

Langdurige klachten na COVID-19

Contouren van het post-COVID-syndroom

Aan: de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2022/04, Den Haag, 14 februari 2022

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	04 Effecten van nieuwe ontwikkelingen in de bestrijding van de pandemie	18
01 Inleiding	5	4.1 Mogelijke beschermende factoren	18
1.1 Aanleiding	5	4.2 Effect vaccinatie op bestaande klachten van het post-COVID-syndroom	19
1.2 Terminologie	5	05 Advies	21
1.3 Werkwijze	7	Literatuur	23
1.4 Leeswijzer	8		
02 Aard en omvang klachten bij volwassenen	9		
2.1 Verscheidenheid aan langdurige klachten	9		
2.2 Prevalentie van het post-COVID-syndroom	11		
2.3 Impact op functioneren en kwaliteit van leven	12		
2.4 Mogelijke mechanismen achter het post-COVID-syndroom	13		
2.5 Risicofactoren voor het ontstaan van het post-COVID-syndroom	15		
03 Langdurige klachten bij kinderen	16		



samenvatting

Een deel van de mensen die COVID-19 hebben doorgemaakt houdt klachten of krijgt nieuwe klachten die lang aanhouden. Dit wordt vaak *long* (langdurige) *COVID* genoemd of het post-COVID-syndroom. In dit advies schetst de Commissie Medische langetermijngevolgen van COVID-19 van de Gezondheidsraad welk beeld uit de wetenschappelijke literatuur naar voren komt over de aard, omvang, oorzakelijke mechanismen en risicofactoren van het post-COVID-syndroom.

Wetenschappelijk onderzoek naar de (medische) langetermijngevolgen vraagt dat COVID-19-patiënten voldoende lang gevolgd worden. Daarom is dit advies gebaseerd op studies die zijn verricht bij mensen die vroeg in de pandemie COVID-19 hebben doorgemaakt, voordat achtereenvolgens de delta- en de omikronvariant van het SARS-CoV-2-virus dominant werden.

Om wat voor klachten gaat het?

De beschikbare wetenschappelijke literatuur toont een grote verscheidenheid aan klachten. Deze kunnen tot meerdere maanden na het doormaken van COVID-19 bestaan. De ernst en het aantal kan afnemen in de loop van de tijd. Veelbeschreven klachten zijn: vermoeidheid, kortademigheid, hoofdpijn, vergeetachtigheid en moeite met concentreren, reukverlies, hartkloppingen, spierpijn en angst- en stemmingsklachten. De klachten kunnen invloed hebben op het functioneren in het dagelijks leven en de kwaliteit van leven aantasten.

Er is een beperkt aantal studies met controlegroepen beschikbaar. Volgens die studies komen de beschreven klachten significant vaker voor bij mensen die COVID-19 hebben doorgemaakt dan bij mensen die geen COVID-19 hebben gehad. Dat is een

aanwijzing dat de klachten kunnen worden toegeschreven aan COVID-19.

Ook van kinderen is beschreven dat zij na COVID-19 langdurig klachten kunnen ervaren die vergelijkbaar zijn met de langdurige klachten bij volwassenen.

Hoe vaak komt het voor?

Op basis van de huidige wetenschappelijke literatuur is voor zowel volwassenen als kinderen nog geen goede schatting te geven van hoe vaak het post-COVID-syndroom optreedt. Schattingen lopen sterk uiteen doordat studies verschillende definities van het post-COVID-syndroom gebruiken, met verschillende onderzoekspopulaties werken en de onderzoekspopulaties niet even lang volgen.



Welke processen in het lichaam kunnen het post-COVID-syndroom verklaren?

In de wetenschappelijke literatuur worden verschillende theorieën beschreven over de mechanismen die achter het ontstaan van de klachten kunnen zitten. Twee veelgenoemde mogelijke oorzaken zijn weefselschade en een aanhoudende verstoring van het immuunsysteem. Er bestaat momenteel maar beperkt bewijs voor de beschreven theorieën.

Wat zijn mogelijke risicofactoren voor het post-COVID-syndroom?

Het is nog niet duidelijk welke factoren het risico op het post-COVID-syndroom verhogen. De groep patiënten is heterogeen wat betreft leeftijd, gezondheidstoestand en ernst van de initiële infectie. Ook voorheen gezonde volwassenen en kinderen rapporteren langdurige klachten na COVID-19.

Effecten van nieuwe ontwikkelingen in de bestrijding van de pandemie

Van vaccinatie is bekend dat het het risico op COVID-19 verkleint. Daarmee verkleint het indirect ook het risico op het ontstaan van het post-COVID-syndroom. Of het ook beschermt tegen het post-COVID-syndroom als mensen ondanks vaccinatie toch COVID-19 krijgen, is nog niet bekend. Wat ook nog uit onderzoek moet blijken is of een betere behandeling van COVID-19 in de acute fase het risico op het ontstaan van het post-COVID-syndroom kan verkleinen of de ernst ervan kan verminderen en of vaccinatie van patiënten met het post-COVID-syndroom een positief effect heeft op de klachten.

Advies

In de huidige stand van de wetenschap tekenen zich volgens de commissie de contouren af van het post-COVID-syndroom. Op basis van die contouren verwacht de commissie dat het syndroom niet alleen gevolgen heeft voor de patiënten die het betreft, maar ook implicaties

heeft voor de zorg en het gezondheidszorgbeleid. Omdat de beschikbare studies nog veel onzekerheden bevatten, is verder onderzoek nodig om beter in te kunnen zetten op preventie, diagnostiek en behandeling van het post-COVID-syndroom. Ook adviseert de commissie om de huidige zorg voor patiënten met het post-COVID-syndroom te monitoren. De commissie benadrukt tot slot het belang van bredere bekendheid van het post-COVID-syndroom. Dit is zowel van belang op het niveau van de algemene bevolking, opdat mensen dit kunnen meenemen in hun overwegingen ten aanzien van vaccinatie, als op het niveau van zorgprofessionals, opdat zij patiënten gericht kunnen voorlichten, onder andere over het perspectief op afname van de klachten.



01 inleiding

1.1 Aanleiding

De COVID-19-pandemie heeft wereldwijd grote gevolgen. De ziekte, die wordt veroorzaakt door het *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), kan verlopen met lichte klachten, maar kan ook leiden tot ziekenhuisopname, opname op de intensive care (IC) of sterfte. Naast deze acute medische gevolgen, lijkt COVID-19 ook op de langere termijn gevolgen te kunnen hebben in de vorm van langdurige klachten na een doorgemaakte infectie. Dit klachtenbeeld zou in potentie, net als de acute medische gevolgen, grote implicaties kunnen hebben voor de zorg en het gezondheidszorgbeleid.

De Gezondheidsraad heeft het initiatief genomen om de Commissie Medische langetermijngevolgen van COVID-19 samen te stellen ten einde een advies over langdurige klachten na COVID-19 uit te kunnen brengen. Met dit advies wil de commissie bijdragen aan zicht op het klachtenbeeld, door te schetsen wat nu bekend is over de aard, omvang, oorzakelijke mechanismen en risicofactoren. Daarnaast doet de commissie een aantal aanbevelingen ten aanzien van onderzoek, zorg en het gezondheidszorgbeleid. In een kamerbrief van 20 september 2021 onderschrijft de minister van VWS het belang van ondersteuning van patiënten met langdurige klachten na COVID-19 en (h)erkenning van het klachtenbeeld.¹

Het advies geeft de huidige stand van de wetenschap weer. Het ligt in de rede dat een update van de stand van de wetenschap in de vorm van een of meerdere vervolgadvisen in de toekomst nodig zal zijn.

1.2 Terminologie

In de medische literatuur worden verschillende termen gebruikt voor langdurige klachten na COVID-19. De commissie vindt het belangrijk om eenduidige terminologie te gebruiken. Ook wil de commissie aansluiten bij de internationale literatuur. Een veel gebruikte term is *long COVID*, of *long haul COVID* (en mensen die ermee te maken krijgen worden wel aangeduid als *long haulers*). Het nadeel van die term is dat het Engelse 'long' (voor: langdurig) in het Nederlandse makkelijk kan worden aangezien voor het orgaan de long. Daarnaast suggereert 'long' een chronisch karakter van het klachtenbeeld. Daarover is op basis van de huidige, relatief kortdurende ervaring met het klachtenbeeld, nog geen uitspraak te doen. Daarom kiest de commissie voor een term waar het woord 'long' niet in voorkomt. Van de termen *post-acute COVID-19 syndrome* (PACS), *post-acute sequelae of COVID-19* (PASC) en *post-COVID-syndroom* (PCS) vindt zij die laatste het meest geschikt.

