Long COVID, een multisysteemziekte

13 Januari 2023 verscheen er in het toonaangevende tijdschrift Nature Reviews een samenvatting van de wereldwijd beschikbare literatuur (review) over Long COVID geschreven door Hannah E. Davis, Lisa McCorkell, Julia Moore Vogel & Eric J.Topol. (Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations). De auteurs gaan in op de tot nu toe belangrijkste bevindingen op basis van vijf verschillende hypothesen die mogelijk ten grondslag liggen aan het ontstaan van klachten bij Long COVID.

Na een doorgemaakte Corona infectie

Biomedisch onderzoek heeft aanzienlijke vooruitgang geboekt bij het karakteriseren van de ziekteprocessen en het in kaart brengen van mogelijke risicofactoren. Overeenkomsten tussen ME/CVS (Chronisch Vermoeidheidssyndroom) en Long COVID hebben de basis gelegd voor wetenschappelijk onderzoek op dit gebied. Bij ongeveer 10% van de mensen die een corona-infectie hebben doorgemaakt ontstaat het ziektebeeld Long COVID. Naar schatting hebben inmiddels minstens 65 miljoen mensen wereldwijd een Long COVID klachtenpatroon. Binnen Long COVID zijn er meer dan 200 symptomen geïdentificeerd met herleidbare effecten op meerdere orgaansystemen. Symptomen kunnen in sommige gevallen jaren aanhouden. Long COVID kan ontstaan in alle leeftijdsklassen en is niet altijd gerelateerd aan de ernst van de acute fase van deze ziekte. De diagnose wordt het meest gesteld binnen de leeftijdsgroep tussen 36 en 50 jaar en vrouw. Long COVID komt daarnaast het meest voor bij patiënten die niet in ziekenhuis zijn opgenomen en die een mild beloop van de doorgemaakte infectie hebben ervaren. Over vaccinatie toonde één studie geen significant verschil aan in de ontwikkeling van Long COVID tussen gevaccineerde personen en niet-gevaccineerde personen. Andere onderzoeken geven aan dat vaccins gedeeltelijke bescherming bieden, met een verminderd risico op Long COVID tussen 15% en 41%, waarbij Long COVID 9% van de mensen met COVID-19 blijft treffen.

Kinderen en Long COVID

Net als volwassenen ervaren kinderen met Long COVID ook klachten van extreme vermoeidheid, post-exertionele malaise (PEM: verergering van symptomen die optreedt na alle vormen van inspanning – lichamelijk, cognitief, sociaal en psychisch), cognitieve disfunctie, geheugenverlies, hoofdpijn, orthostatische intolerantie (POTS), slaapproblemen en kortademigheid. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat kinderen die besmet zijn met SARS-CoV-2 (corona) aanzienlijk minder kans hebben op een positief PCR-testresultaat dan volwassenen. Dat maakt de diagnose moeilijker. Bij kinderen kan dat leiden tot een situatie waarbij tot 90% van de gevallen de infectie daarom wordt gemist. Long COVID kan alle leeftijden bij kinderen treffen, ook heel jonge kinderen.

Mogelijke risicofactoren

Er zijn inmiddels mogelijke risicofactoren gedefinieerd die een hogere kans geven op het ontwikkelen van Long COVID symptomen. Dat zijn de volgende mogelijke risicofactoren:

