



ONGEVEER EEN DERDE VAN DE PATIËNTEN VERTOONT
NEUROLOGISCHE OF PSYCHIATRISCHE STOORNISSEN
GEDURENDE DE EERSTE ZES MAANDEN NA INFECTIE.

Samenvatting

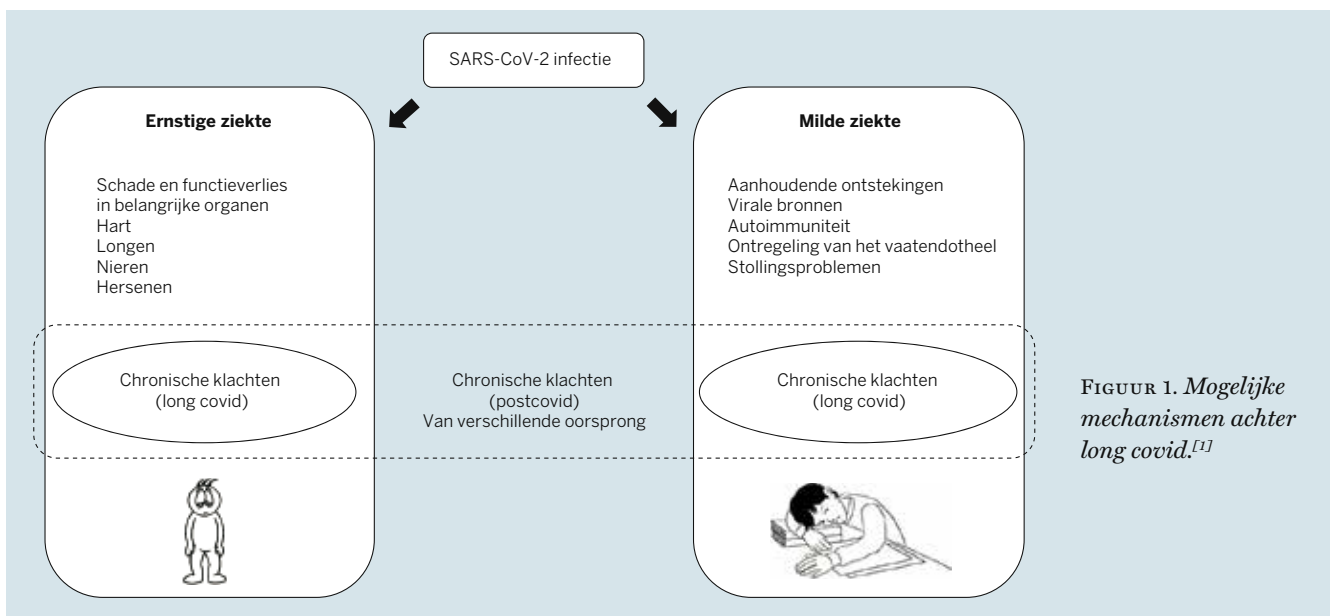
Long covid, of het postcovidsyndroom, kenmerkt zich door chronische en vaak hardnekkige symptomen die langer dan drie maanden aanhouden na een infectie met het SARS-CoV-2-virus. Long covid heeft een complexe pathofysiologie en lijkt verband te houden met blijvende orgaanschade na de acute fase of ontregeling van (immuun)systemen als gevolg van persisterende virale infectie of auto-immuniteit. Mensen met long covid lijken baat te hebben bij maatwerk, waarin interventies op het gebied van immuun-ondersteunende voeding en supplementen, het darmmicrobioom en fysieke activiteit en ontspanning niet mogen ontbreken.



De pathofysiologie van long covid

Er ontstaat steeds meer inzicht in de complexe pathofysiologie van long covid. Dit biedt aanknopingspunten voor interventies, of op zijn minst voor de ontwikkeling ervan. Er is meer duidelijkheid verkregen over de twee hoofdmechanismen, maar het ziektebeeld blijft desondanks heterogeen. Dit artikel is een update van de stand van zaken zoals die beschreven is in OrthoFyto 2020-3. >





FIGUUR 1. *Mogelijke mechanismen achter long covid.*^[1]

Verskillende definities voor het langdurig blijven bestaan van klachten na infectie met SARS-CoV-2 zijn inmiddels de revue gepasseerd. In onze vorige editie Revalideren van Covid gebruikten we de term Chronisch Covid Syndroom (CCS) voor symptomen die langer dan vier weken aanhouden na een SARS-CoV-2 infectie. In december 2021 definieerde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) de aandoening als volgt: long covid of het postcovidsyndroom verwijst naar symptomen die minstens twee maanden aanhouden bij individuen na een eerder doorgemaakt SARS-CoV-2-infectie. Symptomen manifesteren zich meestal binnen drie maanden na het begin van de acute infectie en kunnen bovendien niet verklaard worden door een alternatieve diagnose. Vanwege het heterogene ziektebeeld is het moeilijk een exacte incidentie van long covid vast te stellen. Het wordt evenwel geschat op 10-35%. Duidelijk is dat het miljoenen mensen wereldwijd, zowel volwassenen als kinderen, treft en het een aanzienlijke impact heeft op de dagelijkse activiteiten en het sociale leven.