In dit advies wordt verder de term COVID-19 gebruikt voor de acute infectieziekte die veroorzaakt wordt door het SARS-CoV-2 virus, en staat voor CoronaVirusDisease-2019. Deze term duidt zowel op een asymptomatische als een symptomatische infectie.



Definitie

Aangezien het post-COVID-syndroom een nieuw syndroom is waarvan de afbakening nog in ontwikkeling is, ontbreekt het nog aan een uniform gehanteerde definitie en algemeen geaccepteerde diagnostische criteria. In de wetenschappelijke literatuur worden veel verschillende criteria en onderverdelingen gehanteerd. Zowel het *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) als de wereldgezondheidsorganisatie (WHO) hebben een definitie geformuleerd, zie kader op pagina 7.^{2,3}

Beide definities omschrijven het post-COVID-syndroom als een beeld dat optreedt na een (waarschijnlijke) SARS-CoV-2-infectie met klachten die kunnen optreden in diverse orgaansystemen, die kunnen fluctueren in de tijd en die niet verklaard kunnen worden door een andere diagnose. In beide definities kan het zowel gaan om nieuwe klachten na initieel herstel als om klachten die zijn ontstaan tijdens de acute fase van de infectie.

De definities verschillen ook op een aantal punten van elkaar. De commissie spreekt geen voorkeur uit voor een van de twee definities omdat zij van beide voordelen ziet. De NICE-definitie heeft als voornaamste voordeel dat deze niet uitsluitend over ‘*symptoms*’ spreekt, zoals de WHO-definitie, maar over ‘*signs and symptoms*’. Hierdoor is een onderscheid mogelijk tussen enerzijds subjectieve klachten (*symptoms*) en anderzijds objectiveerbare tekenen van orgaanschade (*signs*). Belangrijkste voordelen van de WHO-definitie ten opzichte van de

NICE-definitie zijn dat deze een indicatie geeft van de ernst van de klachten, door te stellen dat de klachten over het algemeen invloed hebben op het dagelijks functioneren, en dat deze de mogelijkheid biedt om voor kinderen een aparte definitie te hanteren.

Overige verschillen tussen de definities hebben betrekking op de duur en op het beloop van de klachten. Waar de NICE-definitie aangeeft dat klachten meer dan 12 weken aanhouden, stelt de WHO-definitie dat het beeld meestal 3 maanden na het begin van COVID-19 voorkomt en dat klachten ten minste 2 maanden aanhouden. Wat betreft het beloop van de klachten: Aanvullend op het kenmerk dat klachten kunnen fluctueren, geeft de NICE-definitie aan dat klachten ook kunnen veranderen in de loop van de tijd en de WHO-definitie dat klachten kunnen recidiveren.



Definities post-COVID-syndroom NICE en WHO

NICE hanteert de term *post-COVID-19 syndrome* en definieert dat als volgt: *Signs and symptoms that develop during or after an infection consistent with COVID-19, continue for more than 12 weeks and are not explained by an alternative diagnosis. It usually presents with clusters of symptoms, often overlapping, which can fluctuate and change over time and can affect any system in the body. Post-COVID-19 syndrome may be considered before 12 weeks while the possibility of an alternative underlying disease is also being assessed.*

WHO hanteert de term *post-COVID-19 condition* en definieert dat als volgt: *Post-COVID-19 condition occurs in individuals with a history of probable or confirmed SARS-CoV-2 infection, usually 3 months from the onset of COVID-19 with symptoms that last for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis. Common symptoms include fatigue, shortness of breath, cognitive dysfunction but also others which generally have an impact on everyday functioning. Symptoms may be new onset, following initial recovery from an acute COVID-19 episode, or persist from the initial illness. Symptoms may also fluctuate or relapse over time. A separate definition may be applicable for children.*

1.3 Werkwijze

Commissie

Het advies is opgesteld door een brede, multidisciplinaire commissie met zowel klinische ervaring, als wetenschappelijke affiniteit met de problematiek. De samenstelling van de commissie staat achterin dit advies.

Afbakening

De commissie heeft zich voor dit advies primair gericht op de langetermijneffecten bij mensen die COVID-19 hebben doorgemaakt. Indirecte medische gevolgen door bijvoorbeeld uitgestelde medische zorg (als gevolg van de pandemie) of psychosociale gevolgen door de coronamaatregelen worden buiten beschouwing gelaten. Deze inperking impliceert echter niet dat dergelijke gevolgen beoordeeld worden als minder belangrijk.

De commissie heeft de literatuur beoordeeld die over het post-COVID-syndroom is verschenen vanaf begin 2020 tot medio december 2021. In die periode zijn meer dan duizend artikelen over het onderwerp gepubliceerd. Tussen medio december en de datum van publicatie van het advies zijn er nog veel nieuwe wetenschappelijke artikelen verschenen over verschillende aspecten van het syndroom en de verwachting is dat dit ook het geval zal zijn kort na publicatie van het advies. Het huidige advies geeft dan ook een tussenstand weer.



Voorts beschrijft het advies het beeld dat naar voren komt uit studies die zijn verricht bij mensen die vroeg in de pandemie COVID-19 hebben doorgemaakt, voordat achtereenvolgens de delta- en de omikronvariant van het SARS-CoV-2-virus dominant werden.

Beperkingen bij het beoordelen van de literatuur

Een belangrijke beperking bij de interpretatie van de wetenschappelijke literatuur is het eerdergenoemde gebrek aan consensus over de definitie en diagnostische criteria van het post-COVID-syndroom. Daarnaast bestaan er verschillen tussen studies wat betreft de onderzoekspopulatie en de periode sinds het verstrijken van de acute fase van COVID-19.

Deze heterogeniteit maakt vergelijkingen tussen studies lastig. Ook is vaak niet duidelijk in hoeverre onderzoekers het post-COVID-syndroom hebben kunnen onderscheiden van andere ziektebeelden, zoals het post-IC-syndroom. Dit syndroom wordt gekenmerkt door langdurige fysieke, psychologische en cognitieve klachten bij patiënten die op de IC opgenomen zijn geweest, waarbij de klachten niet noodzakelijkerwijs het gevolg zijn van COVID-19.⁴

Een andere belangrijke beperking is dat de kwaliteit van de beschikbare literatuur veelal te wensen over laat. De relatief korte tijdsspanne die tot nu toe beschikbaar was voor onderzoekers voor het opzetten, uitvoeren en publiceren van onderzoek speelt hierbij mogelijk een rol. Een overzicht van 145 studies bijvoorbeeld bracht veel tekortkomingen aan het licht,

zoals: gebrekkige omschrijving van de onderzoekspopulatie, heterogene populaties, ontbreken van elementaire beschrijvende statistische gegevens, tekortschietende informatie over definities van gerapporteerde uitkomsten, geen blinding van beoordelaars, en als belangrijkste probleem zijn er vaak geen relevante controlegroepen bij de onderzoeken betrokken.⁵

De commissie benadrukt daarom dat de huidig beschikbare gegevens met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd en dat het nog niet mogelijk is om op basis hiervan definitieve conclusies te trekken.

1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 wordt de huidige kennis omtrent het post-COVID-syndroom bij volwassenen besproken. Achtereenvolgens komen hierbij aan bod: aard, prevalentie, de impact op het functioneren en de kwaliteit van leven, werkingsmechanismen en risicofactoren. In hoofdstuk 3 bespreekt de commissie wat bekend is over het post-COVID-syndroom bij kinderen. In hoofdstuk 4 gaat de commissie na of vaccinatie en/of een betere behandeling van COVID-19 in de acute fase het risico op het post-COVID-syndroom kunnen verkleinen. Daarnaast wordt in dit hoofdstuk beschreven wat er bekend is ten aanzien van het effect van vaccinatie op de bestaande klachten van patiënten met het post-COVID-syndroom. In hoofdstuk 5 formuleert de commissie haar advies.