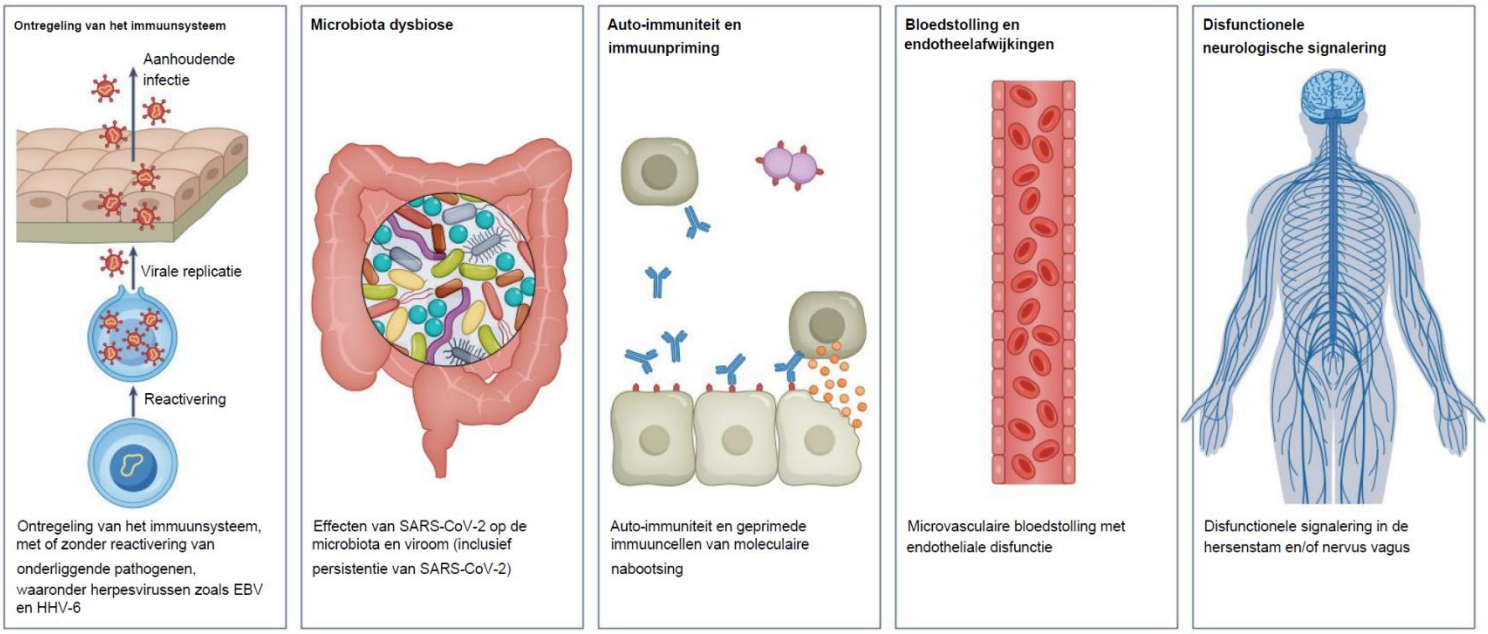
- Vrouwelijk geslacht
- Mensen met een auto-immuunziekte
- Mensen met doorgemaakte Pfeiffer
- Mensen met Q-koorts
- Mensen met ADHD
- Mensen met diabetes type 2
- Mensen met chronische netelroos
- Mensen met bindweefselaandoeningen zoals reuma
- Mensen met allergische rhinitis (chronisch ontstoken neusslijmvlies)
- Mensen met Spaanse of Latino-afkomst
- Te snel weer aan het werk gaan na een COVID-19 infectie kan ook een risicofactor zijn wegens onvoldoende herstel en balans.

Een derde van de mensen met Long COVID blijkt voorafgaand aan de infectie gezond te zijn en niet te lijden aan chronische aandoeningen.

Hypothesen over Long COVID

Er zijn verschillende hypothesen beschreven over het mechanisme hoe in het menselijk lichaam Long COVID ontstaat. Deze zijn uitgesplitst in vijf onafhankelijke profielen die aangeven wat er in een lichaam aan de hand zou kunnen zijn. (zie afb. 1 voor grafische weergave)

