistische of geriatrische revalidatie, paramedische herstellzorg, geen nazorg). We benutten informatie uit patiëntendossiers en nemen vragenlijsten en testen af bij de patiënten op 3, 6, 12 en 24 maanden na ontslag uit een ziekenhuis in de regio Rotterdam-Rijnmond en Delft. We meten:

- symptomen (zoals vermoeidheid, benauwdheid, reukverlies);
- lichamelijk functioneren (zoals longfunctie, fitheid, leefstijl);
- cognitief functioneren (zoals aandacht, geheugen, concentratie);
- psychologisch functioneren (zoals angst, depressie, post-traumatische stress);
- zorggebruik/zorgkosten, verminderde productiviteit bij (on)betaald werk, kwaliteit van leven;
- faciliterende/belemmerende factoren nazorgproces (ervaringen patiënten/ zorgprofessionals).

In totaal doen 650 patiënten mee aan CO-FLOW. Hiervan is 69% man, de gemiddelde leeftijd is 60 jaar en 41% heeft een IC opname gehad.

Interim resultaten (12 maanden na ziekenhuisontslag):

- 54% van de patiënten heeft na ziekenhuisontslag paramedische herstellzorg gehad, 14% medisch specialistische revalidatie in een revalidatiecentrum, 12% geriatrische revalidatie in een verpleeghuis en 20% heeft geen nazorg gehad;
- ondanks gaandeweg vaak goed herstel van longschade en longfunctie, was 60% van de patiënten een jaar na ziekenhuisontslag nog vermoeid, met grote impact op de kwaliteit van het leven.

Resultaten van het lichamelijke, cognitieve en psychologische herstel in de diverse nazorgtrajecten tot 1 jaar na ziekenhuisontslag en de kwaliteit van het nazorgproces worden begin 2022 verwacht. Metingen op 2 jaar na ziekenhuisontslag starten in het voorjaar van 2022.

Samenwerking: naast samenwerking met diverse nationale onderzoeksgroepen, onder andere in het LOCOMOTION en COVWORKS consortium, werkt CO-FLOW internationaal samen met de Global Burden of Disease Study, een wereldwijd onderzoeksprogramma naar gevolgen van ziekte.

Aanbevelingen

- De follow-up duur in de huidige onderzoeken is veelal maximaal 12 tot 24 maanden terwijl bij SARS en MERS klachten aanhielden tot 4 jaar na infectie. Als resultaten bij COVID-19 daar aanleiding toe geven, is verlenging van follow-up duur van succesvolle cohorten aan te bevelen. Dit geldt ook voor nieuwe virusvarianten.
- Het huidige onderzoek is gefragmenteerd. Om de onderzoeksvragen gedegen te kunnen beantwoorden is samenvoeging van resultaten van de diverse onderzoeken en overkoepelende analyse essentieel.

Bijlage 1: Literatuur

1. Ayoubkhani D. Statistical bulletin Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 Estimates of the prevalence of self-reported "long COVID", and the duration of ongoing symptoms following confirmed coronavirus infection, using UK Coronavirus (COVID-19) Infection Survey April 2021 [Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1april2021>].
2. Bek L, Berentschot J, Hellemons M, et al. CO-FLOW: COvid-19 Follow-up care paths and Long-term Outcomes Within the Dutch health care system: study protocol of a multicenter prospective cohort study following patients 2 years after hospital discharge. *BMC Health Serv Res*. Aug 21 2021;21(1):847. doi:10.1186/s12913-021-06813-6.
3. Bek L, Berentschot J, Heijenbrok-Kal M, et al. 2021. Symptoms persisting after hospitalization for COVID-19: 12 months interim results of the CO-FLOW study. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.12.11.21267652>
4. Davies H, Assaf G, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 38 2021.
5. Groff D, Sun A, Ssentongo A, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Network Open*. 2021;4(10):e2128568-e2128568. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
6. Hellemons M, Huijts S, Bek L, et al. Persistent Health Problems beyond Pulmonary Recovery up to 6 Months after Hospitalization for SARS-CoV-2; A Longitudinal Study of Respiratory, Physical and Psychological Outcomes. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021-09-28;doi:10.1513/annalsats.202103-340oc.
7. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021;397(10270):220-32.
8. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet*. 2021;398(10302):747-58.
9. Mertz Schou T, Joca S, Wegener G, et al. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19. A systematic review. *Brain Behavior and Immunity* 2021;97:328-348.
10. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021;27:601-615.
11. Sudre C, Murray BA-OX, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. (1546-170X (Electronic)).
12. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273.618 survivors of COVID-19. *PLOS Medicine* 2021-09-28. Doi: 10.1371/journal.pmed.1003773.
13. Thompson E, Williams D, Walker J, et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. https://www.ucl.ac.uk/covid-19-longitudinal-health-wellbeing/sites/covid-19-longitudinal-health-wellbeing/files/risk_factors_for_long_covid_analyses_of_10_longitudinal_studies_and_electronic_health_records_in_the_uk_0.pdf
14. WHO. Accessed 24 October, 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
15. Wynbertg E, van Willigen H, Dijkstra M, et al. Evolution of COVID-19 symptoms during the first months after illness onset. *Clin Infect Dis* 2021 Sept 2; ciab759. doi: 10.1093/cid/ciab759.

Bijlage 2: Voorbeelden van Nederlandse cohortonderzoeken naar Long COVID

Naam	Projectleiding	Streefaantal	Populatie	Locatie*	Follow-up (maanden)
RECoVERED	Amsterdam UMC	300	Volwassenen	ziekenhuis thuis	24
ParaCov	Radboudumc	>1315	volwassenen	thuis	12
COVID HOME	UMCG	250	kinderen volwassenen	ziekenhuis	12
LongCOVID	RIVM	Register	kinderen volwassenen	ziekenhuis thuis	
COPP2	Amsterdam UMC	>120	kinderen	ziekenhuis thuis	12-18
SARSLIVA	Spaarne Gasthuis	>300	kinderen volwassenen	thuis	12
NeNeSCo	Maastricht UMC+	>200	volwassenen	ziekenhuis	15
Nivel Corona Cohort	Nivel	250	kinderen volwassenen	thuis	12
COOP	LUMC		ouderen	ziekenhuis thuis verpleeghuis	24
ACTION	UMCG	>5000	volwassenen	ziekenhuis thuis	45
CO-FLOW	Erasmus MC	>500	volwassenen	ziekenhuis	24

*Locatie waar COVID-19 infectie is doorgemaakt

Internationaal onderzoek: onder andere 1] STIMULATE ICP (University College Londen), gericht op hoe Long COVID te diagnosticeren en hoe te behandelen, onder andere met effectonderzoek in >4500 patiënten; 2] de Global Burden of Disease Study, een wereldwijd onderzoeksprogramma naar gevolgen van ziekte; 3] PHOSP-COVID, (UK) multicenter cohortonderzoek naar fysieke, cognitieve en mentale gevolgen van COVID-19 na ziekenhuisopname; 4] ReCOV (Karolinska Instituut), cohortonderzoek naar herstel en revalidatie tijdens en na COVID-19 in patiënten, familie en zorgverleners; 5] Wuhan (China) single-center cohortonderzoek in ziekenhuis survivors naar langetermijnegevolgen; 6] EU-COGER, een Europees onderzoek naar het zorgtraject en het herstel van post-COVID-19 cliënten in de geriatrische revalidatie.