02 aard en omvang klachten bij volwassenen

Een deel van de mensen die COVID-19 hebben doorgemaakt krijgt of houdt nog lange tijd een grote verscheidenheid aan klachten.

Voor hoeveel mensen dat geldt is op basis van de huidige stand van de wetenschap niet te zeggen door de heterogeniteit van de studies. Ook is niet altijd duidelijk in hoeverre de klachten toe te schrijven zijn aan COVID-19 door een gebrek aan controlegroepen in veel studies. Veelbeschreven langdurige klachten zijn vermoeidheid, kortademigheid, hoofdpijn, vergeetachtigheid en moeite met concentreren, reukverlies, hartkloppingen, spierpijn en angst- en stemmingsklachten. Hoe deze klachten tot stand komen is nog niet bekend.

2.1 Verscheidenheid aan langdurige klachten

De beschikbare wetenschappelijke literatuur toont een grote verscheidenheid aan klachten. Klachten kunnen tot meerdere maanden na het doormaken van COVID-19 aanhouden. De ernst en het aantal kan afnemen in de loop van de tijd.^{6,7}

Kwaliteit en opzet studies

Een groot deel van de studies heeft belangrijke methodologische beperkingen. Veelal is gewerkt met zelf ingevulde vragenlijsten of online

interviews zonder klinisch onderzoek. Daarnaast zijn de studiepopulaties heterogeen zonder rekening te houden met de ernst van COVID-19, met eventuele andere aandoeningen, medicijngebruik, leeftijd en geslacht. Ook bestaan de huidig beschikbare reviews nog overwegend uit studies zonder controlegroepen. Op basis van deze reviews is het daarom niet mogelijk om betrouwbare conclusies te trekken over de directe oorzakelijke rol van COVID-19 in het ontstaan van het post-COVID-syndroom. In de loop van de pandemie is een beperkt aantal individuele studies beschikbaar gekomen waarin wel controlegroepen zijn opgenomen.

Ook deze studies kunnen echter onderhevig zijn geweest aan verschillende vormen van vertekening, bijvoorbeeld als gevolg van misclassificatie van de ziektestatus bij de controlepatiënten (asymptomatische infectie) of als gevolg van de wetenschap over de eerder doorgemaakte ziekte bij COVID-19-patiënten.

Hieronder wordt eerst gefocust op gegevens uit reviews en daarna op een aantal individuele studies met controlegroepen.

De beschreven (individuele) studies zijn dermate heterogeen wat betreft studieopzet dat een visuele weergave van de belangrijkste gegevens onvoldoende informatief zou zijn.



Reviews

In een systematische review met meer dan 48.000 patiënten met een COVID-19-diagnose werden 55 verschillende langdurige klachten gerapporteerd. De vijf meest voorkomende waren vermoeidheid (58%), hoofdpijn (44%), aandachtstoornissen (27%), haarverlies (25%) en kortademigheid (24%).⁸

In een systematische review met 9751 COVID-19-patiënten (met een follow-up van ten minste twee maanden of langer na diagnose) werden vermoeidheid (mediane frequentie 40%), kortademigheid (36%), en slaapstoornissen (29%) als meest voorkomende langdurige klachten genoemd. Andere veel voorkomende langdurige klachten waren reukverlies (24%) en reukverstoring (16%), angststoornis (22%) en depressie (15%) en gerapporteerde cognitieve klachten (concentratieproblemen 22%, geheugenproblemen 28%).⁹

In een andere systematische review met ruim 250.000 patiënten met een COVID-19-diagnose (waarvan 79% opgenomen in ziekenhuis) worden klachten die tot na zes maanden aanhielden beschreven.¹⁰ Dit waren met name vermoeidheid of spierzwakte (mediane frequentie 38%) en kortademigheid (30%).

Neurologische klachten die werden genoemd waren concentratieproblemen (24%), geheugenproblemen (19%), reukverlies of

reukverstoring (11%) en hoofdpijn (8%). Onder mentale problemen werden angststoornis (24%), depressie (20%) en slaapstoornissen (27%) genoemd. Daarnaast kwamen haarverlies (21%), gastro-intestinale klachten (6%), hartkloppingen (9%) en pijn op de borst (13%) als langdurige klachten voor.

Dit is ook in grote lijnen het beeld dat wordt beschreven in een vierde review.¹¹ Daarnaast benadrukken de auteurs van de review dat uit verschillende studies naar voren komt dat de klachten zich kunnen voordoen of verergeren na inspanning.

Studies met controlegroepen

Op basis van de beperkt beschikbare studies met controlegroepen lijken de langdurige klachten toe te kunnen worden geschreven aan COVID-19. De enkele studies met controlegroepen concluderen dat de beschreven klachten significant vaker voorkomen bij de COVID-19-patiënten dan bij de (verschillende) controlegroepen.

Een Amerikaanse studie liet in een groep van 44.489 niet-opgenomen patiënten zien dat COVID-19-patiënten in vergelijking met een gemengde, maar uitvoerig gematchte groep controlepatiënten na één tot twee maanden significant vaker last hadden van nieuwe klachten zoals aspecifieke pijn op de borst, vermoeidheid, hoofdpijn, neurocognitieve en gastro-intestinale klachten.¹²



In een andere studie werden 273.618 zowel opgenomen als niet-opgenomen COVID-19-patiënten vergeleken met een controlegroep van influenzapatiënten.⁷ De patiënten met COVID-19 hadden na drie en zes maanden significant vaker klachten. Dit gold voor alle negen onderzochte klachten: vermoeidheid/malaise, kortademigheid, keelpijn/aspecifieke pijn op de borst, spierpijn, hoofdpijn, algemene pijn, gastro-intestinale klachten, cognitieve klachten, angst en/of depressie met een absoluut risicoverschil van 16,6% voor het hebben van ten minste 1 klacht, en hazard ratio's (HR) voor afzonderlijke klachten tussen de 1,44 en 2,04. Ook kwamen deze klachten bij de COVID-19-patiënten vaker in samenhang voor in vergelijking met de influenzapatiënten.

Odds ratio (OR), hazard ratio (HR) en betrouwbaarheidsinterval

In de beschreven onderzoeken wordt de odds ratio (OR) of hazard ratio (HR) gebruikt om de verhouding van de risico's tussen twee groepen weer te geven. Hoe dichterbij 1, hoe kleiner het verschil tussen de risico's op bepaalde klachten in beide groepen. Bij deze risicoschattingen wordt vaak ook het betrouwbaarheidsinterval (BI) genoemd, een statistische maat die aangeeft hoe waarschijnlijk een bepaalde onderzoeksuitkomst is.

Een derde studie waarin de klachten van 1276 COVID-19-patiënten 12 maanden na ziekenhuisopname werden vergeleken met een controlegroep uit de algemene bevolking (gematcht voor leeftijd, geslacht en comorbiditeit), wees uit dat COVID-19 patiënten significant vaker last

hadden van een van de onderzochte klachten (66% versus 33% van de controlegroep). De meest voorkomende klachten waren slaapproblemen (25% versus 13%), gewrichtspijn (25% versus 7%), haarverlies (23% versus 9%), vermoeidheid of spierzwakte (22% versus 6%). Ook was er significant vaker mobiliteitsverlies (9% versus 4%), pijn (29% versus 5%), angst en/of depressie (26% versus 5%).¹³

2.2 Prevalentie van het post-COVID-syndroom

Schattingen over de prevalentie van het post-COVID-syndroom lopen nog uiteen. De WHO stelt dat ongeveer 10 tot 20% van de mensen met COVID-19 na drie maanden nog aanhoudende of nieuwe symptomen ervaart (ongeacht de aanvankelijke ernst van de ziekte).^{3,14}

In de beschikbare wetenschappelijke literatuur bestaan er tussen studies grote verschillen in de definitie van het klachtenpatroon van het post-COVID-syndroom en de geïnccludeerde patiëntenpopulatie (bijvoorbeeld met of zonder ziekenhuisopname). Daarnaast verschilt de gehanteerde periode sinds het verstrijken van de acute fase van COVID-19. Hierdoor is een betrouwbare schatting van de prevalentie op dit moment niet mogelijk. In verschillende reviews, soms betrekking hebbend op vele tienduizenden patiënten, lopen de schattingen van de prevalentie sterk uiteen.