1 – **Virale persistentie:** de theorie dat er lang of misschien wel blijvend virusdeeltjes aanwezig blijven in verschillende organen zoals buik, darmen, longen, hersenen, nieren, voorplantingsorganen etc.
2 – **Dysbiose in de darmen**: de blijvende ontregeling van het evenwicht tussen goede en slechte bacteriën (ook virussen) in het darmstelsel. Een virusinfectie kan verstoring geven van het kwetsbare evenwicht tussen de diverse eigen darmbacterie soorten (kolonies) waardoor er een proces van ontsteking (inflammatie) wordt opgewekt. In sommige gevallen blijft die ontsteking actief in het darmweefsel. Dan zijn de witte bloedcellen niet meer in staat om het lichaam te beschermen tegen een nieuwe infectie of hebben een verminderde werking. Daardoor is er uiteindelijk een verzwakking van de afweer. Herstel van de balans in de bacteriekolonies is de enige manier voor een gezond darm immuunsysteem.
3 – **Hyperimmuniteit:** ontregeling van het immuunsysteem. Met of zonder opnieuw activeren van onderliggende ziekten, waaronder eerder in het leven doorgemaakte (vaak onschuldige) infecties met bijvoorbeeld een herpesvirus (waterpokkenvirus) en het veel voorkomende Epstein-Barr-virus (veroorzaker van Pfeiffer). Het afweersysteem is volgens deze theorie in de war en afweercellen in het lichaam worden verkeerd geprogrammeerd en vallen eigen lichaamscellen aan (auto-immuniteit).
4 –**Bloedvaten:** De vaatwanden kunnen beschadigd raken door het virus. Een ontstekingsproces kan daarna ontstaan in met name de heel kleine bloedvaten. Die kleine haarvaatjes kunnen door de ontsteking gaan verstoppen door zogenaamde microstolsels. Die kunnen op hun beurt een slechte doorstroming in bloedvaten veroorzaken. Verminderde doorstroming van bloedvaten zorgt voor minder transport van voedingstoffen en zuurstof en dat zorgt dan weer voor schade aan zenuwen en spieren. Dit kan een verklaring zijn voor de vaak gehoorde klacht: heftige pijnen in het lichaam.
5 - **Disfunctionele signaalverwerking in de hersenstam en/of nervus vagus:** de neurologische signaal doorgave in het zenuwstelsel zorgt voor een balans in dempen en activeren van organen en regelsystemen. Door de toxiciteit (directe schadelijkheid) van het virus op het zenuwweefsel wordt dit systeem in het lichaam behoorlijk ontregeld. Vaak komen dan in de loop van de tijd neurologische klachtenpatronen naar boven, zoals aanhoudende hoofdpijn en POTS (duizeligheid bij rechtop komen). Deze klachten blijven over het algemeen langer aanhouden.

