

Nieuwe inzichten: Langdurige klachten post Covid

Prof. dr. M. van Vugt

*Prof Internal Medicine
Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam,
Amsterdam*

m.vanvugt@amsterdamumc.nl



BG-dagen 2024

Disclosure belangen spreker:

Geen belangenverstrengeling,
Werkzaam bij Amsterdam UMC



Inhoud

- Wat weten we anno 2024 tbv langdurige klachten post COVID (long COVID)
- Klinische presentatie – POTS en PEM etc.
- Mogelijke mechanismes
- Nieuwe ontwikkelingen-onderzoek

- Tot meer bekend is: wat te bieden aan patiënten? Rol van BG.....
- Nabije toekomst

Long covid continues to haunt millions of people

We need to recognize the seriousness of the coming crisis – and plan accordingly

WHEN COVID-19 pandemic first emerged in late 2019, the world was largely unprepared. The virus spread rapidly, and many people died. But as the pandemic spread, it became clear that the virus was not just a respiratory illness. It was a systemic illness that could affect every part of the body. This is the emerging picture of long COVID, a condition that can last for months or even years. It is a complex condition that can affect anyone, but it is most common in people who have had a severe case of COVID-19. The condition is characterized by a wide range of symptoms, including fatigue, brain fog, and muscle pain. It is a condition that is still being studied, and it is clear that we need to recognize the seriousness of the coming crisis – and plan accordingly.

Who Is Most at Risk for Long Covid?

A new analysis summarizes the emerging picture of factors that make long-term post-Covid symptoms more likely.

Share full article



A patient living with long Covid since her infection in March 2020 in Massachusetts. The analysis involved a total of 860,783 patients and found patients were more likely to be female. Brian Snyder/Reuters

Long covid, hoe patiënten lang in de kreukels liggen: ‘Fietsen lukt nog niet’

Het is een van de grote coronavragen: hoe ernstig is de nasleep? In Amsterdam wordt volop onderzoek gedaan naar langdurige klachten. Mee patiënten blijkt een half jaar na de infectie nog last te hebben.



Amsterdam UMC
University Medical Centers

Feiten ?

- Hoe vaak komt dit voor?
- Symptomen?
- Wat kun je betekenen als BG?
- Diagnostiek? Therapie?

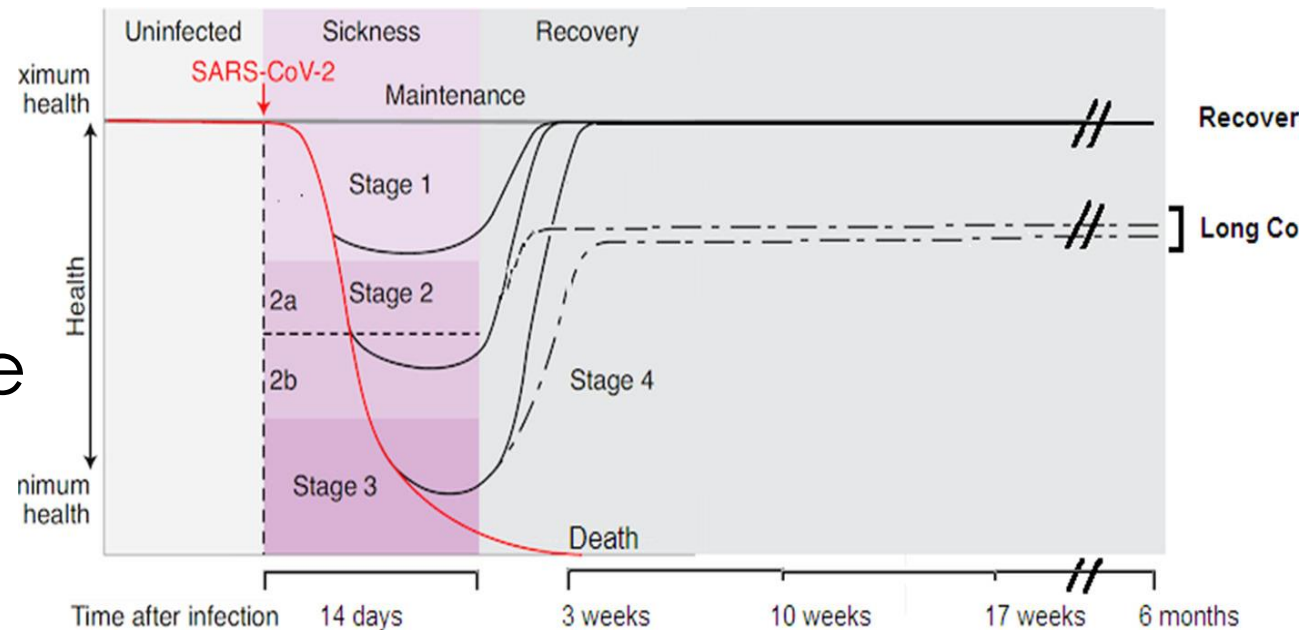
Feiten

- Long Covid komt voor in >10% van patiënten met SARS-CoV-2 virus
- >200 symptomen in verschillende orgaansystemen
- Wereldwijd > 65 miljoen mensen met Long-Covid
- Biomedisch onderzoek heeft vooruitgang gemaakt in
 - Pathofysiologische processen
 - Risicofactoren
- Maar: diagnostische en therapeutische opties schieten nog steeds te kort

Long Covid

Kan optreden in alle groepen patiënten

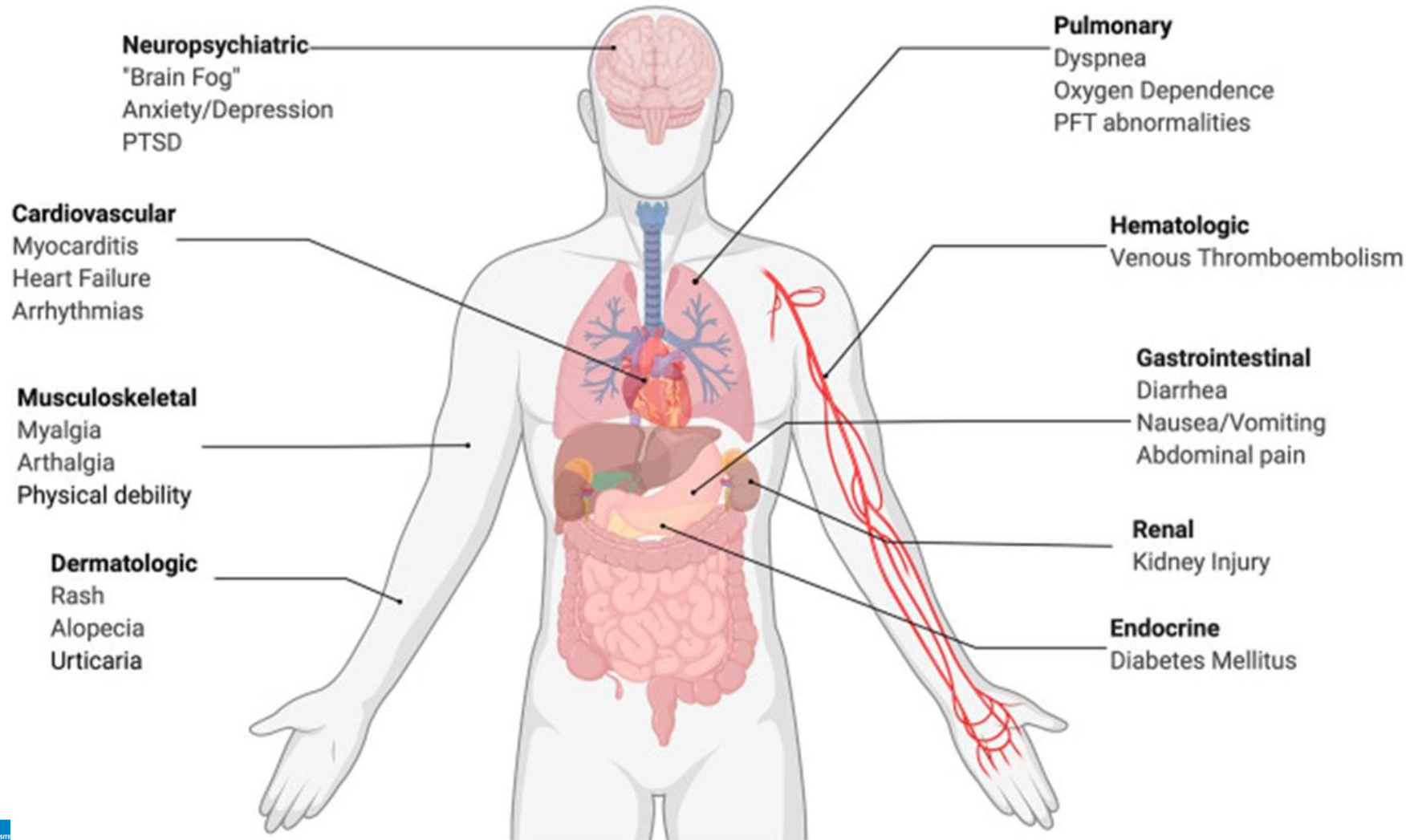
Na IC of ziekenhuisopname
Maar ook juist in patiënten die niet opgenomen zijn
Jonge en oude patiënten



Klinische presentatie: Scala aan klachten



Long Term Complications of Covid-19



Definitie Long COVID

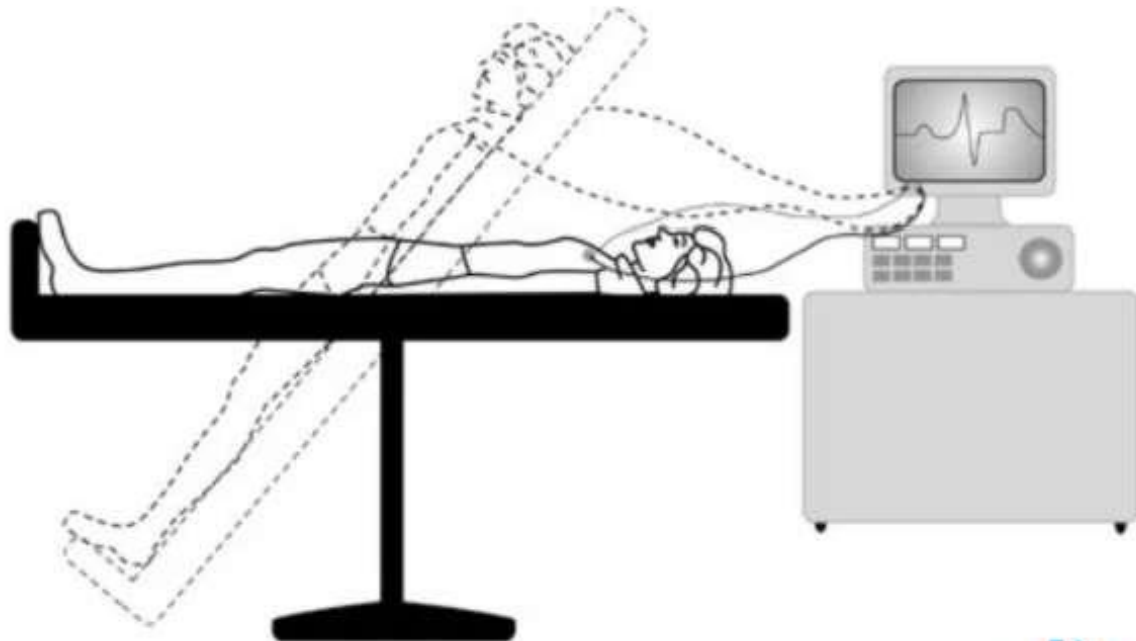


- WHO-definitie **LONG COVID/ POST COVID 19 SYNDROME:**
Signs and symptoms – Develop during or after infection, **present >2 months**
Present > 12 weeks, not attributable to diagnoses
- **May fluctuate in time.**