Een systematische review liet zien dat 46% van de patiënten na COVID-19 één of meer klachten ervoer drie maanden of langer na opname in het ziekenhuis of begin van de symptomen.¹⁵ Volgens een andere systematische review had 54% van alle patiënten die COVID-19 hadden doorgemaakt na zes maanden of langer nog één of meer langdurige klachten.¹⁰ In een derde systematische review concluderen de auteurs dat dit gold voor 73% van de onderzochte COVID-19-patiënten.⁹

Nederlandse onderzoekers vonden in een populatie van 342 zowel opgenomen als niet-opgenomen COVID-19-patiënten dat ruim 40% van hen na 12 maanden nog één of meer klachten rapporteerde. Ook vonden de onderzoekers dat de percentages afnamen met de tijd. Na 3 maanden had 31% van patiënten met lichte COVID-19 nog één of meer klachten en na 12 maanden was dit afgenomen tot 16%. Voor patiënten met matig ernstige COVID-19 gold dat het percentage afnam van 64% (3 maanden) naar 50% na 12 maanden. En voor patiënten met ernstige/kritieke COVID-19 werd een afname van 87% (3 maanden) naar 53% (12 maanden) gevonden.⁶

Vanwege de grote heterogeniteit van de studies zijn de resultaten niet goed te vergelijken. Desondanks vallen twee zaken op. Om te beginnen lijkt de tijd die is verstreken na het begin van de infectie van invloed op de prevalentie: over het algemeen geldt hoe meer tijd is verstreken, hoe lager de prevalentie.^{6,7} Daarnaast valt op dat de meeste studies het criterium

hanteren van ten minste één klacht. Door deze aanpak worden veel mensen met langdurige klachten meegenomen in de studies (de sensitiviteit is hoog) maar de keerzijde is dat de resultaten weinig specifiek zijn (de specificiteit is laag). Op basis van deze reviews is het niet mogelijk om te bepalen of de prevalentie afhankelijk is van een eerdere ziekenhuisopname in de acute fase (wat waarschijnlijk een indicator is voor de ernst van de infectie, eventuele comorbiditeit, de leeftijd van de patiënt, of een combinatie daarvan).

2.3 Impact op functioneren en kwaliteit van leven

Om iets te kunnen zeggen over de impact van het post-COVID-syndroom is niet alleen de inventarisatie van klachtenpatronen van belang, maar ook onderzoek naar de invloed op het functioneren en kwaliteit van leven van mensen.¹⁶ Op basis van huidig, nog beperkt beschikbaar onderzoek, lijkt het post-COVID-syndroom geassocieerd te zijn met een vermindering van het functioneren en een afname van de kwaliteit van leven.

Het is echter lastig om inzicht te krijgen in hoeverre andere factoren een rol spelen in het ontstaan van functionele achteruitgang. Bij ouderen speelt bijvoorbeeld mee dat functionele achteruitgang na ernstige ziekte frequent voorkomt, wat het lastig maakt om in deze groep te bepalen of het functieverlies door het post-COVID-syndroom komt of specifiek is.¹⁷ Daarnaast maakt de heterogeniteit van de studies dat studies onderling niet goed vergeleken kunnen worden.



De WHO concludeert in een recente *scientific brief* dat er een significante afname wordt gezien in kwaliteit van leven en/of functioneren bij het post-COVID-syndroom in alle studies die dit onderzochten. Dit geldt voor volwassenen en kinderen (met en zonder ziekenhuisopname) na COVID-19.¹⁸

In een Amerikaanse studie met 156 COVID-19-patiënten concluderen de auteurs dat de langdurige klachten van invloed zijn op de fysieke en cognitieve functie, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en maatschappelijk functioneren zoals bij studie, werk, vrije tijd en sociale contacten.¹⁹ Zweeds onderzoek met 100 COVID-19-patiënten zonder ziekenhuisopname laat zien dat COVID-19 tot minstens 1 jaar na de infectie geassocieerd wordt met verminderd functioneren en beperkingen in de activiteiten.²⁰ In een Zwitserse studie rapporteerden 12 van de 41 COVID-19-patiënten na 12 maanden na ziekenhuisopname nog functionele beperkingen.²¹

In een review rapporteert 37% van de 807 COVID-19-patiënten na 4 maanden of langer een verminderde kwaliteit van leven (95%-betrouwbaarheidsinterval 18% - 60%).²²

Een studie van 1276 COVID-19 patiënten 12 maanden na ziekenhuisopname wees uit dat deze groep een significant lagere kwaliteit van leven

rapporteerde (gemeten met de EQ-5D-5L vragenlijst) in vergelijking met een gematchte controlegroep.¹³

2.4 Mogelijke mechanismen achter het post-COVID-syndroom

Ook na andere infectieziekten kunnen langdurige klachten voorkomen. Naast de meer bekende voorbeelden, zoals langdurige klachten na een infectie met het Epstein Barr virus (ziekte van Pfeiffer) en bacteriële infecties als *Coxiella burnetii* (Q-koorts) en *Borrelia burgdorferi* (ziekte van Lyme), zijn ook langdurige klachten beschreven na infecties met coronavirussen anders dan SARS-CoV-2. Uit studies die verricht zijn na de SARS-CoV-1-epidemie van 2003 en de MERS-Cov-epidemie van 2012 blijkt dat een deel van de overlevenden nog maanden tot jaren na de infectie last hielden van met name vermoeidheid, benauwdheid, psychische problemen en een verminderde kwaliteit van leven.²³⁻²⁹

Net als bij deze postinfectieuze klachtenbeelden is ook bij langdurige klachten na COVID-19 de pathofysiologie nog onbekend. Inmiddels zijn er wel diverse theorieën beschreven ten aanzien van mogelijke oorzakelijke mechanismen. De commissie wil sterk benadrukken dat dit veelal hypothesen betreft waar vooralsnog maar beperkt bewijs voor is. Dat verschillende studies verschillende definities van het post-COVID-syndroom hanteren maakt het lastig om goed inzicht te krijgen in de pathofysiologie. Daarnaast kunnen er verschillen zijn tussen individuen in



welke onderliggende mechanismen de klachten veroorzaken; er bestaan mogelijk verschillende symptoomprofielen van het post-COVID-syndroom, die mogelijk elk hun eigen onderliggende pathofysiologie kennen.³⁰ Tot slot kunnen binnen een individu mogelijk meerdere mechanismen een rol spelen.^{31,32}

Een in de wetenschappelijke literatuur veelbeschreven mogelijke oorzaak van het post-COVID-syndroom is de aanwezigheid van weefselschade als gevolg van COVID-19. Bij patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt zijn aanwijzingen gevonden voor schade aan onder andere de longen, het hart en de hersenen.³²⁻³⁴ Daarnaast wordt een voortdurende disfunctie van het immuunsysteem als mogelijke oorzaak genoemd. Chronische ontsteking en auto-immuniteit zouden hierbij kunnen leiden tot klachten in diverse orgaansystemen.^{33,35,36} Andere beschreven, mogelijke immunogemedieerde, oorzaken die een rol zouden kunnen spelen zijn vasculaire disfunctie, trombo-embolieën en disfunctie van het zenuwstelsel.³¹

Aanhoudende aanwezigheid van fragmenten van het virus (zoals eiwitmoleculen) is een andere mogelijkheid waarvoor enige aanwijzingen zijn.^{32,33} Volgens deze theorie, waar nog geen direct bewijs voor is, zouden deze virusfragmenten een immuunrespons onderhouden.³³ Een andere theorie is dat COVID-19 zou kunnen leiden tot een verstoring van het microbiom in de darm, met nadelige effecten op de homeostase van het immuunsysteem als gevolg.³⁷ Ook daarvoor is er nog geen direct bewijs.

De literatuur beschrijft naast het post-COVID-syndroom ook een ander syndroom dat erop kan duiden dat COVID-19 een dysregulerend effect kan hebben op het immuunsysteem (dat wil zeggen dat het het vermogen kan aantasten om de normale werking van het immuunsysteem te handhaven of te herstellen). Dat andere syndroom betreft het zeldzame, maar ernstige multisysteem inflammatoir syndroom dat zowel bij volwassenen (MIS-A) als bij kinderen (MIS-C) weken na de primaire infectie kan optreden. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat dit syndroom ook bij neonaten voor kan komen (MIS-N) als gevolg van een door de moeder doorgemaakte COVID-19 tijdens de zwangerschap. Het syndroom kenmerkt zich door uitgebreide ontstekingen in verschillende orgaansystemen.³⁸⁻⁴⁰ Of er een samenhang bestaat tussen MIS en het post-COVID-syndroom is nog onbekend.