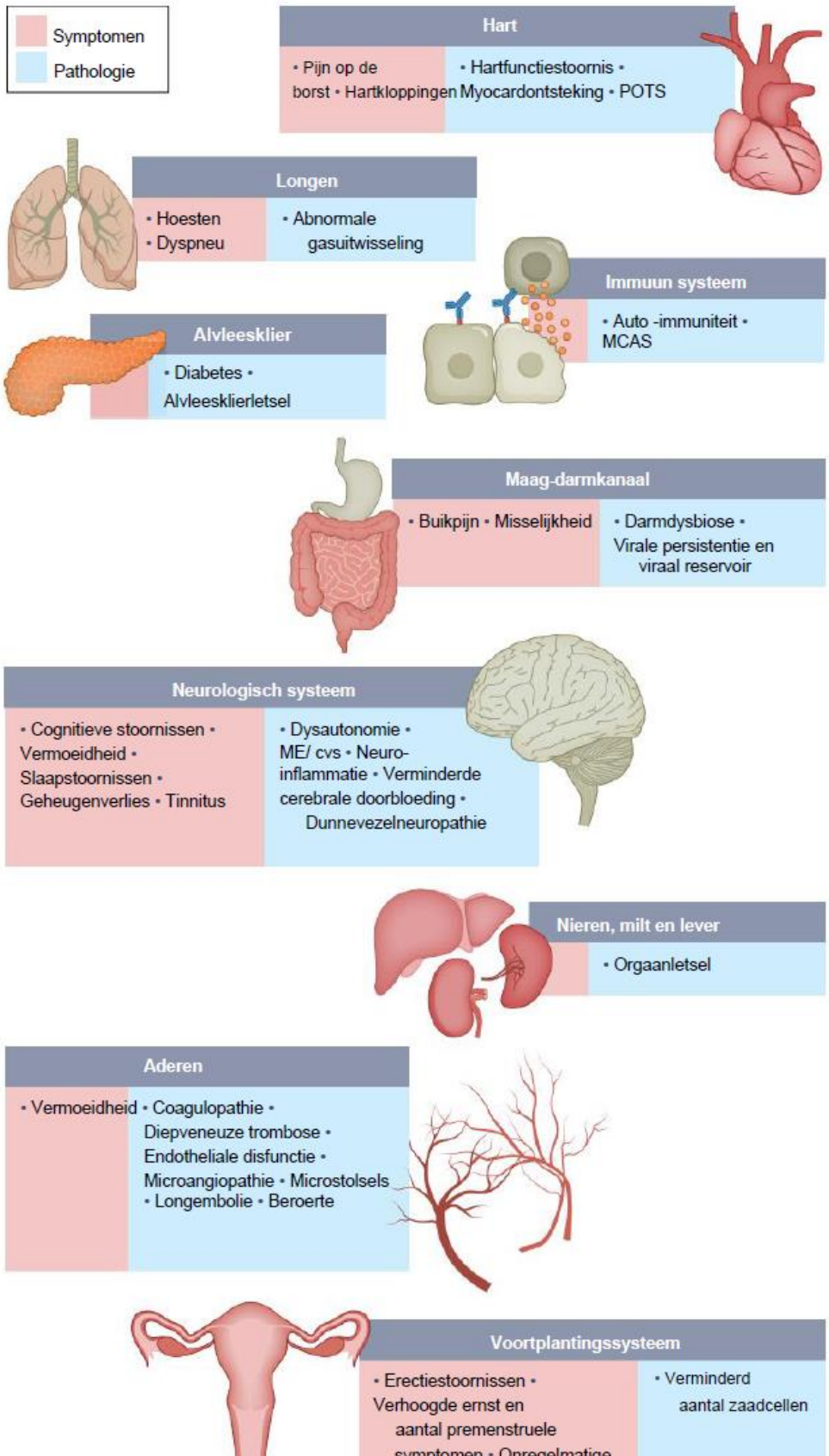


Afbeelding 1

Belangrijkste bevindingen
Het was al eerder in de wetenschap bekend dat meerdere virale en bacteriële infecties een typisch postinfectieuze ziektebeeld kan veroorzaken, zoals dat voorkomt bij patiënten met ME/CVS (en Q-koorts). Er zijn aanwijzingen dat Long COVID kenmerken van deze ziekten deelt. De basis van Long COVID lijkt vooral een multisysteem aandoening die in verschillende regelsystemen van het lichaam storing veroorzaakt. Door de virus aanval en de schade aan diverse orgaansystemen, ontstaan er afwijkingen in bloedvaten en

mogelijk lokale stollingsprocessen, maar vooral een veranderd immuunsysteem. De latere en mogelijk definitieve schade die in verschillende weefsels wordt aangetoond kan voornamelijk worden toegeschreven aan een veranderd immuunsysteem dat tegen eigen lichaamscellen vecht. Door een veel hogere activiteit dan normaal veroorzaakt dat een reactie die we kennen als een aanhoudende ontstekingsproces. In plaats van een directe infectie van cellen door het virus.
De effecten van Long COVID (schade) kunnen zich manifesteren in tal van organen en er is een grote verscheidenheid aan symptomen (zie afb. 2). Deze ziektebeelden kunnen elkaar soms overlappen. Bij ziektebeelden zoals MCAS, ME/CVS, POTS kunnen problemen binnen het lichaam elkaar versterken. Ongeveer de helft van de patiënten met Long COVID voldoet naar schatting aan de criteria die gesteld worden voor de diagnose ME/CVS en een meerderheid van de patiënten met Long COVID ervaart post-exertionele malaise (PEM).