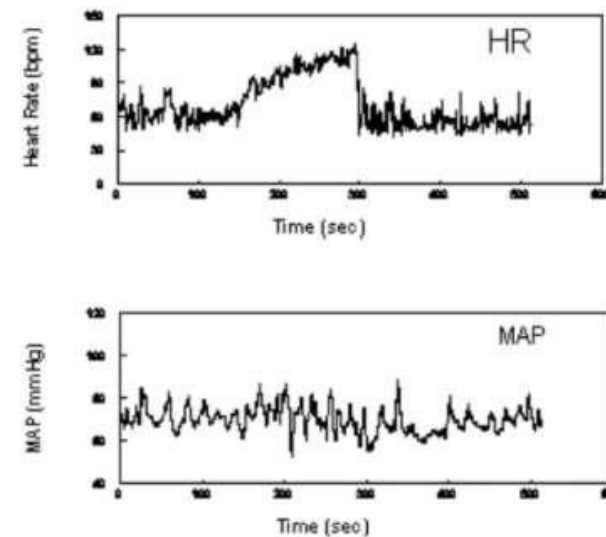


POTS

- Tilt table



POTS



<http://www.nymc.edu/fhp/centers/syncope/pots.htm>

Dysautonomie en POTS

Dysautonomie - ~25%

- Orthostatische intolerantie
- Dyspneu, tachycardie, maag-darm klachten
- Prognostisch voor ongunstiger beloop?
- Spectrum

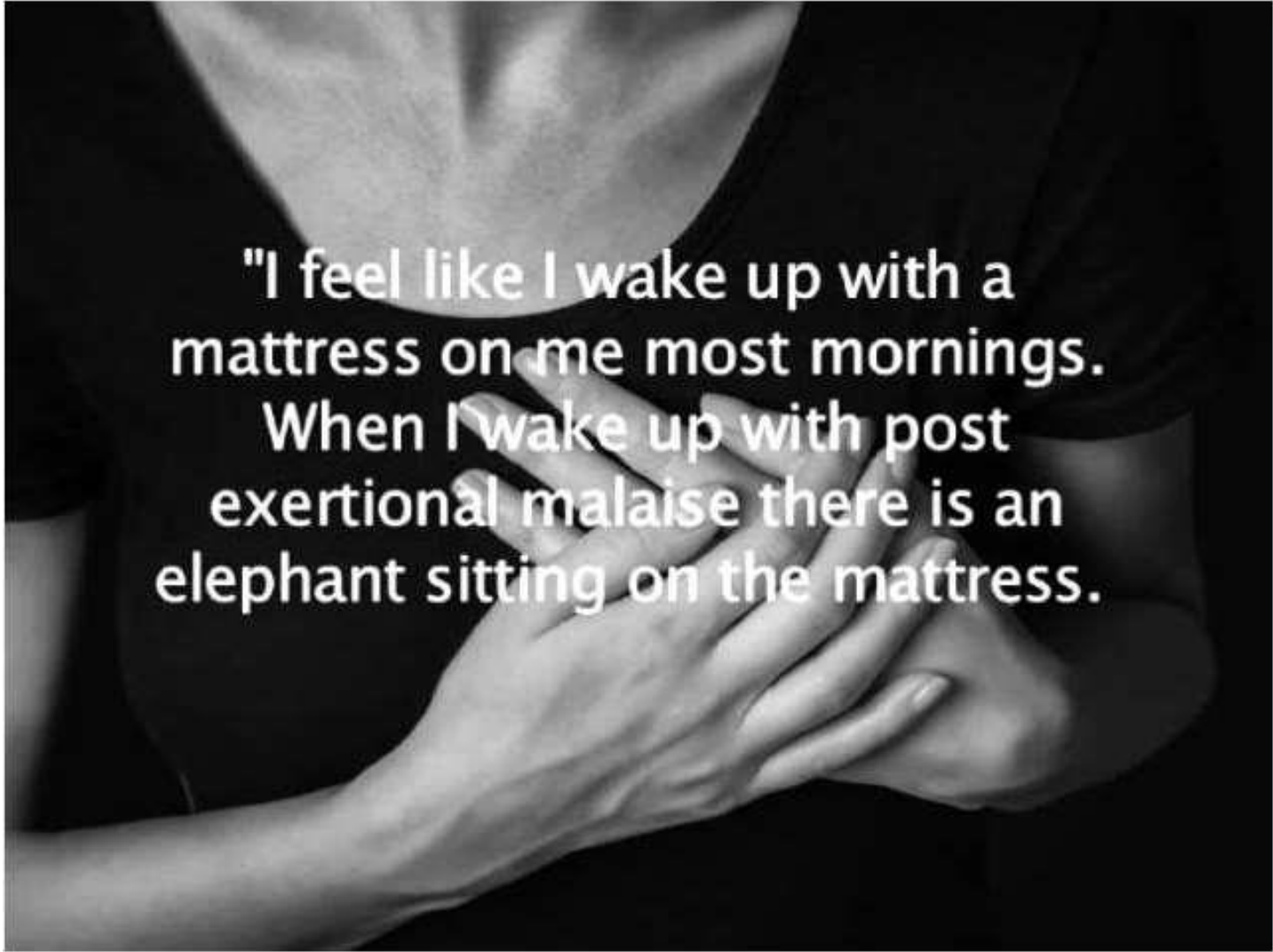
Posturaal Orthostatisch tachycardie syndroom (POTS)

- ~2-14% - veel onderdiagnostiek

Mildly infected patients do not recover and develop extreme fatigue



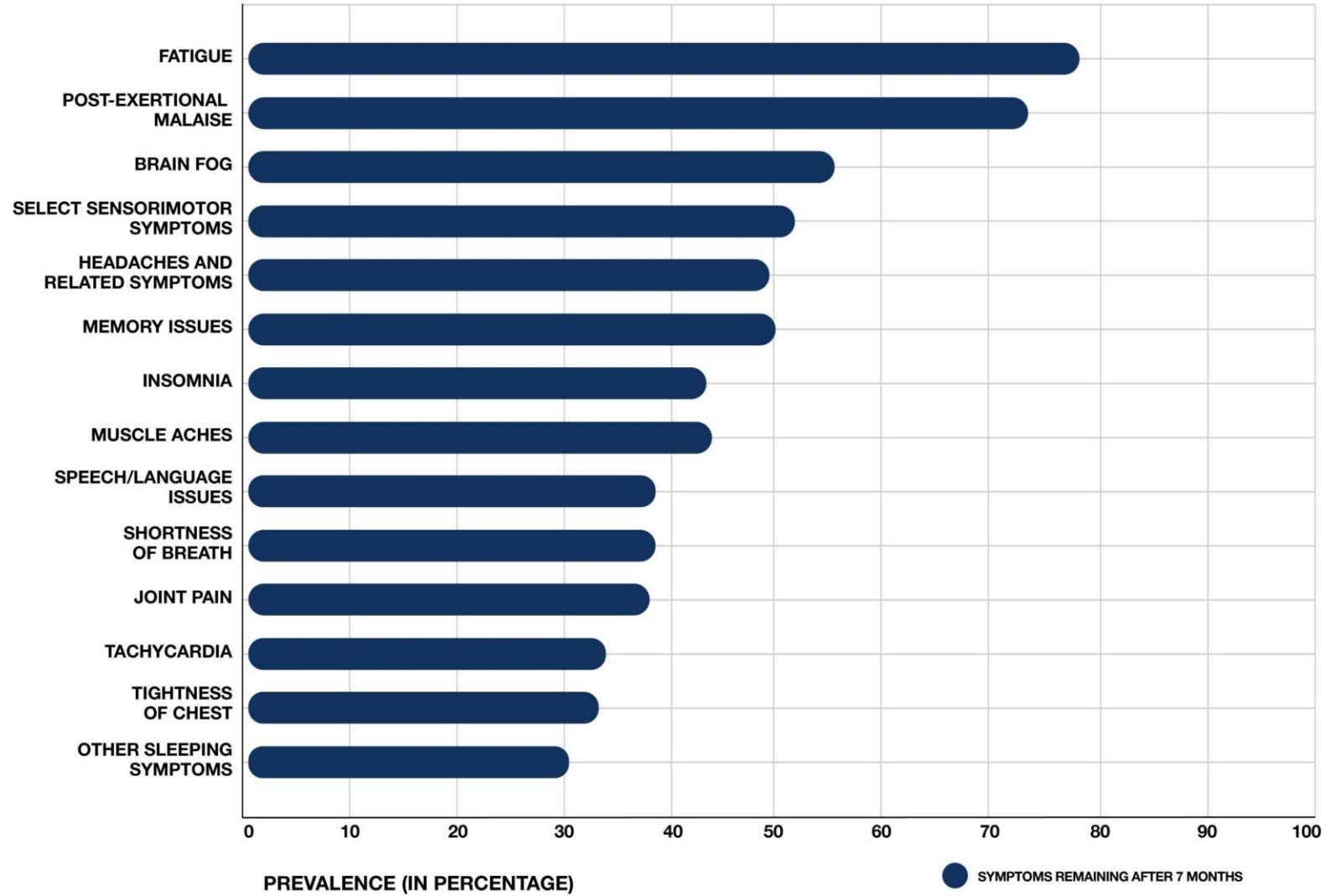
PEM



"I feel like I wake up with a mattress on me most mornings. When I wake up with post exertional malaise there is an elephant sitting on the mattress."

Post-exertional malaise

REMAINING SYMPTOMS AFTER MONTH 7 (PREVALENCE >30%)



Dimensions of post-exertional malaise



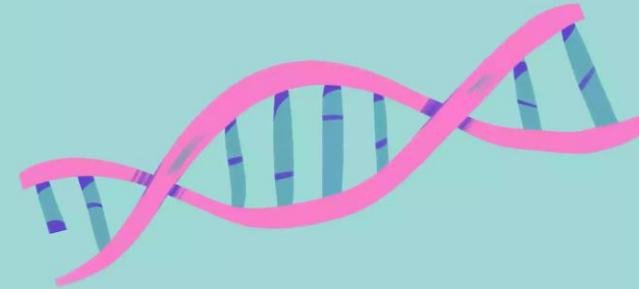
Source: DSQ-PEM, 2018

ME-pedia.org

What Is Chronic Fatigue Syndrome?