Long covid kan zich ontwikkelen in zowel individuen met een ernstige acute SARS-CoV-2-infectie, als in individuen met de milde of asymptomatische vorm (Figuur 1). Dit suggereert verschillende onderliggende pathologische werkingsmechanismen. Recente onderzoeken suggereren het bestaan van twee hoofdgroepen: long covid gerelateerd aan orgaanschade tijdens de acute ziekte en long covid gerelateerd aan andere, minder goed gekarakteriseerde mechanismen zoals ontregeling van de immuunrespons, virale persistentie en auto-immuniteit zonder dat er sprake is van orgaanschade.^[1,2] Deze twee hoofdmechanismen kunnen echter bij elke patiënt overlappen. Een bijkomende moeilijkheid is bovendien dat klachten kunnen overlappen met verschillende andere aandoeningen die niet specifiek gerelateerd zijn aan covid, waaronder het post-intensive-care-syndroom (PICS) of verergering van reeds bestaande gezondheidsproblemen. Long covid komt vaker voor bij kwetsbare individuen, vrouwen, alsook op hogere leeftijd en na ziekenhuisopname voor covid.

Orgaanschade na een ernstige acute SARS-CoV-2-infectie kan resulteren in long covid. Hieraan ligt directe schade aan cellen als gevolg van uitgebreide inflammatie ten grondslag. Bij patiënten met ernstige covidklachten is hyperinflammatie beschreven in de vorm van een cytoki-

nestorm, met verhoogde en ongecontroleerde afgifte van proinflammatoire cytokinen als interleukine (IL)-1 β , IL-6, IL-18, TNF α , IFN γ en GM-CSF ofwel granulocyt-macrophag-koloniestimulerende factor. De oxidatieve stress die ontstaat door de productie van zuurstofradicalen en tegelijkertijd het 'uitdunnen' van de antioxidanten van de gastheer leidt tot uitgebreide weefselschade.

Directe schade aan vasculaire endotheelcellen in de longen door infectie met SARS-CoV-2 heeft endothelitis en celdood als resultaat.^[3] De endotheeldisfunctie gaat gepaard met het rekruteren van proinflammatoire cytokines. Dit zet eveneens de coagulatiecascade in gang, resulterend in de vorming van intravasculaire microtrombi. Die kunnen kleine en grotere vaten afsluiten, een proces dat ook wel bekend staat als immunotrombose. Deze microtrombi kunnen bovendien blijven bestaan en zijn gedetecteerd in patiënten met long covid.^[4] Endotheeldisfunctie wordt door sommige onderzoekers gezien als het belangrijkste pathogene mechanisme in long covid.^[3]

Bij patiënten met een milde of asymptomatische SARS-CoV-2-infectie kan de etiologie door andere oorzaken worden verklaard, zoals virale persistentie, chronische ontstekingen of auto-immuniteit.^[5] Meer dan zes maanden na de infectie, blijkt bij een deel van de patiënten nog SARS-CoV-2 aanwezig te zijn in fecale samples en biopten van de dunne darm, maar niet meer detecteerbaar in keelmonsters. Tot vijftien maanden na infectie werden virale deeltjes ook aangetroffen in rode bloedcellen.

Verskillende studies leveren bewijs voor een aanhoudende disfunctionele immuunrespons, die wordt gekarakteriseerd door chronische activatie van T- en B-cellen en een verminderde differentiatie van regulatoire T-cellen. Een SARS-CoV-2-infectie levert een grote verscheidenheid van zeldzame en ongewone autoantilichamen op in sommige patiënten, waarvan enkele blijven bestaan nadat de infectie is verdwenen.^[6] Een voorbeeld is de aanwezigheid van autoantilichamen gericht tegen receptoren – namelijk angiotensine-II AT1 receptor, angiotensine (1-7) MAS – die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) reguleren. Het RAAS-systeem lijkt verstoord te zijn, vergelijkbaar met bevindingen bij patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom. Autoantilichamen

Het microbiom van patiënten met PACS kent hogere niveaus van opportunistische pathogenen en uitputting van gunstige commensalen.

tegen receptoren van het autonome zenuwstelsel kunnen de bloedstroom, de hartslag, de darmmotiliteit en de energieproductie ontregelen.