Daarnaast kunnen ook andere factoren bijdragen aan het ontstaan en voortduren van de klachten, zoals niet-specifieke effecten van de eerdere (ernstige) ziekte en/of ziekenhuisopname in het kader van COVID-19, deconditionering door langdurige vermoeidheid en de manier van omgaan met de klachten (zoals vermijdingsgedrag door negatieve emoties en negatieve uitkomstverwachtingen). Of de klachten uiteindelijk leiden tot disfunctioneren hangt daarbij ook af van de situatie waarin iemand zich bevindt en de eisen die worden gesteld, bijvoorbeeld ten aanzien van werk.⁴¹



2.5 Risicofactoren voor het ontstaan van het post-COVID-syndroom

Het is nog niet duidelijk welke factoren het risico verhogen. De groep van patiënten met het post-COVID-syndroom is heterogeen wat betreft leeftijd, gezondheidstoestand en ernst van de initiële infectie. Ook voorheen gezonde volwassenen zonder ziekenhuisopname rapporteren langdurige klachten na COVID-19.^{7,42}

Studies waarin mogelijke risicofactoren voor langdurige klachten na COVID-19 beschreven worden laten verschillende bevindingen zien. De heterogeniteit van de studies en de mogelijke verschillende onderliggende pathofysiologische mechanismen van het post-COVID-syndroom kunnen hierbij een rol spelen.^{22,30,33}

Astma, diabetes en het hebben van twee of meer andere aandoeningen (comorbiditeit) lijken een hoger risico met zich mee te brengen. Verder worden overgewicht en obesitas genoemd als risicofactoren.^{15,22,36,43}

Ook wordt een mogelijk verband tussen het vrouwelijke geslacht en het risico op het post-COVID-syndroom gerapporteerd.²² Hoewel er ook meerdere studies zijn die dit verband niet aantonen.^{15,33}

Over de ernst van de voorafgaande acute COVID-19 als risicofactor is evenmin consensus. Een aantal studies vond geen positieve associatie

tussen de ernst van de acute infectie en het ontwikkelen van het post-COVID-syndroom.³³ Een review vond vergelijkbare percentages van mensen met het post-COVID-syndroom voor studies waarbij een groter percentage patiënten opgenomen was in het ziekenhuis voor COVID-19 (>60%) in vergelijking met studies waarbij dit percentage lager lag (<60%).¹⁰ Volgens andere studies lijkt de ernst van de acute infectie echter wel van invloed. Die studies beschrijven het aantal dagen in het ziekenhuis en het aantal symptomen tijdens de acute infectie als risicofactoren voor het ontstaan van het post-COVID-syndroom.¹⁵

Ook over leeftijd worden verschillende bevindingen gepubliceerd. Een studie stelt dat het syndroom vaker lijkt voor te komen bij jongvolwassenen.⁷ In een review wordt beschreven dat meerdere studies oudere leeftijd als risicofactor zien.²²

Het is nog niet duidelijk of sociale factoren, zoals opleidings- en inkomensniveau en migratieachtergrond, van invloed zijn op het risico op het post-COVID-syndroom.

Ook is momenteel nog onduidelijk of er een verschil is tussen de virusvarianten en het risico op het syndroom.³⁶ De huidig beschikbare studies zijn verricht in de tijd voordat achtereenvolgens de deltavariant en de omikronvariant van het SARS-CoV-2-virus dominant werden. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen wat het effect is van deze en eventueel nieuwere varianten.



03 langdurige klachten bij kinderen

Ook van kinderen is beschreven dat zij na COVID-19 langdurig klachten kunnen ervaren die vergelijkbaar zijn met de langdurige klachten bij volwassenen.⁴⁴ In de literatuur is nog onduidelijkheid over de ernst en omvang van het probleem.

In verschillende studies is nagegaan hoe vaak het post-COVID-syndroom voorkomt bij kinderen en adolescenten die COVID-19 hebben doorgemaakt. Veelal is gewerkt met zelf ingevulde vragenlijsten of online interviews zonder klinisch onderzoek. De gegevens zijn vaak afkomstig van ouders of verzorgers.

In een narratieve review van 14 studies naar het post-COVID-syndroom bij kinderen en adolescenten liep de prevalentie van langdurige klachten tussen studies uiteen van 4% tot 66%. De review omvat zowel studies die ten tijde van de publicatie van de review al gepubliceerd waren als studies die nog niet waren beoordeeld door collega-wetenschappers (*peer reviewed*). De auteurs van de review wijzen erop dat de meeste geïnccludeerde studies belangrijke methodologische beperkingen kenden, waaronder een onduidelijke definitie van het post-COVID-syndroom, inclusie van kinderen zonder bevestigde COVID-19, lage respons op de

uitgezette vragenlijsten en als belangrijkste beperking het ontbreken van controlegroepen. Ook de follow-up-tijden en daarmee de definitie van langdurige klachten varieerden aanzienlijk tussen de studies, wat waarschijnlijk heeft bijgedragen aan de verschillen in gevonden prevalenties. Drie van de vijf studies waarin wel controlegroepen waren opgenomen vonden een hogere prevalentie van langdurige symptomen bij de kinderen en adolescenten die COVID-19 hadden doorgemaakt.⁴⁵

Een later verschenen meta-analyse beschrijft de gegevens (uit zowel ongecontroleerde als gecontroleerde studies) van ongeveer 23.000 kinderen en jongeren van onder de 20 jaar. De gepoolde prevalentie (de prevalentie die het resultaat is van de combinatie van de prevalenties uit de afzonderlijke studies) onder de kinderen en jongeren met COVID-19 liep uiteen van 15% voor diarree tot 47% voor vermoeidheid. De mediane follow-up duur betrof 125 dagen (interkwartielafstand 99-231 dagen). Hogere studiekwaliteit was geassocieerd met een lagere prevalentie van langdurige klachten, behalve in het geval van reukverlies en cognitieve klachten. Wanneer onderzoekers alleen gecontroleerde studies in hun analyse betrokken, bleek dat de meeste gerapporteerde langdurige klachten even vaak voorkwamen bij de kinderen en jongeren met de doorgemaakte infectie als bij kinderen en jongeren zonder doorgemaakte infectie. Langdurige klachten die wel vaker voorkwamen na COVID-19: cognitieve problemen (gepooled risicoverschil 3%, 95%-BI 1-4), hoofdpijn



(5% (1-8)), verlies van reuk (8% (2-15)), pijnlijke keel (2% (1-2)) en pijnlijke ogen (2% (1-3)).

De gepoolde prevalenties bij kinderen en jongeren die COVID-19 hadden doorgemaakt vielen voor alle symptomen veel hoger uit dan de gepoolde risicoverschillen tussen deze kinderen en jongeren en de controles.

Voor hoofdpijn en vermoeidheid was dit zelfs ongeveer een factor 7 hoger.

Wanneer hoofdpijn als voorbeeld wordt genomen: de gepoolde prevalentie was in de kinderen en jongeren die COVID-19 hadden doorgemaakt (uit zowel de gecontroleerde als ongecontroleerde studies) 35%. Bij studies die de kinderen en jongeren die COVID-19 hadden doorgemaakt vergeleken met een controlegroep van kinderen en jongeren zonder infectie, bleek dat het gepoolde verschil in prevalentie van langdurige hoofdpijn tussen beide groepen slechts 5% was. Dit kan verklaard worden door de hoge achtergrondprevalentie van klachten als hoofdpijn en vermoeidheid en onderstreept het belang van inclusie van controlegroepen in studies naar het post-COVID-syndroom.