A condition that causes fatigue, exercise intolerance, sleep problems, and brain fog



It may be triggered by genetic mutations and certain viruses or toxins

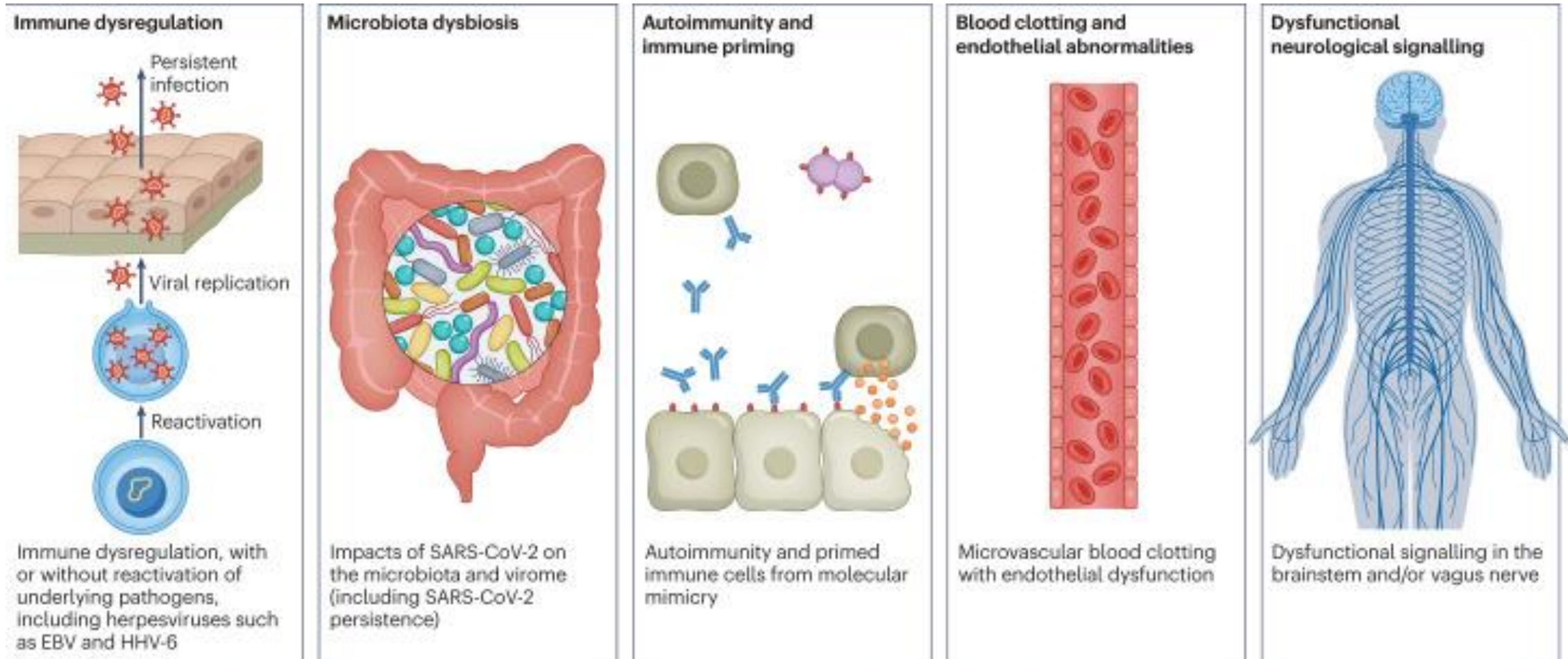


It's diagnosed by first ruling out similar conditions



Treatment includes lifestyle changes and OTC medications

Mogelijke mechanismes

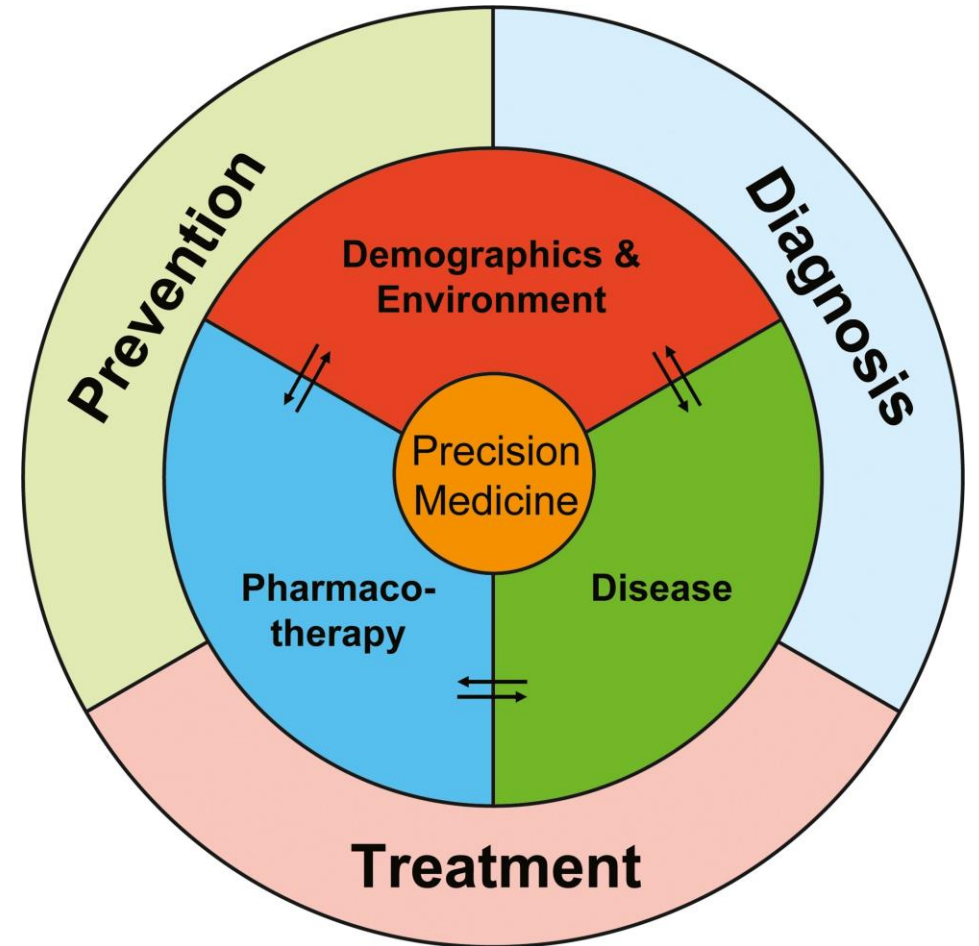


Nieuwe ontwikkelingen

Precisie geneeskunde

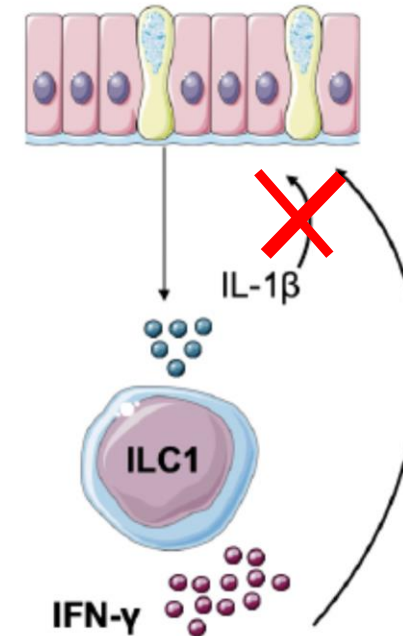


Amsterdam UMC
University Medical Centers



Conclusie – mogelijk mechanisme

- Long COVID patiënten hebben verhoogde inflammatoire profielen zowel lokaal als systemisch
- IL-1 β is een belangrijke mediator van inflammatie in long COVID
- IL-1 β and IFN- γ spelen een rol in het slecht functioneren van de barrière
- **Mogelijke behandeling?**
- Long Covid patiënten met verhoogde IL-1 β levels zouden wellicht baat hebben bij therapie met anakinra

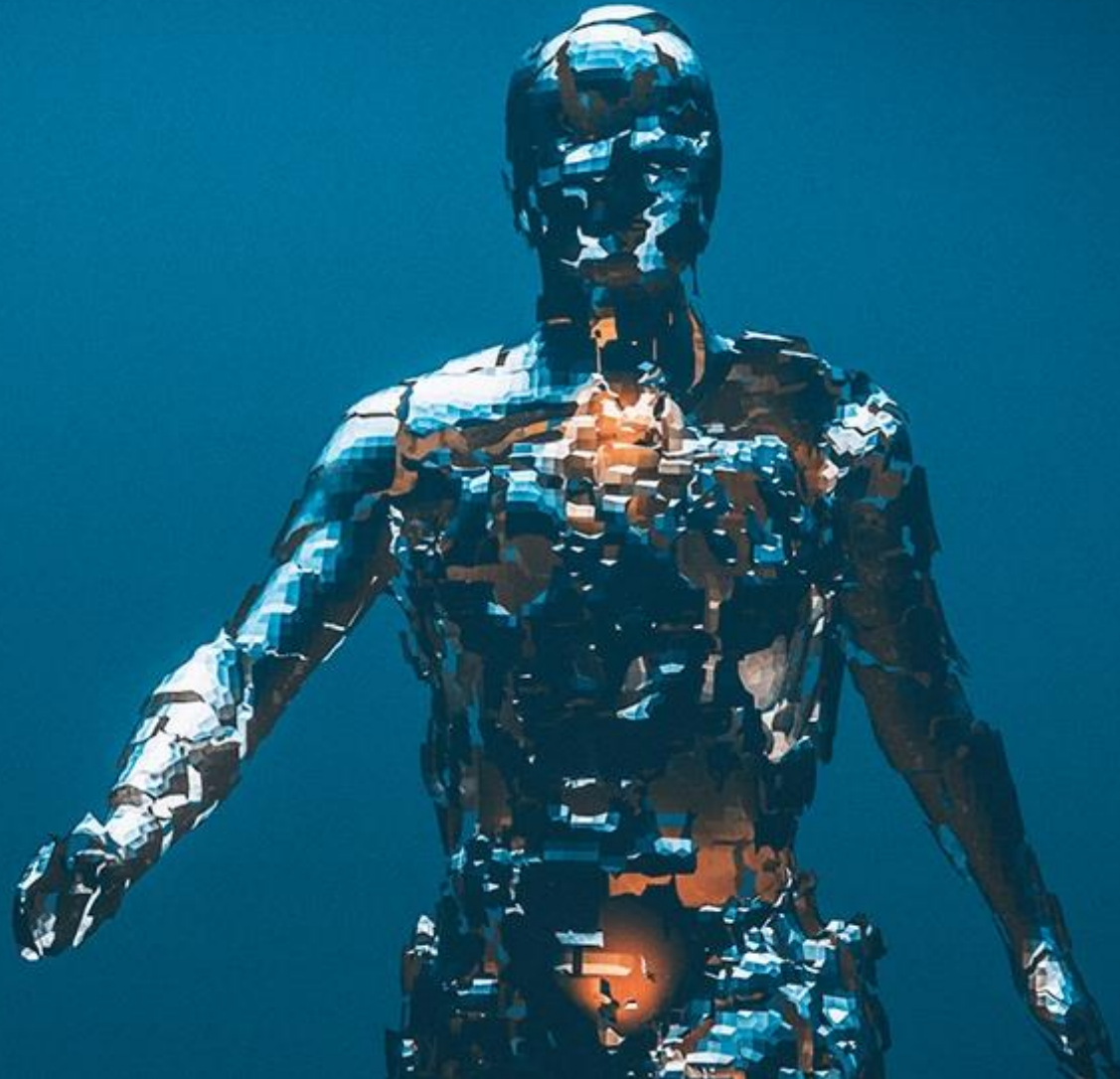


Skeletal muscle
adaptations and
post-exertional
malaise in patients
with long COVID

