

IVM Coronanieuws 3 februari

Opening

Welkom bij het IVM Coronanieuws. Het is vandaag vrijdag 3 februari en dit is aflevering 78. Het Coronanieuws gaat met ingang van dit jaar vooral over de ontwikkelingen op het gebied van post-COVID. In dit journal geven we een overzicht van de huidige kennis over post-COVID, de prevalentie, hypothesen over de oorzaak en potentiële behandelingen. Daarnaast blijven we u natuurlijk op de hoogte houden van de belangrijkste nieuwste ontwikkelingen op het gebied van vaccinatie en geneesmiddelen in de acute fase van COVID-19.

Definitie post-COVID

De Wereldgezondheidsorganisatie definieert post-COVID als een beeld dat optreedt na een COVID-infectie met klachten die kunnen optreden in diverse orgaansystemen. De klachten kunnen fluctueren in de tijd en een andere diagnose kan de klachten niet verklaren. Het kan zowel om nieuwe klachten na initieel herstel gaan als om klachten die zijn ontstaan tijdens de acute fase van COVID-19. Er wordt gesproken over post-COVID bij klachten die vóórkomen 3 maanden na het begin van de klachten en nog minstens 2 maanden aanhouden.

Prevalentie post-COVID

Volgens een recente studie van het Nivel komt post-COVID voor bij 20 tot 37% van de COVID-19-patiënten in Nederland. De precieze incidentie van post-COVID is echter lastig te geven. Dit komt door verschillende definities voor post-COVID in onderzoek en het ontbreken van algemeen geaccepteerde criteria voor de diagnose. Bovendien verschillen studies naar de prevalentie van post-COVID vaak in opzet. De duur van de klachten varieert sterk. Volgens recent Israëliisch onderzoek waren de meeste COVID-19-klachten binnen een jaar na de diagnose verdwenen. Welke patiënten post-COVID ontwikkelen, is nog vrijwel onbekend. Volgens het Nivel komt het vaker voor bij vrouwen en is de gemiddelde leeftijd van post-COVID-patiënten ongeveer 50 jaar.

Nivel: www.nivel.nl/nl/publicatie/het-post-covid-syndroom-hoe-definieren-we-het-en-hoe-vaak-komt-het-voor

Israëliisch onderzoek: www.bmj.com/content/380/bmj-2022-072529

Klachten post-COVID

Veelbeschreven post-COVID-klachten zijn vermoeidheid, kortademigheid, hoofdpijn, vergeetachtigheid en moeite met concentreren, reukverlies, hartkloppingen, spierpijn en angst- en stemmingsklachten. Het is onduidelijk in hoeverre de klachten daadwerkelijk het gevolg van post-COVID zijn omdat een controlegroep in veel studies ontbreekt.

In een studie van het Nivel bleken huisartsen psychische klachten en luchtwegklachten het meest te registreren en patiënten zelf het vaakst vermoeidheidsklachten en cognitieve klachten te melden. De studie is gebaseerd op gegevens uit patiëntendossiers van huisartsen en vragenlijsten ingevuld door patiënten.

Nivel: www.nivel.nl/nl/publicatie/het-post-covid-syndroom-hoe-definieren-we-het-en-hoe-vaak-komt-het-voor

Pathofysiologie post-COVID

Over de pathofysiologie van post-COVID is nog veel onbekend. Wel zijn er diverse hypothesen die worden onderzocht. De eerste hypothese gaat uit van aanhoudende aanwezigheid van het virus. Nog maanden na een acute COVID-19-infectie kunnen virale eiwitten of RNA van het coronavirus in verschillende orgaansystemen aangetoond worden bij patiënten met aanhoudende symptomen. Verondersteld wordt dat dit aanleiding kan geven tot een continue laaggradige immunrespons en kan leiden tot aanhoudende klachten.

Aanhoudende aanwezigheid virus:

www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2666634022001672
[www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(22\)00450-4/](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(22)00450-4/)
bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07153-4

Een andere hypothese over een ontregeld immuunsysteem is gebaseerd op aanwijzingen voor een afwijkend immunologisch profiel bij patiënten met post-COVID. Het gaat dan bijvoorbeeld om tekorten aan specifieke immuuncellen na infectie, reactivering van andere virussen en auto-antistoffen.