Bij deze meta-analyse moet aangetekend worden dat een groot deel van de geïncludeerde studies van lage kwaliteit was en dat er in de meeste analyses sprake was van grote heterogeniteit tussen de studies.⁴⁶

Auteurs van een Duitse cohortstudie vergeleken gegevens van ongeveer 12.000 kinderen en adolescenten die COVID-19 hadden doorgemaakt

met (gematchte) kinderen en adolescenten zonder COVID-19 in de voorgeschiedenis. De studie, die nog niet peer reviewed is, liet zien dat bij de groep die COVID-19 had doorgemaakt ten minste drie maanden na de diagnose vaker dan bij de controlegroep sprake was van klachten en aandoeningen die nog niet aanwezig waren voor de COVID-19 diagnose.⁴⁷



04 effecten van nieuwe ontwikkelingen in de bestrijding van de pandemie

Ontwikkelingen in de bestrijding van de pandemie kunnen mogelijk beschermen tegen het ontstaan van het post-COVID-syndroom of de klachten ervan doen verminderen. Onderzoek naar het beschermende effect van vaccinatie op het ontstaan van het syndroom is nog summier. Welke effecten een betere behandeling van COVID-19 in de acute fase heeft op het ontstaan van het syndroom of op het verloop ervan is nog onbekend. Daarnaast is nog niet heel duidelijk wat het effect van vaccinatie is op de klachten van mensen die het post-COVID-syndroom hebben.

4.1 Mogelijke beschermende factoren

4.1.1 Vaccinatie tegen COVID-19

Van vaccinatie is bekend dat het het risico op COVID-19 verkleint.⁴⁸⁻⁵¹ Indirect verkleint het hierdoor zeker ook in belangrijke mate het risico op het post-COVID-syndroom. Het is echter nog onduidelijk of vaccinatie beschermt tegen het ontstaan van het syndroom als er toch een doorbraakinfectie plaatsvindt. Hierover zijn nog te weinig data beschikbaar en gegevens spreken elkaar tegen.⁵²

Israëliische onderzoekers vonden dat onder 1.497 zorgmedewerkers die twee doses van het BioNTech/Pfizer-vaccin hadden gekregen 39 mensen een doorbraakinfectie doormaakten (met lichte of geen klachten) in de 4 maanden follow-up na de tweede vaccindosis. Van deze 39 mensen hield 19% klachten gedurende meer dan 6 weken.⁵³

In een grote Britse studie vonden onderzoekers dat mensen die een doorbraakinfectie doormaakten na 2 doses van de vaccins van BioNTech/Pfizer, Moderna of AstraZeneca een significant kleiner risico hadden op klachten die ten minste 4 weken aanhielden dan ongevaccineerde geïnfecteerde mensen (OR 0,51; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,32-0,82).⁵⁴

Hierna zijn nog enkele studies verschenen die nog niet peer reviewed zijn. Twee hiervan lijken te wijzen in de richting van een beschermend effect, terwijl een andere geen beschermend effect vindt.⁵⁵⁻⁵⁷

4.1.2 Betere behandeling in de acute fase van COVID-19

In de loop van de pandemie is de behandeling voor patiënten in de acute fase van COVID-19 veranderd, onder andere door voortschrijdend inzicht en uitbreiding van de beschikbare behandelmogelijkheden.⁵⁸ Zo is vroege behandeling met monoklonale antilichamen veilig en effectief gebleken bij patiënten met een verhoogd risico op een ernstig beloop van COVID-19



(met een infectie door een variant anders dan de omikronvariant).⁵⁹⁻⁶¹ Het is nog onbekend of deze en andere verschuivingen in de behandeling effect hebben op het risico op het post-COVID-syndroom en de aard hiervan.

4.2 Effect vaccinatie op bestaande klachten van het post-COVID-syndroom

Uit analyses van gegevens van sociale media blijkt dat sommige mensen met het post-COVID-syndroom huiverig zijn zich te laten vaccineren tegen COVID-19 uit angst voor toename van klachten door een (veronderstelde) nadelige reactie van het lichaam op het vaccin.⁶² Aan de andere kant stellen sommige onderzoekers juist dat vaccinatie een gunstig effect zou kunnen hebben op bestaande klachten bij nog ongevaccineerde mensen met het post-COVID-syndroom.^{63,64} Deze hypothese is onder andere gestoeld op de eerdergenoemde theorie van aanhoudende aanwezigheid van virusfragmenten als mogelijke oorzaak van het syndroom.

Het veronderstelt dat vaccinatie via de opgewekte immuunrespons zou kunnen zorgen voor eliminatie van de virusfragmenten. Of vaccinatie daadwerkelijk een positief effect heeft op de klachten is op dit moment echter nog onduidelijk.⁵² De huidige beschikbare gegevens zijn beperkt en studies hebben methodologische beperkingen waarvan het observationele karakter de voornaamste is. Zo zouden gevonden verbeteringen van de klachten na vaccinatie (deels) verklaard kunnen worden door een placebo-effect. Op basis van de huidig beschikbare gegevens lijkt

vaccinatie in elk geval niet in grote mate te leiden tot toename van de klachten.

In een Britse studie van 36 initieel opgenomen COVID-19-patiënten die nog klachten hadden na 8 maanden en daarna waren gevaccineerd met het BioNTech/Pfizer-vaccin of AstraZeneca-vaccin vonden de onderzoekers dat 1 maand na vaccinatie 71% van de klachten onveranderd was, 23% verbeterd en 6% verslechterd. Mentaal welbevinden was stabiel gebleven en er was geen significante verslechtering in de kwaliteit van leven. Belangrijke beperkingen van deze studie, naast het observationele karakter, zijn dat de individuen nog maar één vaccindosis hadden ontvangen en dat een controlegroep ontbrak. Door dit laatste is niet uit te sluiten dat de gevonden verbetering van klachten het gevolg was van natuurlijk herstel.⁶⁵

In een andere studie onder mensen met langdurige klachten, die nog niet is peer reviewed, is wel gewerkt met een controlegroep. In de studie zijn 455 gevaccineerde patiënten gematcht met 455 ongevaccineerde controlepatiënten. Ook in deze studie werd alleen het effect beoordeeld van een eerste vaccindosis (van BioNTech/Pfizer, AstraZeneca, Moderna of Janssen). Na 120 dagen vonden de onderzoekers dat in de gevaccineerde groep de ziekte-ernst lager was en de impact van de klachten op het leven kleiner. Ook was in deze groep het aandeel van de patiënten met een compleet herstel van de klachten groter (16,6% vs.



7,5%; HR: 1,97; 95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,23 - 3,15) en rapporteerde een kleiner aandeel van patiënten onacceptabele klachten te ervaren (38,9% vs. 46,4%, risicoverschil -7,5%; 95%-betrouwbaarheidsinterval: -14,4 - -0,5).⁶³



05 advies

Een deel van de mensen die COVID-19 hebben doorgemaakt houdt nog lange tijd een grote verscheidenheid aan klachten. De commissie heeft de wetenschappelijke literatuur over de aard, omvang, oorzakelijke mechanismen en risicofactoren van deze langdurige klachten na COVID-19 in kaart gebracht. De beschikbare wetenschappelijke literatuur is zeer heterogeen wat betreft definities, onderzoekspopulaties en follow-uptijden. Dat maakt dat er nog veel onzekerheden zijn. Toch tekent zich een beeld af van een post-COVID-syndroom dat niet alleen gevolgen heeft voor de patiënten, maar ook implicaties heeft voor de zorg en het gezondheidszorgbeleid.

De commissie beschouwt dit advies nadrukkelijk als een tussenstand en beveelt aan de ontwikkelingen in de wetenschap te blijven volgen. Momenteel lopen er meerdere Nederlandse studies die nog met resultaten zullen komen.^{1,66} In de tussentijd zijn vaccinatie tegen COVID-19 en naleving van de specifieke gedragsadviezen om verspreiding van het virus tegen te gaan vanzelfsprekend de belangrijkste interventies ter voorkoming van een infectie en daarmee het post-COVID-syndroom.

Zet in op onderzoek

Verder wetenschappelijk onderzoek is nodig om beter in te kunnen zetten op preventie, diagnostiek en behandeling van het post-COVID-syndroom.

Om in te kunnen schatten welke implicaties het syndroom op de zorg en het zorgbeleid zal hebben is het niet alleen van belang om meer inzicht te verwerven in de aard en omvang, maar ook in de prognose van het klachtenbeeld. De beschikbare studies hebben een relatief korte follow-uptijd, tot maximaal 12 maanden. In deze studies wordt over het algemeen gezien dat de prevalentie van de klachten over de tijd afneemt. Een deel van de mensen houdt klachten na 12 maanden. Hoeveel van hen op de langere termijn alsnog herstellen is onbekend. Daarvoor zijn studies met langere follow-uptijd nodig.