In Collaboration
with Rob Wüst

FACULTY OF BEHAVIOURAL
AND MOVEMENT SCIENCES

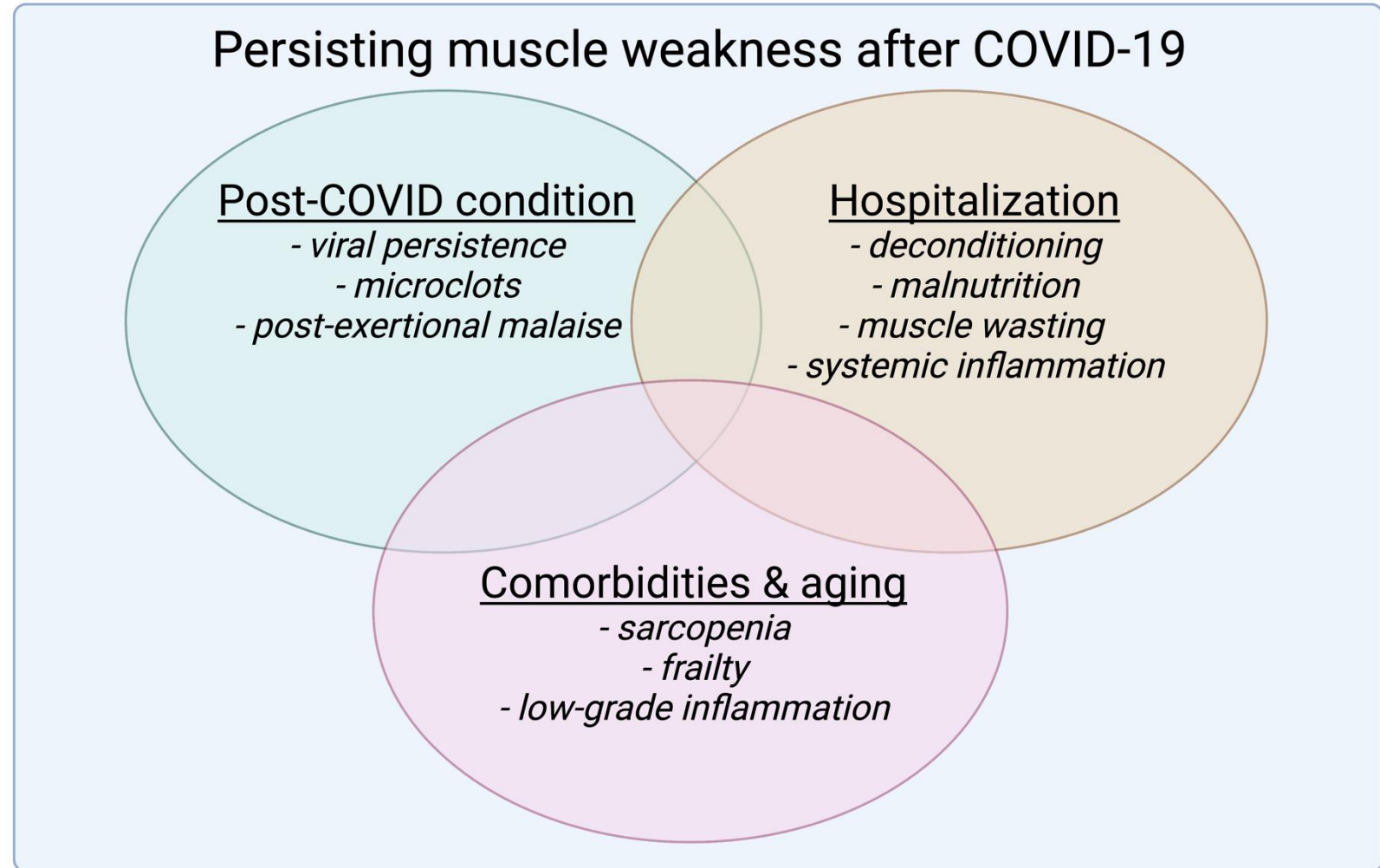
AMSTERDAM



Amsterdam
Movement
Sciences



Long covid / post-acute sequelae of Covid-19 (PASC) or Post-COVID-19 condition




Kerkhoff TJ, Charlton BT,
Appelman B, van Vugt M,
Wüst RCI. J Cachexia
Sarcopenia Muscle. 2022

[nature](#) > [nature communications](#) > [articles](#) > [article](#)

Article | [Open access](#) | [Published: 04 January 2024](#)

Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID

[Brent Appelman](#), [Braeden T. Charlton](#), [Richie P. Goulding](#), [Tom J. Kerkhoff](#), [Ellen A. Breedveld](#), [Wendy Noort](#), [Carla Offringa](#), [Frank W. Bloemers](#), [Michel van Weeghel](#), [Bauke V. Schomakers](#), [Pedro Coelho](#), [Jelle J. Posthuma](#), [Eleonora Aronica](#), [W. Joost Wiersinga](#), [Michèle van Vugt](#)  & [Rob C. I. Wüst](#) 

[Nature Communications](#) **15**, Article number: 17 (2024) | [Cite this article](#)

143k Accesses | **4710** Altmetric | [Metrics](#)

Media attention in the Netherlands

de Volkskrant



Poetins soldaten komen steeds vaker uit Centraal-Azië

De Russische soldaten die nu in Oekraïne vechten, komen steeds vaker uit Centraal-Azië. Dit blijkt uit een onderzoek van de Volkskrant. De soldaten worden vaak ingezet op de frontlijn en zijn vaak jong en goed opgeleid. Dit is een trend die de Russische leger al enige tijd volgt. Centraal-Azië is een rijk aan militaire talenten en de Russische leger heeft daar al jarenlang een aanwezigheid. Het onderzoek toont aan dat de Russische leger steeds meer gebruik maakt van deze regio voor het werven van soldaten. Dit kan een belangrijke factor zijn in de huidige oorlog in Oekraïne.

Wisseling van de wacht op het Alje Jaxo Plein, het plein van de Kirgizische hoofdstad Bishkek voor de nationale vlag wappert. Steeds meer mannen uit staten als Kirgizje worden aangemoedigd te vluchten naar de wettelijke tegen Oekraïne.

SAWADEE Met wie ga jij op reis?

Ontdek de QR-code en ontdek welke reis je wilt nemen.

VERKLAARING GROTE MOEIDHEID POSTCOVID

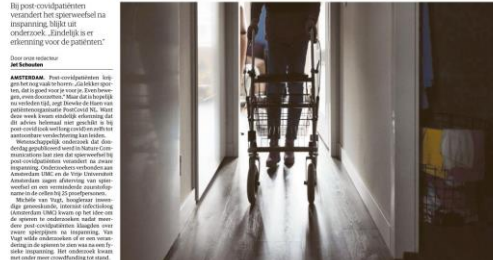
De verklaring van de grote moeheid post-covid wordt steeds meer duidelijk. Het komt door veranderingen in de mitochondriale functie van de spieren. Dit kan worden verbeterd door fysieke activiteit en een gezond dieet.

DE VOLKSKRANT | Afschrift van de Volkskrant | Postbus 20000, 1000 AA Amsterdam | Telefoon: 020 674 2222 | E-mail: ab@volkskrant.nl | Redactie: 020 674 2222 | Abonnementen: 020 674 2222

4 In het nieuws

LANDLOURIGE COVIDVERSCHEINSELN

Inspanning nekt post-covidpatiënt



Hij presteert opvallend goed op de test. Hij kan de test afmaken en de resultaten zijn goed. Dit is een positief teken voor de patiënt. Het onderzoek toont aan dat post-covid patiënten vaak moeite hebben met fysieke inspanning. Dit kan worden veroorzaakt door veranderingen in de mitochondriale functie van de spieren. Het is belangrijk om deze patiënten te ondersteunen en hen te helpen om hun fysieke conditie te verbeteren.

Reiziger opvallend Een reiziger in Oekraïne die de Russische vlag wappert voor de nationale vlag wappert. Steeds meer mannen uit staten als Kirgizje worden aangemoedigd te vluchten naar de wettelijke tegen Oekraïne.

Spiëren gaan bij long covid na inspanning achteruit

Wie long covid heeft, raakt vaak extreem vermoeid na inspanning. Dat komt omdat de spieren ook echt verslechteren, ontdekten onderzoekers.

Het grootste deel van de patiënten met long covid heeft er last van: na inspanning zijn ze soms wekenlang extreem vermoeid. Onderzoekers van het Amsterdam UMC en de Vrije Universiteit Amsterdam hebben ontdekt dat die verslechtering van klachten samenhangt met fysieke veranderingen in hun spieren door inspanning.

De spieren van gezonde mensen worden iets beter na een fietstest van 15 minuten, maar bij long covid-patiënten gaan de spieren juist verder achteruit. Ze troffen dat effect aan bij 25 patiënten met long covid, die ze vergeleken met 21 mensen zonder long covid. Donderdag publiceerden zij daarover in het wetenschappelijk tijdschrift *Nature*.

Rond de 1,3 miljoen Nederlanders kampen met long covid. De studie heeft volgens de onderzoekers gevolgen voor de manier waarop zij behandeld worden. Intensief bewegen bij een fysiotherapeut is voor veel mensen die revalideren goed. Maar dat geldt niet voor mensen met post-covid. "We raden aan juist een inspanning te doen die iets onder het niveau ligt van wat men aankant", zegt VU-bewegingswetenschapper Rob Wüst.

Ook denken behandelars te vaak dat het fenomeen tussen de oren zit, zegt Wüst. Vaak krijgen patiënten cognitieve gedragstherapie bij voor psycholoog. "Wij tonen nu aan dat er echt in het lichaam iets fout gaat."

Bij de deelnemers werden die klachten opgevoekt met een fietstest. Een week daarvoor was een dag daarna bekeken de onderzoekers het bloed en spierweefsel. Bij gezonde mensen gingen de spieren erop vooruit, bij de groep met long covid achteruit. Zo produceerden de mitochondriën, de energiefabriekjes in de spiercellen, minder energie.

Het verschil tussen de spieren van gezonde mensen en mensen met long covid werd ook in ander onderzoek gevonden. Volgens Wüst nieuw is aan dit onderzoek, is dat met de fietstest is aangetoond dat dit verschil door inspanning groter wordt. Het verschil wordt dus niet veroorzaakt door mensen met long covid nu eenmaal minder actief zijn.

Vragenlijsten Is een onderzoeksgroep van 25 niet te klein? Onderzoek als dit is duur en erg belastend voor de deelnemende patiënten, legt bewegingswetenschapper Wüst uit. "Maar onze resultaten zijn in lijn met die van internationaal onderzoek via bijvoorbeeld vragenlijsten. En we hopen ook dat andere buitenlandse studies onze resultaten gaan bevestigen."

De deelnemende patiënten met long covid (of het post-covid syndroom) waren allemaal relatief jong (tussen de 18 en 65 jaar), en waren voor hun bemetting gezond. Corona zelf verliep bij hen mild, maar inmiddels kunnen ze door hun ziekte niet of nauwelijks werken.

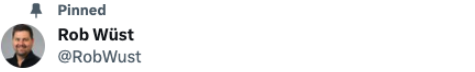
SAWADEE Met wie ga jij op reis?

Ontdek de QR-code en ontdek welke reis je wilt nemen.

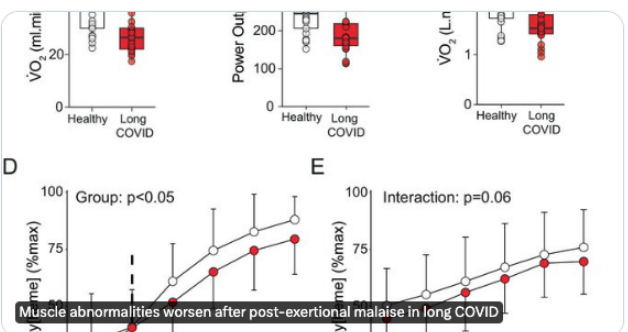
VERKLAARING GROTE MOEIDHEID POSTCOVID

De verklaring van de grote moeheid post-covid wordt steeds meer duidelijk. Het komt door veranderingen in de mitochondriale functie van de spieren. Dit kan worden verbeterd door fysieke activiteit en een gezond dieet.