Ontregeld immuunsysteem:

jim.bmj.com/content/70/1/61
link.springer.com/article/10.1007/s00296-022-05146-9
[www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(22\)00072-1](http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(22)00072-1)
link.springer.com/article/10.1007/s10875-021-01083-7
www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.26.442666v3
journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257016
www.nature.com/articles/s41586-021-03631-y

Er zijn nog diverse andere hypothesen over de pathofysiologie van post-COVID. Zo zijn er afwijkingen in de darmflora die gelinkt zijn aan de immunrespons, beschreven. Chronische infectie van endotheelcellen, leidend tot microklonters en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten zijn een andere theorie. En als mogelijke verklaring voor klachten zoals vermoeidheid, orthostase, duizeligheid, misselijkheid en flauwvallen wordt disfunctie van het autonome zenuwstelsel genoemd. Samenvattend kunnen we stellen dat er meerdere hypothesen over het ontstaan van post-COVID circuleren. Er is echter nog geen duidelijke oorzaak aan te wijzen.

Afwijkingen darmflora:

www.gut.bmj.com/content/70/4/698
www.gut.bmj.com/content/71/3/544

Endotheeldysfunctie:

translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-022-03346-2

www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.745758

cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-021-01359-7

Dysfunctie autonome zenuwstelsel:

link.springer.com/article/10.1007/s00415-022-11172-1

onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26286

Huidige behandeling post-COVID

Volgens de huidige richtlijnen bestaat de behandeling van post-COVID uit voorlichting over de biologische, psychologische en sociale gevolgen van post-COVID. Afhankelijk van de klachten komt verwijzing naar paramedische zorg in aanmerking, zoals een fysiotherapeut, ergotherapeut, diëtist, logopedist of POH-GGZ. Er is op dit moment geen bewijs voor specifieke medicamenteuze behandeling. Wel zijn er veel verschillende middelen in onderzoek. Studies naar geneesmiddelen richten zich enerzijds op optimale behandeling van COVID-19 zelf om post-COVID te voorkomen. Andere studies richten zich op behandeling tijdens de post-COVID fase.

Medicamenteuze preventie van post-COVID

Optimale behandeling van de acute fase van COVID-19 zou mogelijk post-COVID kunnen voorkómen. Onderzoek hiernaar richt zich onder andere op vaccinatie, virusremmers en anti-inflammatoire middelen. De gangbare hypothese is dat optimale behandeling tijdens de acute fase van COVID-19 het risico op aanhoudende viruspersistentie en/of ontsteking vermindert en daarmee de kans op post-COVID verkleint. Van enkele middelen zijn al resultaten bekend. Goed opgezette, peer-reviewed gepubliceerde klinische studies ontbreken echter nog.

Studies naar het effect van vaccinatie leveren tegenstrijdige resultaten op. Enkele observationele studies tonen een lager risico aan op post-COVID bij gevaccineerde patiënten ten opzichte van niet-gevaccineerde patiënten. Het effect verschilt echter per studie, en door de observationele opzet zijn er geen conclusies te trekken over de causaliteit.

Vaccinatie:

www.nature.com/articles/s41591-022-01840-0

www.bmj.com/content/377/bmj-2021-069676

www.jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2800554

www.bmj.com/content/380/bmj-2022-072529

Er zijn ook diverse nog niet peer-reviewed gepubliceerde studies naar geneesmiddelen. Gebruik van nirmatrelvir/ritonavir tijdens de acute fase van COVID-19 is mogelijk geassocieerd met een lager risico op post-COVID klachten. Ook van metformine is een verminderd risico op post-COVID gemeld. Metformine heeft in vitro activiteit tegen het coronavirus en anti-inflammatoire en neurologische effecten. SSRI's en ivermectine tijdens de acute fase zijn niet geassocieerd met een verminderde kans op post-COVID.

Nirmatrelvir/ritonavir: www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.03.22281783v1

Metformine:

www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.12.21.22283753v1

SSRI's en ivermectine:

www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.11.09.22282142v2

www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.12.21.22283753v1

Medicamenteuze behandeling post-COVID

Naast de middelen ter preventie van post-COVID zijn er ook middelen in onderzoek voor de behandeling van post-COVID zelf. Ook hier geldt dat er nog geen resultaten bekend zijn uit goed opgezette, peer-reviewed gepubliceerde klinische studies.

Een groot deel van de geneesmiddelenstudies richt zich op anti-inflammatoire middelen. Zo blijkt uit een kleine studie dat gebruik van corticosteroiden bij post-COVID gepaard gaat met immunologische veranderingen die correleren met klinische verbeteringen. Uit een niet-gecontroleerde observationele studie blijkt dat een deel van de patiënten met post-COVID klinische verbetering rapporteert na gebruik van antihistaminica. In een kleine klinische studie verbeterde hyperbare zuurstoftherapie meerdere symptomen en klachten, waaronder de neuroplasticiteit, vermoeidheid, slaap en pijn. De genoemde hypothese is verbeterde hersenperfusie en neuroplasticiteit. In een interventionele cohortstudie was gebruik van naltrexon bij post-COVID veilig en verbeterde het mogelijk het welzijn en de symptomen. Tot slot zijn positieve resultaten gemeld van het voedingssupplement PEA-LUT. Dit herstelt de GABA_B-activiteit en corticale plasticiteit bij patiënten met post-COVID. Voor alle middelen geldt dat er meer onderzoek nodig is voor een behandeladvies mogelijk is.