Wat betreft de opzet van studies is het van belang om prospectief gegevens te verzamelen, een uniforme definitie van het post-COVID-syndroom te hanteren en om controlegroepen op te nemen.

Om bestudering van specifieke onderliggende mechanismen mogelijk te maken is het van belang subgroepen van patiënten te kunnen onderscheiden. Dit vraagt om onderzoek van voldoende omvang, waarvoor in Nederland samenwerking tussen onderzoeksgroepen aangewezen zal zijn.

Monitor huidige zorg voor patiënten met het post-COVID-syndroom

Er is geen gerichte medicamenteuze behandeling voor het post-COVID-syndroom beschikbaar. De huidige zorg richt zich momenteel op multidisciplinaire (para)medische zorg. Op dit moment is er nog nauwelijks wetenschappelijk bewijs ten aanzien van effectiviteit of efficiëntie van de



beschikbare interventies of combinatie van interventies voor het syndroom. Gezien de nog vele onzekerheden rondom het syndroom vraagt dat om goede observatie, monitoring en daarmee evaluatie van deze zorg.

Zet in op maatwerk

Gezien de diversiteit aan klachten en de heterogeniteit van het klachtenbeeld vraagt het post-COVID-syndroom om een multidimensionele visie met maatwerk en indien nodig een multidisciplinaire aanpak. Uitgaande van een integrale visie op gezondheid is het bij iedere persoon met het post-COVID-syndroom van belang om de bijdragende (biomedische, psychologische en sociale) factoren in kaart te brengen, alvorens een interventie of een combinatie van interventies te kiezen. Op grond van analogie met herstel na andere aandoeningen is daarbij ook aandacht nodig voor individuele copingstijl, veerkracht en emotieregulatie.⁶⁷ Het gebruik van het ICF-model van de WHO kan behulpzaam zijn bij de analyse van de factoren die (vooral) van invloed zijn op het disfunctioneren en op het klachtenpatroon.^{41,68-70}

Zorg voor bekendheid over het post-COVID-syndroom

Tot slot benadrukt de commissie het belang van bredere bekendheid van het post-COVID-syndroom. Dit is zowel van belang op het niveau van de algemene bevolking, opdat mensen dit kunnen meenemen in hun overwegingen ten aanzien van vaccinatie, als op het niveau van zorgprofessionals opdat zij patiënten gericht kunnen voorlichten, onder andere over het perspectief op afname van de klachten.



literatuur

- ¹ VWS. *Commissiebrief inzake verzoek om reactie op petitie en op het 10-puntenplan LongCovid*. Den Haag: Vergaderjaar 2021, nr. 3231554-1012841-CZ.
- ² NICE. *COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19*. 18 december 2020.
- ³ WHO. *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus*. 6 oktober 2021.
- ⁴ Zapatero DC, Rondia K, Chalon P, Heede Kvd. KCE. *Langdurige COVID Synthese. Hypothesen voor de pathogenese van langdurige Covid*. 18 mei 2021.
- ⁵ Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. *Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data*. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 653516.
- ⁶ Wynberg E, van Willigen HDG, Dijkstra M, Boyd A, Kootstra NA, van den Aardweg JG, et al. *Evolution of COVID-19 symptoms during the first 12 months after illness onset*. *Clin Infect Dis* 2021; ciab759.
- ⁷ Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. *Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19*. *PLoS Med* 2021; 18(9): e1003773.
- ⁸ Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. *More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. *Sci Rep* 2021; 11(1): 16144.
- ⁹ Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. *Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review*. *JAMA Netw Open* 2021; 4(5): e2111417.
- ¹⁰ Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. *Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review*. *JAMA Netw Open* 2021; 4(10): e2128568.
- ¹¹ Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. *Post-acute COVID-19 syndrome*. *Nat Med* 2021 27(4): 601-615.
- ¹² Chevinsky JR, Tao G, Lavery AM, Kukielka EA, Click ES, Malec D, et al. *Late Conditions Diagnosed 1-4 Months Following an Initial Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Encounter: A Matched-Cohort Study Using Inpatient and Outpatient Administrative Data-United States, 1 March-30 June 2020*. *Clin Infect Dis* 2021; 73(Suppl 1): S5-S16.
- ¹³ Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. *1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study*. *The Lancet* 2021; 398(10302): 747-758.



- ¹⁴ WHO. *Expanding our understanding of post COVID-19 condition web series: Rehabilitation Care [geraadpleegd 27 december 2021]*.
- ¹⁵ Fernandez-de-Las-Penas C, Palacios-Cena D, Gomez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, et al. *Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Intern Med 2021; 92: 55-70.
- ¹⁶ Boggs D, Polack S, Kuper H, Foster A. *Shifting the focus to functioning: essential for achieving Sustainable Development Goal 3, inclusive Universal Health Coverage and supporting COVID-19 survivors*. Glob Health Action 2021; 14(1): 1903214.
- ¹⁷ Blomaard LC, Lucke JA, de Gelder J, Anten S, Alsmas J, Schuit SCE, et al. *The APOP screener and clinical outcomes in older hospitalised internal medicine patients*. Neth J Med 2020; 78(1): 25-33.
- ¹⁸ WHO. *Rehabilitation needs of people recovering from COVID-19*. 29 november 2021.
- ¹⁹ Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, Cortes M, Kontorovich A, McCarthy D, et al. *Post-acute COVID-19 syndrome negatively impacts physical function, cognitive function, health-related quality of life and participation*. Am J Phys Med Rehabil 2022; 101(1): 48-52.
- ²⁰ Norrefalk JR, Borg K, Bileviciute-Ljungar I. *Self-scored impairments in functioning and disability in post-COVID syndrome following mild COVID-19 infection*. J Rehabil Med 2021; 53(11 November): jrm00239.
- ²¹ Betschart M, Rezek S, Unger I, Ott N, Beyer S, Böni A, et al. *One year follow-up of physical performance and quality of life in patients surviving COVID-19: a prospective cohort study*. Swiss Med Wkly 2021; 151: w30072.
- ²² Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. *Characterising long COVID: a living systematic review*. BMJ Glob Health 2021; 6(9): e005427.
- ²³ Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. *Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study*. BMJ 2006; 333(7568): 575.
- ²⁴ Morroy G, Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, Langendam M, Timen A, et al. *Fatigue following Acute Q-Fever: A Systematic Literature Review*. PLoS One 2016; 11(5): e0155884.
- ²⁵ Ursinus J, Vrijmoeth HD, Harms MG, Tulen AD, Knoop H, Gauw SA, et al. *Prevalence of persistent symptoms after treatment for lyme borreliosis: A prospective observational cohort study*. Lancet Reg Health Eur 2021; 6: 100142.
- ²⁶ Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Hovius JW. *Lyme borreliosis: diagnosis and management*. BMJ 2020; 369: m1041.
- ²⁷ Candy B, Chalder T, Cleare AJ, Wessely S, White PD, Hotopf M. *Recovery from infectious mononucleosis: a case for more than symptomatic therapy? A systematic review*. Br J Gen Pract 2002; 52(483): 844-851.



- ²⁸ Lam MH WY, Yu MW. *Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors: Long-term Follow-up*. Arch Intern Med 2009; 169(22): 2142-2147.
- ²⁹ O'Sullivan O. *Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics*. Clin Med (Lond) 2021; 21(1): e68-e70.
- ³⁰ Yong SJ, Liu S. *Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies*. Rev Med Virol 2021: e2315.
- ³¹ Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. *Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis*. Vaccines (Basel) 2021; 9(5): 497.
- ³² Proal AD, VanElzakker MB. *Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms*. Front Microbiol 2021; 12: 698169.
- ³³ Yong SJ. *Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments*. Infect Dis (Lond) 2021; 53(10): 737-754.
- ³⁴ Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. *Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study*. BMJ Open 2021; 11(3): e048391.
- ³⁵ Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. *Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms*. Viruses 2021; 13(4): 700.
- ³⁶ Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. *Long covid-mechanisms, risk factors, and management*. BMJ 2021; 374: n1648.
- ³⁷ Hilpert K, Mikut R. *Is There a Connection Between Gut Microbiome Dysbiosis Occurring in COVID-19 Patients and Post-COVID-19 Symptoms?* Front Microbiol 2021; 12: 732838.
- ³⁸ Datta SD, Talwar A, Lee JT. *A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications*. JAMA 2020; 324(22): 2251-2252.
- ³⁹ Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. *Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69(40): 1450-1456.
- ⁴⁰ Pawar R, Gavade V, Patil N, Mali V, Girwalkar A, Tarkasband V, et al. *Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-N) Associated with Prenatal Maternal SARS-CoV-2: A Case Series*. Children (Basel) 2021; 8(7): 572.
- ⁴¹ Patel K, Straudi S, Yee Sien N, Fayed N, Melvin JL, Sivan M. *Applying the WHO ICF Framework to the Outcome Measures Used in the Evaluation of Long-Term Clinical Outcomes in Coronavirus Outbreaks*. Int J Environ Res Public Health 2020; 17(18): 6476.