DE VOLKSKRANT | Afschrift van de Volkskrant | Postbus 20000, 1000 AA Amsterdam | Telefoon: 020 674 2222 | E-mail: ab@volkskrant.nl | Redactie: 020 674 2222 | Abonnementen: 020 674 2222



After a long wait, our longitudinal long COVID study is finally published in @NatureComms: nature.com/articles/s4146... We find a skeletal muscle alterations in patients with #longcovid, which worsen with exercise. 1/n



From nature.com

11:30 AM · Jan 4, 2024 · 1.1M Views

Amster Mover Scie

View post engagements

327 3K 5.9K 2.7K

Η κόπωση από τη long COVID μπορεί να προέρχεται από τα μιτοχόνδρια των μυϊκών κυττάρων [μελέτη]

Λιγότερο αποτελεσματικά σε ανθρώπους με long COVID λειτουργούν τα μιτοχόνδρια των μυϊκών κυττάρων.



Εύη Ψωμιάδου
Γιουσέλλινα Υλγις

Τα μιτοχόνδρια των μυϊκών κυττάρων λειτουργούν λιγότερο αποτελεσματικά σε ανθρώπους με long COVID, πιθανόν εξηγώντας την επίμονη κόπωση που εμφανίζεται λόγω της κατάστασης.

Απόφραξη

18 opinie

Pandemie

Ontzeg patiënten met long covid niet nu al de fysio

Spreek niet te snel van een doorbraak in het onderzoek naar long covid, schrijven langdurig ziekten van den Aardweg en Jurjan Aman.

O llangeren komen het idee dat er een doorbraak is in het onderzoek naar de oorzaken van long covid steeds vaker te horen. Het is belangrijk om te weten dat de oorzaken van long covid nog steeds onduidelijk zijn. Het is daarom belangrijk om patiënten met long covid niet te snel af te schrijven. Het is belangrijk om hen te ondersteunen en hen te helpen om hun fysieke conditie te verbeteren.

De verklaring van de grote moeheid post-covid wordt steeds meer duidelijk. Het komt door veranderingen in de mitochondriale functie van de spieren. Dit kan worden verbeterd door fysieke activiteit en een gezond dieet.

DE VOLKSKRANT | Afschrift van de Volkskrant | Postbus 20000, 1000 AA Amsterdam | Telefoon: 020 674 2222 | E-mail: ab@volkskrant.nl | Redactie: 020 674 2222 | Abonnementen: 020 674 2222

'Long covid heeft toch lichamelijke oorzaak'

Long covid heeft wel degelijk een lichamelijke oorzaak. Onderzoekers van het Amsterdam UMC en de Vrije Universiteit hebben dat aangetoond door spierweefsel van mensen met en zonder long covid te bestuderen. De resultaten van het onderzoek zijn gisteren gepubliceerd in het wetenschappelijke blad *Nature Communications*.

Binnenlandredactie Amsterdam

Naar schatting tienduizenden Nederlanders kampen met long covid. Ze hebben bijvoorbeeld langer dan drie maanden last van vermoeidheid, geheugenproblemen, hoofdpijn en duizeligheid. De Amsterdamse onderzoekers namen monsters van spierweefsel van mensen met en zonder long covid, voor na een inspanningstest op de fiets. Daarmee zagen ze dat wanneer mensen met long covid fysiek te actief zijn, de schade in het spierweefsel groter is.

Uit het onderzoek blijkt dat vooral de mitochondriën minder goed functioneren. De wetenschappers denken dat dit verklaart waarom mensen zo moe zijn. Tegelijkertijd hopen schadelijke eiwitten zich op in de cellen, mogelijk omdat deze energiefabrieken niet goed functioneren.

De onderzoekers ontdekten ook dat mensen met een corona-infectie een enzym aanmaken om de besmetting te lijf te gaan. Bij de meeste mensen verdwijnt dit enzym weer. Maar bij patiënten met long covid blijft het lichaam dat produceren. Het is de hypothese van de onderzoekers dat dit enzym eraan bijdraagt dat de energiefabrieken verzwakt raken.

Volgens de onderzoekers moet nu onderzocht worden hoe het afbraakproces kan worden doorbroken. Wellicht zit daar de mogelijkheid om mensen te genezen.

KITTY HERWEIJER

✉ @kittyherweijer

Wetenschappelijk bewijs: long covid zit dus niet tussen de oren

Het is wetenschappelijk bewezen: Covid is niet zo- maar 'een griepje'. Aan een wintergriep houdt de samenleving niet tienduizenden burgers over met serieuze gezondheidsklachten sinds ze besmet zijn geraakt. Klachten die zo ernstig zijn dat een normaal leven soms niet meer mogelijk is. Duizenden long-covidpatiënten raken afgelopen jaren arbeidsongeschikt, onder wie jonge mensen in de bloei van hun leven.

Nederlanders liepen niet bepaald voorop in het begin van de pandemie met het nemen van maatregelen om besmettingen met het 'mysterieuze virus' uit China te voorkomen. Zonder enige schroom gingen Nederlanders op vakantie in skiorden waar de besmettingen opliepen en hosten carnavalsvieringen vrolijk door, ondanks waarschuwingen.

Al snel kregen we een wake-up call toen bleek dat we door onze schouderophalende houding de besmettingen niet meer onder controle hadden en ons zorgstelsel overbelast raakte. De ernst van het virus werd bij Nederlanders pas duidelijk met Diederik Commsers en Ernst Kuipers vastgeplakt aan



Voor mensen die kwetsbaar bleven voor het virus, leek weinig begrip

talkshowafels, elke avond. Heel even waanden we ons niet meer onaanstaafbaar en klaptten we onhanden stuk voor de zorgmedewerkers. Maar daarna klaagden al gauw weer over elke preventie maatregel, kuchten we weer vrolijk in het rond en verkochten we de laconieke houding, trots als 'Hollandse nuchterheid'.

Nu is er niks mis met het hoofd koel houden, maar dat we ervoor kozen met de coronamaatregelen ook enige vorm van preventie te laten halen. Nu is er niks mis met het hoofd koel houden, maar dat we ervoor kozen met de coronamaatregelen ook enige vorm van preventie te laten halen. Nu is er niks mis met het hoofd koel houden, maar dat we ervoor kozen met de coronamaatregelen ook enige vorm van preventie te laten halen.

Ook voor onderzoek naar long covid werd lang geen geld beschikbaar gesteld. Dit terwijl het al vroeg duidelijk was dat sommige dagelijks last bleven ondervinden van hun besmetting. Schouderhalend gingen we door. Long covid zit zomaar 'tussen de oren' kunnen zitten, werd er gesuggereerd. Nu hebben wetenschappers bewijs dat dat niet zo is. Het virus is Russische roulette, en degene die onnodig besmet zijn geraakt en long covid hebben opgelopen door een laconieke houding van overheid en samenleving, trok aan het kortste eind.

Spiëren gaan bij long covid na inspanning achteruit

Wie long covid heeft, raakt vaak extreem vermoeid na inspanning. Dat komt omdat de spieren ook echt verslechteren, ontdekten onderzoekers.

Marten van de Wier redactie gezondheid&zorg

Het grootste deel van de patiënten met long covid heeft er last van: na inspanning zijn ze soms wekenlang extreem vermoeid. Onderzoekers van het Amsterdam UMC en de Vrije Universiteit Amsterdam hebben ontdekt dat die verergering van klachten samenhangt met fysieke veranderingen in hun spieren door inspanning.

Rond de 1,3 miljoen Nederlanders kampen met long covid. De studie heeft volgens de onderzoekers gevolgen voor de manier waarop zij behandeld worden. Intensief bewegen bij een fysiotherapeut is voor veel mensen die revalideren goed. Maar dat geldt niet voor mensen met post-covid. "We raden aan juist een in-

spanning te doen die iets onder het niveau ligt van wat men aankant", zegt VU-bewegingswetenschapper Rob Wüst.

Ook denken behandelars te vaak dat het fenomeen tussen de oren zit, zegt Wüst. Vaak krijgen patiënten cognitieve gedragstherapie bij een psycholoog. "Wij tonen nu aan dat er echt in het lichaam iets fout gaat."

Relatief jong De deelnemende patiënten met long covid (of het post-covid syndroom) waren allemaal relatief jong (tussen de 18 en 65 jaar), en waren voor hun besmetting gezond. Corona zelf verliep bij hen mild, maar inmiddels kunnen ze door hun ziekte niet of nauwelijks werken.

Bovendien was van al deze patiënten al bekend dat hun klachten na lichamelijke inspanning verergerden. Wetenschappers noemen dat postexterieonale malaise. "Volgens een Amerikaanse studie komt dat bij 90 procent van de patiënten met long covid voor", zegt Wüst.

Bij de deelnemers werden die klachten opgewekt met een fietstest. Een week daarvoor en een dag daarna bekeken de onderzoekers het bloed en spierweefsel. Bij gezonde mensen gingen de spieren erop vooruit, bij de groep met long covid achteruit. Zo produceerden de mitochondriën, de energiefabriekjes in de spiercellen, minder energie.

Het verschil tussen de spieren van gezonde mensen en mensen met

long covid werd ook in ander onderzoek gevonden. Wat volgens Wüst nieuw is aan dit onderzoek, is dat met de fietstest is aangetoond dat dit verschil door inspanning groter wordt. Het verschil wordt dus niet veroorzaakt doordat mensen met long covid nu eenmaal minder actief zijn.

Vragenlijsten Is een onderzoeksgroep van 25 niet te klein? Onderzoek als dit is duur en erg belastend voor de deelnemende patiënten, legt bewegingswetenschapper Wüst uit. "Maar onze resultaten zijn in lijn met die van internationaal onderzoek via bijvoorbeeld vragenlijsten. En we hopen ook dat andere buitenlandse studies onze resultaten gaan bevestigen."

Long Covid causes changes in body that make exercise debilitating - study

Experts say severe muscle damage, mitochondrial problems and microclots may explain impact of working out



Intense exercise can cause muscle damage and problems with mitochondria in people with Long Covid. Photograph: FatCamera/Getty Images

Many people with long Covid feel tired, unwell and in pain for lengthy periods after exercise, and researchers say they now know why.

Experts say they have evidence that biological changes are to blame, such as severe muscle damage, mitochondrial problems and the presence of microclots in the body.



Afecta a personas que padecen coronavirus persistente.

La fatiga posterior al covid tiene una causa física

Científicos apuntan que las mitocondrias musculares producen menos energía.

Las personas que sufren covid-19 persistente suelen tener entre los síntomas más comunes la fatiga, una sensación que tiene una causa biológica y responde a que las mitocondrias de las células musculares producen menos energía, según establecieron investigadores holandeses que publicaron un estudio en *Nature Communications*.

La investigación observó "cambios claros en los músculos" de aquellos que padecían covid persistente y las mitocondrias de las células musculares producían menos energía que en los pacientes sanos.

Los participantes tuvieron que pedalear 15 minutos, una prueba que provocaba un empeoramiento a lar-

go plazo de los síntomas del covid persistente, denominada malestar postesfuerzo (MPE).

La fatiga extrema ocurre después de un esfuerzo físico, cognitivo o emocional más allá de un umbral individual desconocido.