Corticosteroiden: www.mdpi.com/2227-9059/9/11/1540

Antihistaminica: jim.bmj.com/content/70/1/61

Hyperbare zuurstof: www.nature.com/articles/s41598-022-15565-0

Naltrexon: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666354622000758

PEA-LUT: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245722009385

Passend bij de hypothese van aanhoudende aanwezigheid van virus zijn onder andere vaccins en virusremmers in onderzoek, maar resultaten hierover zijn nog niet bekend. Hetzelfde geldt voor studies naar probiotica – passend bij de hypothese van afwijkende darmflora – en antistolling, gericht op de endotheeldysfunctie. Met betrekking tot de dysfunctie van het autonome zenuwstelsel zijn middelen tegen het posturaal orthostatisch tachycardie syndroom, zoals propranolol, en

ivabradine, in onderzoek. Tot slot is er nog een groot aantal geneesmiddelen en supplementen in onderzoek dat past bij meerdere of nog onduidelijke pathofysiologische hypothesen.

Behandeling reukstoornissen

Aanhoudende reukstoornissen is één van de specifieke klachten bij post-COVID. Volgens de richtlijnen is bij deze patiënten reuktraining te overwegen. Er is geen wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van reuktraining bij patiënten met doorgemaakte COVID-19. Een recente studie toont zelfs gebrek aan effect aan. Bij andere virale infecties met reukverlies heeft reuktraining mogelijk wel effect. Aangezien het een behandeling zonder bijwerkingen is, kan deze - ondanks gebrek aan goed bewijs - geadviseerd worden aan patiënten. Voor de behandeling van reukverlies zijn ook diverse geneesmiddelen in onderzoek. Oraal prednisolon en mometason neusspray waren in twee verschillende studies niet effectief. PEA-LUT had wel een positief effect op het reukgeheugen en over theofylline konden geen eenduidige conclusies getrokken worden.

Reuktraining: www.jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2799843

Prednisolon en mometason:

bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-022-02625-5

www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196070920305780

PEA-LUT: www.mdpi.com/2073-4409/11/16/2552

Theofylline: www.jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2793987

Vaccinatie

Tot slot nog twee nieuwe ontwikkelingen op het gebied van vaccinatie, niet gerelateerd aan post-COVID. De Gezondheidsraad adviseert om kinderen van 5 tot en met 11 jaar alleen nog COVID-19-vaccinatie aan te bieden als zij een ernstige medische aandoening hebben. Tot nu toe kregen alle kinderen vanaf 5 jaar vaccinatie aangeboden. Het advies is aangepast omdat het risico op MIS-C en de ziektelast zeer beperkt is. Dit is onder andere het gevolg van de omikronvariant en het feit dat bijna alle kinderen al COVID-19 gehad hebben.

GR: www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2023/01/10/covid-19-vaccinatie-5--tot-en-met-11-jarigen-en-inzet-bivalente-vaccins

Nederlandse onderzoekers hebben de fase-1 studie van een nieuw type coronavaccin gepubliceerd. Het vaccin werd goed verdragen en leidde tot een goede immuunrespons. Momenteel wordt de effectiviteit verder onderzocht. Dit zogenaamde virus-like particles vaccin bestaat uit elementen die lijken op virusdeeltjes. Andere vaccins gebaseerd op deze technologie leveren vaak langdurige bescherming. Ook is dit type vaccins gemakkelijk aan te passen aan nieuwe virusvarianten.

Onderzoek: [www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(22\)00337-8](http://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(22)00337-8)

3 februari 2023

Tot slot

In dit eerste Coronanieuws van dit jaar hebben we een uitgebreide stand van zaken gegeven op het gebied van kennis en onderzoek naar post-COVID. In de komende journaals houden we u op de hoogte van de nieuwe ontwikkelingen. Het volgende Coronanieuws verschijnt op vrijdag 3 maart. Wilt u op de hoogte blijven van nieuwe uitzendingen van het Coronanieuws? Abonneer u dan op ons YouTube-kanaal of de journaalupdate op onze website.

www.ivm.nl