- ⁴² Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. *Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact*. *EClinicalMedicine* 2021; 38: 101019.
- ⁴³ Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. *Attributes and predictors of long COVID*. *Nat Med* 2021; 27(4): 626-631.
- ⁴⁴ Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, van Houten MA, van der Sande L, Langereis EJ, et al. *Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon?* *Pediatr Pulmonol* 2021; 56(8): 2495-2502.
- ⁴⁵ Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. *How Common is Long COVID in Children and Adolescents?* *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40(12): e482-e487.
- ⁴⁶ Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang A, O'Mahoney LL, Stephenson TJ, et al. *Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies*. *J Infect* 2021; S0163-4453(21)00555-7.
- ⁴⁷ Roessler M, Tesch F, Batram M, Jacob J, Loser F, Weidinger O, et al. *Post COVID-19 in children, adolescents, and adults: results of a matched cohort study including more than 150,000 individuals with COVID-19. (preprint)* 2021.
- ⁴⁸ Gezondheidsraad. *COVID-19-vaccinatie: BioNTech/Pfizer*. Den Haag, 2020; publicatie nr. 2020/29.
- ⁴⁹ Gezondheidsraad. *COVID-19-vaccinatie: Janssen-vaccin*. Den Haag, 2021; publicatie nr. 2021/13.
- ⁵⁰ Gezondheidsraad. *COVID-19-vaccinatie: AstraZeneca-vaccin*. Den Haag, 2021; publicatie nr. 2021/04.
- ⁵¹ Gezondheidsraad. *COVID-19-vaccinatie: Moderna-vaccin en de vaccinatiestrategie*. Den Haag, 2021; publicatie nr. 2021/01.
- ⁵² Ledford H. *How vaccination affects the risk of longCovid*. *Nature* 25 November 2021; 599: 546-548.
- ⁵³ Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. *Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers*. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1474-1484.
- ⁵⁴ Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. *Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study*. *Lancet Infect Dis* 2022; 22(1): 43-55.
- ⁵⁵ Taquet M, Dercon Q, Harrison PJ. *Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. (preprint)* 2021.
- ⁵⁶ Simon MA, Luginbuhl RD, Parker R. *Reduced Incidence of Long-COVID Symptoms Related to Administration of COVID-19 Vaccines Both Before COVID-19 Diagnosis and Up to 12 Weeks After. (preprint)* 2021.



- ⁵⁷ Ziyad A-A, Benjamin B, Yan X. *Long Covid after Breakthrough COVID-19: the post-acute sequelae of breakthrough COVID-19. (preprint)* 2021.
- ⁵⁸ Vollaard AM GM, van der Linden PD, Sinha B, de Boer M. *Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2): Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB).* 2021
- ⁵⁹ Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. *Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab.* N Engl J Med 2021; 385(21): 1941-1950.
- ⁶⁰ Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al. *Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19.* N Engl J Med 2021; 385(15): 1382-1392.
- ⁶¹ Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. *REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19.* N Engl J Med 2021; 384(3): 238-251.
- ⁶² Miyake E, Martin S. *Long Covid: Online patient narratives, public health communication and vaccine hesitancy.* Digit Health 2021; 7: 20552076211059649.
- ⁶³ Tran V-T, Perrodeau E, Saldanha J, Pane I, Ravaud P. *Efficacy of COVID-19 vaccination on the symptoms of patients with long COVID: a target trial emulation using data from the ComPaRe e-cohort in France. (preprint)* 2021.
- ⁶⁴ Massey D, Berrent D, Akrami A, Assaf G, Davis H, Harris K, et al. *Change in Symptoms and Immune Response in People with Post-Acute Sequelae of SARS-Cov-2 Infection (PASC) After SARS-Cov-2 Vaccination. (preprint)* 2021.
- ⁶⁵ Arnold DT, Milne A, Samms E, Staddon L, Maskell NA, Hamilton FW. *Symptoms After COVID-19 Vaccination in Patients With Persistent Symptoms After Acute Infection: A Case Series.* Ann Intern Med 2021; 174(9): 1334-1336.
- ⁶⁶ [https://www.zonmw.nl/nl/subsidies/openstaande-subsidieoproepen/detail/item/onderzoek-naar-aanhoudende-klachten-na-covid-19-projectideeen/\[geraadpleegd 20-01-2022\]](https://www.zonmw.nl/nl/subsidies/openstaande-subsidieoproepen/detail/item/onderzoek-naar-aanhoudende-klachten-na-covid-19-projectideeen/[geraadpleegd%2001-2022]).
- ⁶⁷ van der Horn HJ, Out ML, de Koning ME, Mayer AR, Spikman JM, Sommer IE, et al. *An integrated perspective linking physiological and psychological consequences of mild traumatic brain injury.* 2020 Sep;267(9):2497-2506.
- ⁶⁸ Zeng B, Chen D, Qiu Z, Zhang M, Wang G, Wang J, et al. *Expert consensus on protocol of rehabilitation for COVID-19 patients using framework and approaches of WHO International Family Classifications.* Aging Med (Milton) 2020; 3(2): 82-94.
- ⁶⁹ World Health Organization. (2007). *International classification of functioning, disability and health: children and youth version: ICF-CY.* World Health Organization.
- ⁷⁰ World Health Organization. (2001). *International classification of functioning, disability and health: ICF.* World Health Organization.



De commissie

Samenstelling Commissie Medische langetermijneffecten van COVID-19

- prof. dr. W.A. van Gool, hoogleraar neurologie, Amsterdam UMC, *voorzitter*
- prof. dr. C.P. Bleeker-Rovers, hoogleraar uitbraken van infectieziekten/internist-infectioloog, Radboudumc, Nijmegen
- dr. M.C. Brouwer, neuroloog, Amsterdam UMC
- prof. dr. W. Cahn, hoogleraar lichamelijke gezondheid bij psychiatrische aandoeningen, UMC Utrecht
- prof. dr. A.W.M. Evers, hoogleraar gezondheidspsychologie, LUMC, Leiden
- dr. T.J. Hoogeboom, senior onderzoeker bewegingswetenschappen/revalidatie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. H.E. van der Horst, emeritus hoogleraar huisartsgeneeskunde, Amsterdam UMC
- dr. P.W.A. Kunst, longarts, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, en medisch adviseur en CMIO, Integraal Kankercentrum Nederland, Utrecht
- dr. S.P. Mooijaart, internist-ouderengeneeskunde en hoofd afdeling Ouderengeneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, LUMC, Leiden
- dr. S.W.J. Terheggen-Lagro, kinderarts-pulmonoloog (kinderlongarts) Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam UMC
- prof. dr. A.M.C.F. Verbunt, hoogleraar revalidatiegeneeskunde en vakgroepvoorzitter vakgroep revalidatiegeneeskunde, Maastricht UMC+
- prof. dr. W.J. Wiersinga, hoogleraar Interne Geneeskunde, Amsterdam UMC

Waarnemer

- drs. A.F. Sandkuyl, VWS, Den Haag

Secretarissen

- dr. R.J. Baines, Gezondheidsraad, Den Haag (tot 1 oktober 2021)
- dr. L.S.M. Eurelings, Gezondheidsraad, Den Haag (vanaf 15 oktober 2021)
- dr. S.J.W. Kunst, Gezondheidsraad, Den Haag



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Langdurige klachten na COVID-19.
Den Haag: Gezondheidsraad 2022; publicatienr. 2022/04.

Auteursrecht voorbehouden