Los investigadores observaron además la sangre y el tejido muscular una semana antes de la prueba y un día después de la misma.

"Vimos varias anomalías en el tejido muscular de los pacientes. A nivel celular, vimos que las mitocondrias del músculo, también conocidas como fábricas de energía de la célula, funcionan peor y producen menos energía", explicó Rob Wüst, de la Universidad Vrije de Amsterdam y uno de los firmantes.

ZORG

Onderzoekers vinden een fysieke oorzaak voor long covid

Maarten van Poll Amsterdam

Long covid heeft een lichamelijke oorzaak, stellen onderzoekers van het Amsterdam UMC. Mensen die langdurige klachten overhouden aan een coronabesmetting, kunnen minder fysieke inspanning leveren, en herstellen veel moeizamer.

Er gaat in hun spieren van alles mis. Dat verklaart de extreme vermoeidheid die tienduizenden Nederlanders ernstig parten speelt.

De onderzoekers hebben hun bevindingen gisteren gepubliceerd in het vooraanstaande wetenschappelijke tijdschrift *Nature Communications*. Hoopkraker: inwendige geneeskunde Michèle van Vugt spreekt van een 'uniek onderzoek', dat aantoonde dat long covid, ook wel postcovid genoemd, niet bij patiënten 'tussen de oren zit'.

Directeur Diewke de Haen van Postcovid NL is blij met de resultaten. De sinds kort zelfstandige patiëntenorganisatie komt op voor de belangen van naar schatting 450.000 mensen, van wie 90.000 met ernstige klachten. "En we verwachten dat er door de huidige coronagolf de komende maanden weer mensen bij komen."

"Het is mooi dat deze erkenning er komt", zegt De Haen. "Mensen met postcovid zijn vaak aan het uitleggen dat ze echt ziek zijn. Deze studie laat zien dat er iets gebeurt in het lijf, en dat moet behandeld worden." Postcovid NL ijvert voor gespecialiseerde klinieken die patiënten op basis van de nieuwste inzichten kunnen bijstaan en tegelijkertijd nieuwe kennis opdoen. Daarom is vervolgonderzoek nodig, dat deels al loopt. "We kunnen nu alleen symptomen behandelen. We weten dat patiënten niet intensief de sportvelden in moeten, maar wel heel gedoseerd moeten blijven bewegen. Als we de echte oorzaken vinden, kunnen we die aanpakken", zegt Van Vugt.

De gebruikte onderzoeksmethode lijkt ook bruikbaar voor andere slecht begrepen vermoeidheidsyndromen, zoals ME/CVS en Q-koors.

polikliniek niet herstellen. Voor de pandemie waren zij gezond en functioneerden zij fysiek, sociaal en professioneel goed. Van Vugt en haar collega's besloten zich op de spieren van de patiënt te richten. Het onderzoek vroeg veel van de vijftienjarige deelnemers. Zij werden onderworpen aan een maximale-inspanningstest op een fietstest. Dat is zeker voor mensen met ernstige vermoeidheidsklachten heftig. Rond de inspanning namen de onderzoekers bloed en spierweefsel af. De mensen in de controlegroep leken sterk op de longcovidpatiënten, maar waren na een coronabesmetting volledig hersteld.

De resultaten waren opvallend eenduidig. Alle patiënten konden minder fysieke arbeid leveren dan hun gezonde tegenhanger. Naderhand hadden ze elk last van zogeheten post-exertionele malaise: fysieke en cognitieve klachten. Uit de bloed- en weefselmonsters bleek dat de patiënten meer spier schade opliepen, en dat afvalstoffen zich ophopen in hun spieren. De mitochondriën (de 'energiecentrales'

'Mooi dat deze erkenning er komt. Mensen zijn vaak aan het uitleggen dat ze echt ziek zijn'

van cellen) van mensen met long covid werken al minder goed, en kregen van de zware inspanning nog eens een flinke tik. De onderzoekers hebben nu in beeld wat er gebeurt als longcovidpatiënten zich inspannen, maar nog niet waarom, zegt Van Vugt. Daarom is vervolgonderzoek nodig, dat deels al loopt. "We kunnen nu alleen symptomen behandelen. We weten dat patiënten niet intensief de sportvelden in moeten, maar wel heel gedoseerd moeten blijven bewegen. Als we de echte oorzaken vinden, kunnen we die aanpakken", zegt Van Vugt.

De gebruikte onderzoeksmethode lijkt ook bruikbaar voor andere slecht begrepen vermoeidheidsyndromen, zoals ME/CVS en Q-koors.

Protocol

- Day -7:
 - Blood, vastus lateralis muscle biopsy, questionnaires
- Day 0:
 - Cardio-Pulmonary Exercise Test to study whole body exercise tolerance and to induce post-exertional malaise
- Day 1:
 - Blood, vastus lateralis muscle biopsy, questionnaires
- Day 2:
 - Questionnaires
- Day 7:
 - Blood, questionnaires



Participant characteristics

Patients were diagnosed for PASC based on interviews and medical history
Inclusion criteria: *Post-exertional malaise and minimum of 3 months persisting symptoms*

Exclusion criteria: *Hospitalisation after COVID infection and other comorbidities*

| | Control n=21 | Patients n=26 |
|-------------|---------------------|----------------------|
| Sex (M/F) | 10/11 | 13/12 |
| Age (years) | 43 ± 13 | 42 ± 11 |
| Weight (kg) | 77 ± 11 | 83 ± 21 |
| Height (cm) | 178 ± 7 | 178 ± 10 |
| BMI | 24.1 ± 3.4 | 25.6 ± 4.6 |

Ongenuanceerde berichtgeving in de media kan ongewenste gevolgen hebben voor mensen met Long Covid

drs. Jan D. Verhoeven en drs. Maaïke Rellage-van Kleffens | 3-4 minuten lezen



Onlangs besteedde de media veel aandacht aan het onderzoek van Appelman et al., 2024. De media vertaalt dit onderzoek met koppen als "Vermoeidheid bij patiënten met Long Covid heeft een lichamelijke oorzaak" en "Het is onverstandig om mensen met Long Covid, of andere post-infectieuze ziekten als Q-koorts of ME-CVS, te behandelen met hersteltherapie bij de fysiotherapeut". Echter, de onderzoekers benadrukken dat de gevonden samenhang tussen de onderzoeksresultaten niet automatisch wijst op causaliteit. Dit wil zeggen dat de oorzaak-gevolg relatie nog onduidelijk is tussen de vastgestelde lichamelijke afwijkingen in dit onderzoek en het doormaken van een COVID-19 infectie. De interpretatie van de berichtgeving

Belangrijke aspecten van het onderzoek

In het onderzoek van Appelman et al., 2024 is een vergelijking gemaakt tussen twee groepen: een groep van 25 patiënten met PEM-klachten bij Long Covid en een groep van 21 gezonde deelnemers, die hersteld waren van een Covid-19 infectie. Er zijn enkele opmerkelijke verschillen tussen deze groepen. Ten eerste is er in de groep Long Covid gemiddeld sprake van overgewicht, terwijl de gezonde controlegroep gemiddeld een normaal lichaamsgewicht heeft. Ten tweede is het activiteitsniveau van de groep Long Covid aanzienlijk lager in vergelijking met de gezonde controlegroep. PEM-klachten en beperkingen bij het lopen gaan uiteraard hand in hand. Er is door de statische verschillen tussen de groepen geen causaliteit af te leiden, zoals de onderzoekers zelf aangeven.

- ➔ GEEN verschil in BMI
- ➔ Alle patiënten ontwikkelden PEM, onafhankelijk van het activiteiten niveau

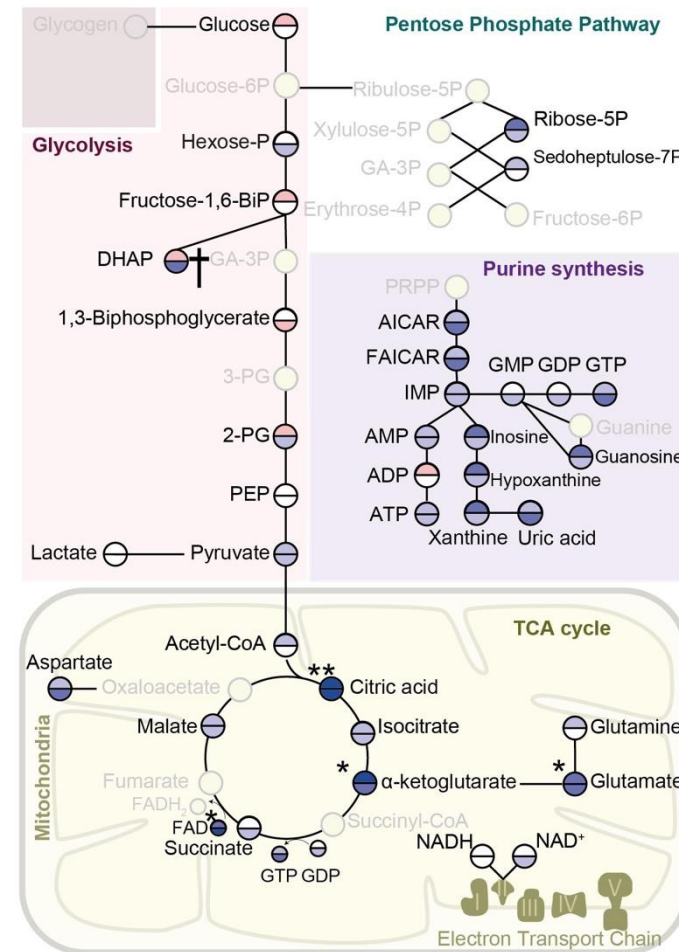
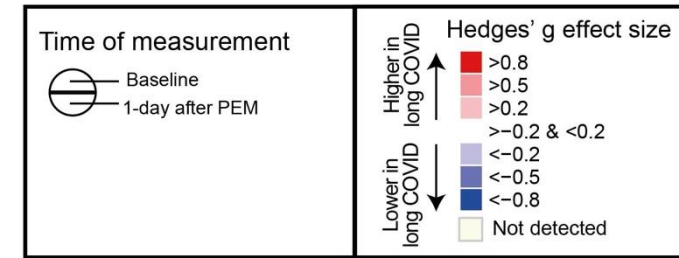
Advies

Spiers passen zich aan de belasting die wordt gevraagd aan. Het is belangrijk om op een verantwoorde manier te trainen. Hoe langer iemand niet gesport heeft, hoe lager de belastbaarheid, des te meer kans op spierpijn en spierschade bij piekbelasting. Na een Covid-infectie geldt een vergelijkbaar patroon: overbelasting is niet goed, maar inactiviteit ook niet. Het is heilzaam om te trainen op een niveau wat past bij wat de spieren aankunnen. Bij het trainen onder begeleiding van een fysiotherapeut zal de belasting niet zo hoog zijn als in dit onderzoek. Gedoseerd trainen is over het algemeen verantwoord voor mensen met Long Covid.