Afbeelding 2



Behandeling

Het is belangrijk om te realiseren dat er een hoge urgentie bestaat voor van het ontwikkelen en valideren van biomarkers die kunnen worden gebruikt om de diagnose van Long COVID te bevestigen of te ontkennen. Indien er passende biomarkers beschikbaar komen, dan kunnen één of meer mechanismen zoals hierboven geschetst als hypothesen, worden getest in een patiënt. Deze doelgerichte diagnostiek kan dan ook de bevestiging vormen dat de hypothesen ook echt kloppen en ten grondslag liggen aan het moeilijke ziektebeeld dat Long COVID wordt genoemd. Hoewel er diagnostische hulpmiddelen bestaan voor sommige componenten van Long COVID, zijn deze over het algemeen nog in ontwikkeling en nog niet bruikbaar om ingezet te worden in de reguliere klinische praktijk. Er is zeker een relatie tussen het beschikbaar komen van biomarkers en het uittesten van nieuwe behandelmethoden. Op dit moment zijn er geen goede biomarkers en geen gevalideerde effectieve behandelingen voor Long COVID. Wel zijn er behandelingen voor bepaalde componenten van deze ziekte mogelijk effectief gebleken in geselecteerde patiënten. Veel behandelstrategieën voor ME/CVS zijn ook effectief voor patiënten met Long COVID. Aangepaste trainingsprogramma's met de pacing techniek (voorkomen lichamelijke en/of mentale terugval na training door fysiotherapeuten) worden op dit moment steeds meer ingezet en dat was zeker niet het geval in de herstelzorg na de eerste coronagolf. Veel nieuwe behandelingsopties blijven op dit moment nog onderbelicht, vaak ook door gebrek aan financiering voor goed en degelijk opgezet wetenschappelijk onderzoek.

Verkeerde diagnose en behandeling

Artsen die niet bekend zijn met ME/CVS en dysautonomie stellen bij patiënten soms een verkeerde diagnose van een psychische stoornis; vier op de vijf patiënten met POTS krijgen een diagnose met een psychiatrische of psychologische aandoening voordat ze een POTS diagnose krijgen, waarbij slechts 37% de psychiatrische of psychologische diagnose blijft houden nadat ze hun POTS-diagnose hebben gekregen.

Lichaamsbeweging is schadelijk voor patiënten met Long COVID die ME/CVS of post-exertionele malaise hebben. Dit mag niet als behandeling worden gebruikt. Fysieke activiteit verslechterde de toestand van 75% van de Long COVID patiënten, en minder dan 1% zag verbetering.

Onderzoek

Er is een onderzoekagenda voor Long COVID nodig die voortbouwt op de bestaande kennis van ziektebeelden als ME/CVS, dysautonomie en andere aandoeningen die door virussen worden veroorzaakt. Long COVID onderzoek zou ook verbreed moeten worden met de wetenschappelijke inzichten die zijn opgedaan met onderzoek van patiënten met postinfectieziekten anders dan corona. Om zo de puzzelstukjes aan elkaar te leggen en het mechanisme achter de ziekteprocessen (pathofysiologie) bij postinfectieuze aandoeningen beter te begrijpen. De volgende stap is verbeteren van diagnostische hulpmiddelen (gericht bloed- en ontlasting onderzoek, nieuwe scantechnieken om long- en hersenwerking in kaart te brengen). Diagnostische- en behandelingsopties zijn momenteel onvoldoende beschikbaar. Er zijn daarom dringend meerdere klinische onderzoeken nodig om nieuwe behandelingen, die gebaseerd zijn op de bovengenoemde (hypothetische) biologische mechanismen, grondig te testen.

Bron: https://www.nature.com/articles/s41579-022-00846-2