- ➔ Dit advies wordt niet altijd opgevolgd door fysiotherapeuten, ondanks richtlijnen
- ➔ Wij geven wetenschappelijk bewijs dat de richtlijnen juist zijn

Metabolic and mitochondrial dysfunction in long COVID patients worsens with post-exertional malaise

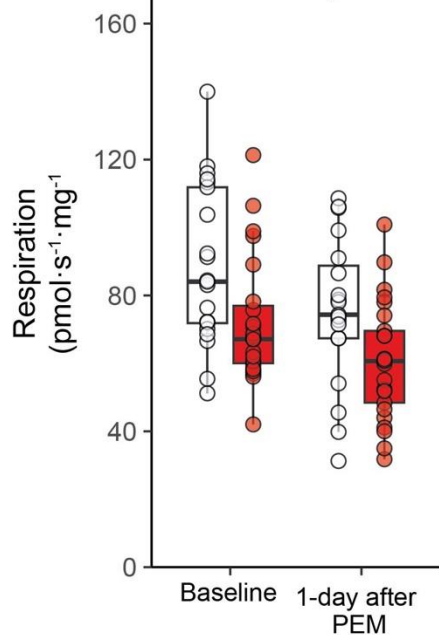
Muscle metabolomics long COVID compared to healthy



A

OXPHOS capacity

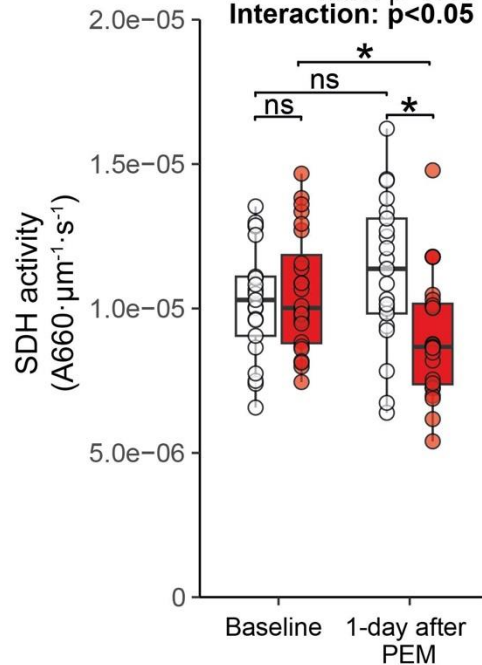
Group: $p < 0.05$
Time: $p < 0.001$
Interaction: $p = 0.76$



B

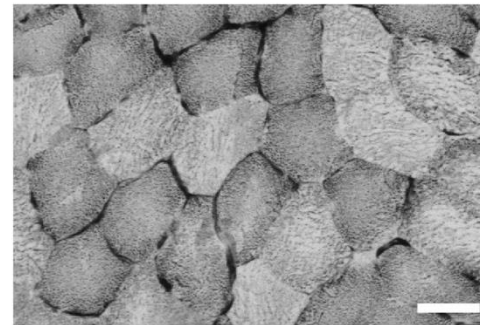
Succinate dehydrogenase activity

Group: $p = 0.15$
Time: $p = 0.41$
Interaction: $p < 0.05$

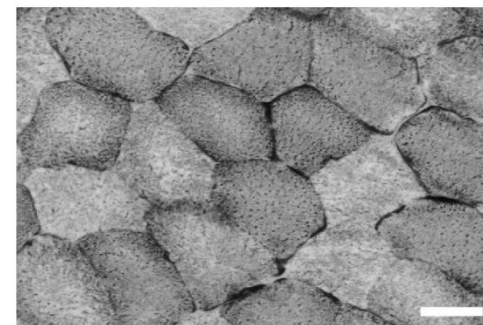


C

Healthy



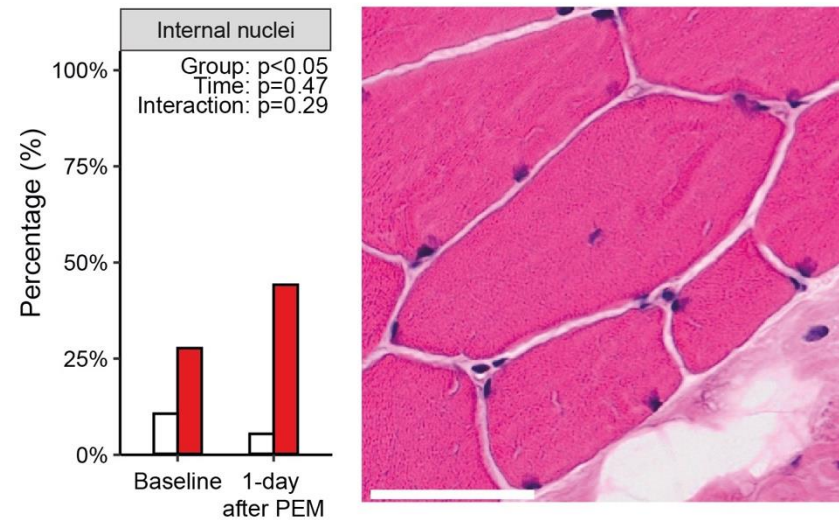
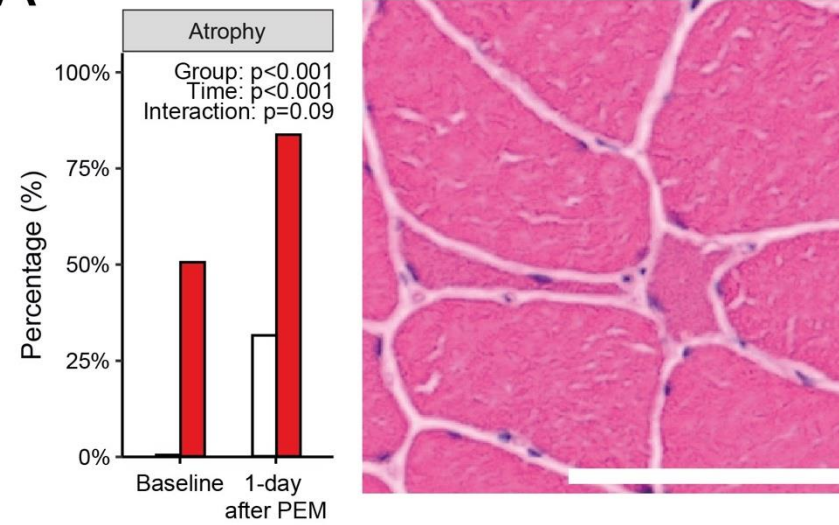
Long COVID



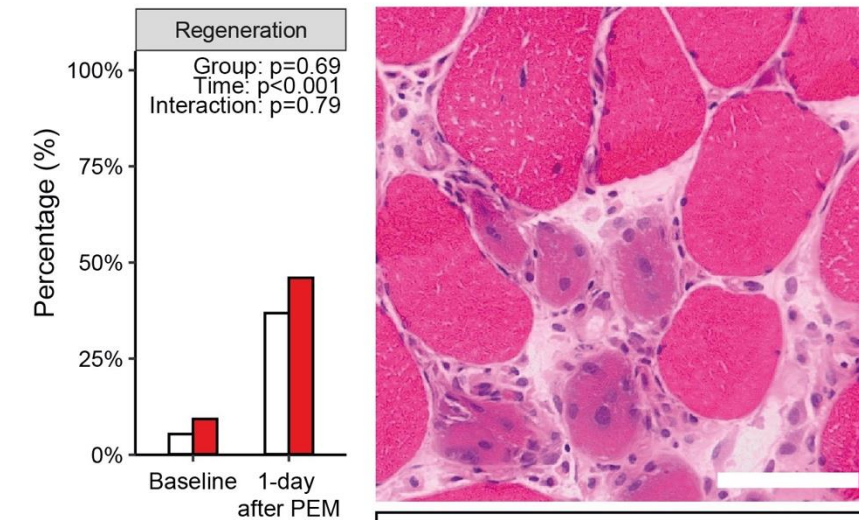
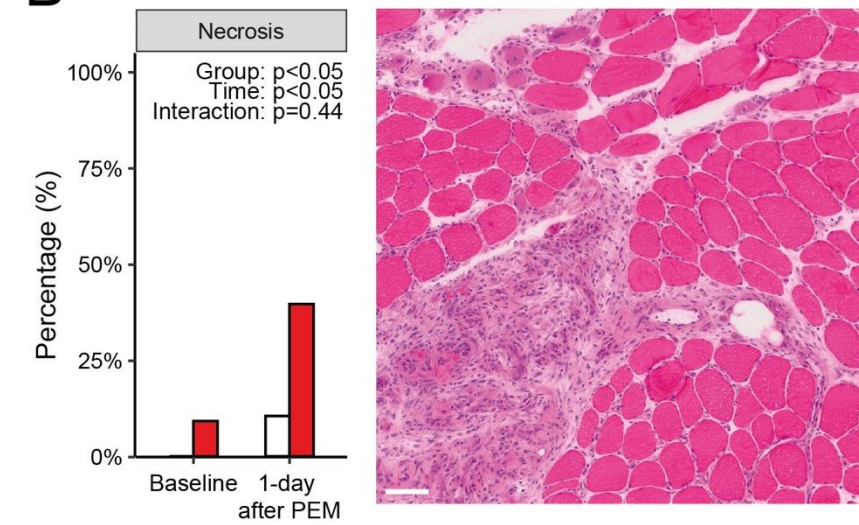
Healthy Long COVID

Pathological features in skeletal muscle in patients with long COVID

A



B



Healthy
 Long COVID

Conclusion

Why does exercise increase symptoms in post-COVID-19 syndrome?

- Severe exercise-induced myopathy, including necrosis
- Lower mitochondrial respiration

Exercise is NOT
medicine for
some patients!

Dimensions of post-exertional malaise



Source: DSQ-PEM, 2018

ME-pedia.org

Responding to some current criticism

- Small groups

yes, but these findings are in complete line with work in ME/CFS from the 1980s/1990s, and more recent work in LC

Also: logistically and ethically difficult

- No evidence for 'not also in between your ears'

True: we are convinced that there are also biomedical changes in the brain. Brain biopsies are impossible, imaging studies are ongoing

- Physical inactivity?

Fortunately, we perform a lot of work on this topic
PEM does not occur in inactive people

- Physiotherapy does work, right?

If they include pacing and not going above the threshold to induce PEM, sure.

Pandemie

Ontzeg patiënten met long covid niet nu al de fysio

Spreek niet te snel van een doorbraak in het onderzoek naar long covid, schrijven longartsen **Joost van den Aardweg** en **Jurjan Aman**.

Langs kwam in het nieuws dat er een doorbraak was bereikt in het onderzoek naar de oorzaak van long covid, zoals het wordt genoemd wanneer mensen na een coronabesmetting langdurig klachten houden. Dit naar aanleiding van een publicatie van onderzoekers uit het Amsterdam UMC in het wetenschappelijke tijdschrift *Nature Communications*. Het bleek dat zware inspanning bij patiënten met long covid schadelijke effecten kan hebben op hun spieren.

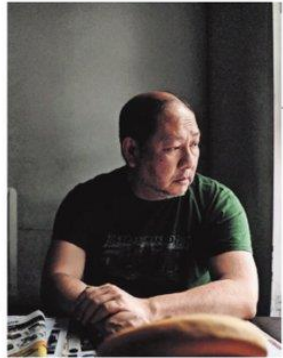
In de media zijn hieruit vegaarde conclusies getrokken, die een eigen leven zijn gaan leiden. Er zou nu een lichamelijke oorzaak voor long covid zijn gevonden, het zou 'niet tussen de oren zitten' en het zou voor deze patiënten riskant zijn om zich te veel in te spannen.

Wij denken dat een deel van deze conclusies overbodig is en dat we mensen tekort doet door hen bij voorhaat al te onnodig deel te nemen aan fysiotherapie, revalidatie en psychotherapie.

Ook schade na weinig bewegen
De belangrijkste bevinding van het onderzoek is interessant: bij mensen met langdurige klachten leidt maximale inspanning tot meer spier schade. Dit was te zien in een spierbiopsie. Een dag nadat de patiënten zich maximaal hadden ingespannen met een fietstest werd een klein stukje spierweefsel van hun lichaam weggehaald en onderzocht. De resultaten werden vergeleken met die van een controlegroep van mensen die covid hadden doorgemaakt maar er geen klachten aan over hadden gehouden. Bij deze mensen was minder spier schade te zien.

De vraag is wel of deze spier schade geheel verklaard wordt door covid, als iemand een tijd lang weinig beweegt en zich dan ineens maximaal inspuist, kan ook schade optreden. Om deze alternatieve verklaring uit te sluiten moeten we weten hoe getraind de controlegroep was, de mensen met wie de patiënten met long covid in dit onderzoek werden vergeleken. Maar dat is hier niet uitgebond beschreven. Ook is nog niet duidelijk wat het uitsluitende effect van deze spier schade is op het inspanningsvermogen.

Het onderzoek liet ook zien dat de mitochondriën (de belangrijkste energieleveranciers van het lichaam) mogelijk minder goed functioneren bij de patiënten met long covid.



Zie voor meer opinies/artikelen trouw.nl/opinie

Long covid houdt veel mensen langdurig aan 'tuis gekluisterd'. FOTO: GETTY

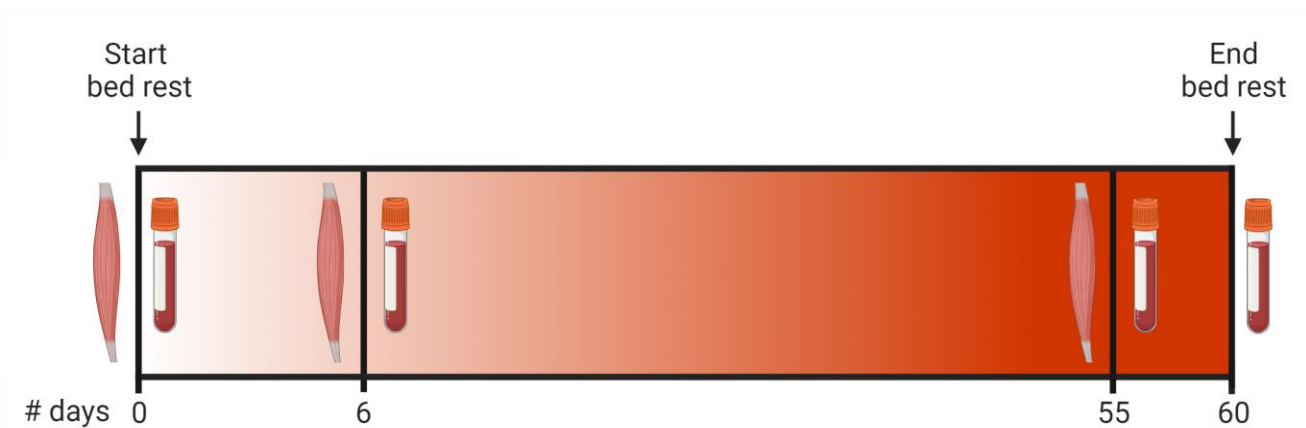
Het 'zit niet tussen de oren'? Dat is helemaal niet onderzocht.

Daar zijn wel enkele kanttekeningen, waarmee goed is nagedacht en die weer onderzoek zijn van ander onderzoek. Daarnaast is met dit onderzoek niet aangevoeld dat het 'niet tussen de oren zit', zoals in de media werd gezegd. Dat is hier niet onderzocht. Tussen de oren zit een belangrijk orgaan en psychologische factoren kunnen even wel spelen bij niet werken niemand koud taal.

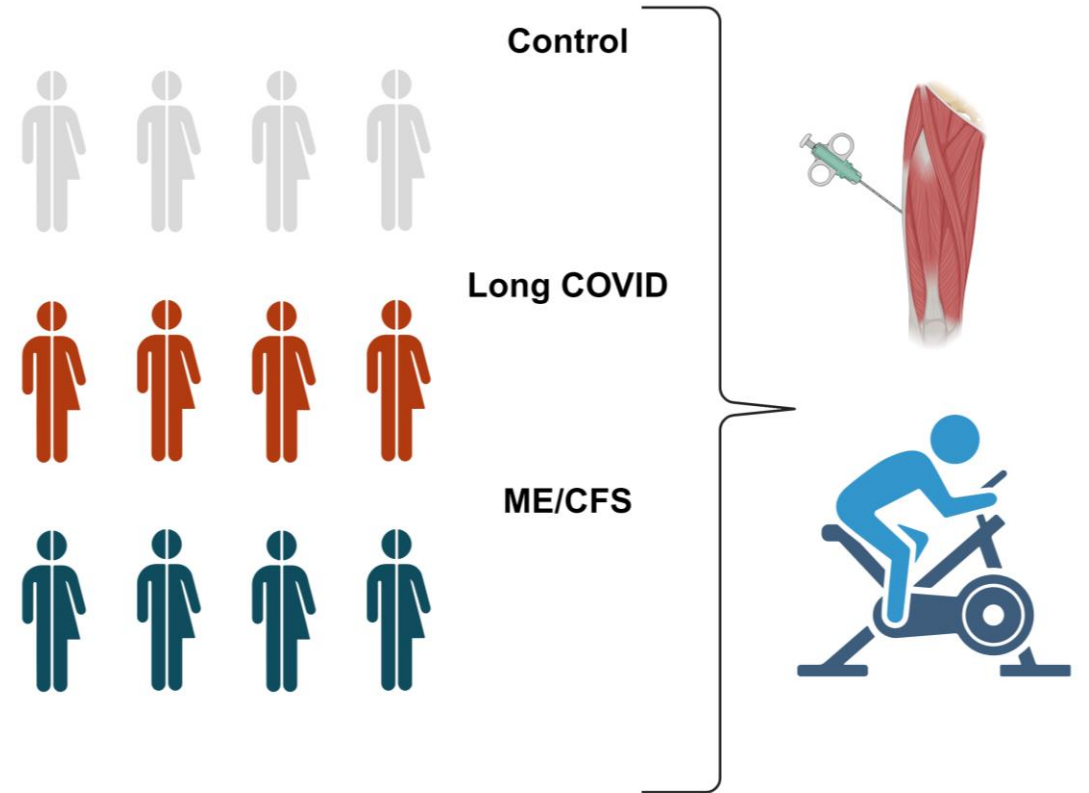
Van belang is ook dat dit onderzoek is uitgevoerd bij een selectie van 15 patiënten uit een groep van duizenden mensen met langdurige klachten na een corona infectie. Met is de vraag of die allemaal hetzelfde probleem hebben. We denken dat met dit onderzoek een eerste stap is gezet, maar dat de oorzaak van long covid nog al tijd nodig is en dat we mensen tekort doen als we ze behandelingen onthouden waar ze wel profit van kunnen hebben.

Comparing bed rest with long COVID+ME/CFS

AGBRESA Study



MUSCLE- ME Study



Eggelbusch et al., 2024 Cell Reports Medicine

Differences long COVID and physical inactivity

Skeletal alterations in long COVID

- Fiber type alterations
- No differences in capillary density between patients and healthy controls
- Only denervation atrophy
- Occurrence of PEM
- Mitochondrial function reduces after exercise
- Necrosis after exercise
- No obvious signs of metabolic syndrome as primary symptom

Skeletal alterations after inactivity

- 60 days bed rest does not alter fiber types (only after long-term spinal cord injury)
- Lower capillary density after 6 days bed rest
- Muscle atrophy after 6 days bed rest
- No PEM
- Exercise improves mitochondrial function to pre-bed rest values
- No necrosis in biopsies after 55 days of bed rest
- Insulin insensitivity after 6 days bed rest

Take home messages

- Post-exertional malaise is a critical and serious symptom limiting daily functioning and work
- Patients with long covid have peripheral alterations that help to explain their fatigue and muscle pain

We don't have the X-factor yet that causes these alterations

Neurological and immunological alterations in LC patientsn have been described in the literature

- We are convinced that physical inactivity does not explain these changes
- Our results are in accordance with work in ME/CFS

Acknowledgement



Michèle van Vugt
René Lutter
Guo Lihui
Eleonora Aronica
Frank Bloemers
Pedro Coelho
Jelle Posthuma
Bouke Schomaker
Michel van Weeghel
Joost Wiersinga



Rob Wüst
Braeden Charlton
Moritz Eggelbusch
Richie Goulding
Ellen Breedveld
Tom Kerkhoff
Aryna Kolodyazhna
Wendy Noort
Carla Offringa



Utrecht University



Stellenbosch
UNIVERSITY
IYUNIVESITHI
UNIVERSITEIT



University College London Hospitals
NHS Foundation Trust

33rd **ECCMID** EUROPEAN CONGRESS OF
CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES



COFFI
Collaborative On
Fatigue Following Infection

- Sara Biere-Rafi
- Niels Eijkelkamp
- Gestur Vidarsson
- Mads Larsen
- Resia Pretorius
- Emma Wall

Work in progress....en nog veel meer

- Amyloid-containing clots in the blood: changes with exercise? – with Stellenbosch University South-Africa
- Auto-antibodies – in collaboration with Amsterdam UMC
- Mouse model of skeletal muscle changes in post- COVID-19 syndrome
- Overlap with patients with ME/CVS (Chronic Fatigue Syndrome)?
- Children– differences/similarities
- More in-depth phenotyping of skeletal muscle and blood

Tot meer bekend is: wat te bieden aan patiënten?

Tot meer bekend is: wat te bieden aan patiënten?
=> symptomatische behandeling

- Ergotherapie
- PEM adviezen > PACING
- Zangtherapie/ diafragma-training
- POTS behandeling - Symptomatisch
- Pijnklachten/ tintelingen
- Slaapstoornissen/ bioritme
- Studies naar nieuwe therapieën

- Follow-up

Tot meer bekend is: wat te bieden aan patiënten? => experimenteel/etiologisch

- Antivirale middelen (Paxlovid, entrelsivir)
- Antivirale middelen + anti-inflammatie + uitlokken
- Metformine/ statines
- Antistolling ..
- SSRI
- HBOT/ Zuurstoffietsen
- Low dose Naltrexone
- Guanfacine/ Ritalin
- Antihistaminica/ steroïden

Besef: impact op patiënten !! + familie => Rol van BG

- Serieus genomen worden
- Adequate behandeling en begeleiding
- Toegang tot de beste zorg
- Onderdeel zijn van de oplossing- meedenken

- Wat niet: “alleen maar begeleiding” “psychologische benadering”
- “fouten gemaakt bij ME/CFS” “lang wachten”

=> Toekomstperspectief

Nabije toekomst:

- Inrichting van de zorg van volwassenen en kinderen met post COVID-19 syndroom:
 - zorgpad en expertisecentra (financiering)
- => Opbouw klinische expertise en wetenschappelijk onderzoek gaan hand-in-hand
 - Urgente vraagstukken te beantwoorden: PCNN
- Urgente onderzoeksvragen:
 - Identificatie risicofactoren en klinische (of multi-omics) post COVID fenotypes
 - Biomarkers voor identificatie
 - Effect van herinfecties op post COVID syndroom (Riding the Waves – ZonMw)
 - Genetische predispositie (GRIP - ZonMw)
 - Behandelopties/trials

Dank voor uw
aandacht!

Vragen?