Klinische symptomen van long covid hebben veelal betrekking op het neurologische, cardiovasculaire, respiratoire, gastrointestinaal of het musculoskeletaal systeem (zie Figuur 2).

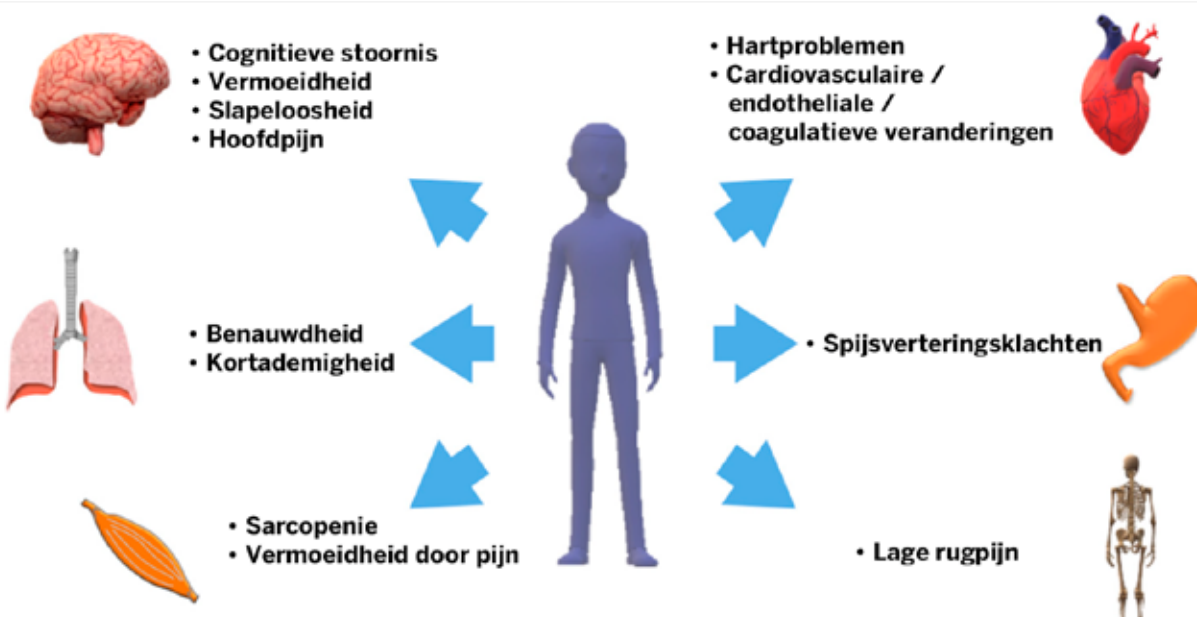
Ongeveer een derde van de patiënten vertoont neurologische of psychiatrische stoornissen gedurende de eerste zes maanden na infectie. Typische klinische klachten die hierbij horen zijn concentratie- of geheugenstoornissen en cognitieve stoornissen die vaak ook gepaard gaan met vermoeidheid, duizeligheid en verwardheid, zoals ook hersenmist ofwel brain fog. Aan de pathologie hiervan ligt zeer waarschijnlijk neuroinflammatie via proinflammatoire cytokines of directe activatie van microglia ten grondslag. De ontsteking kan verder aanleiding geven tot coagulatiestoornissen, de vorming van microtrombi, hypoxie en neuronschade in bepaalde hersengebieden. Neuro-epitheliale invasie en de daaropvolgende ontsteking van het reuk- en smaakorgaan kunnen verlies van reuk en smaak tot gevolg hebben, zoals veelvuldig gezien in longcovidpatiënten.

Respiratoire en cardiovasculaire symptomen in long covid zijn in veel gevallen het gevolg van een ernstige acute infectie en weefselschade. Er is schade of fibrose aan het hart of de longen ontstaan waardoor de functionaliteit is verminderd. Kortademigheid kan bestaan bij longfibrose, maar ook het gevolg zijn van een verkeerde ademhaling door disfunctie van het autonome zenuwstelsel. Schade aan het myocard kan resulteren in afwijkingen in de geleiding van het hart. Het posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) dat frequent wordt gezien bij patiënten met long covid, lijkt het gevolg te zijn van ontregeling

van het autonome zenuwstelsel.^[2] POTS kenmerkt zich door een extreme hartslagstijging wanneer men gaat staan. Endotheeldisfunctie kan leiden tot de vorming van microtrombi en de vascularisatie van het hart of de long verminderen. Myocarditis is beschreven drie maanden na de acute infectie en kan fataal zijn.^[5]

Directe schade aan de skeletspieren in de acute fase kan leiden tot aanhoudende symptomen als vermoeidheid, spierzwakte, myalgie en een achteruitgang in fysieke en functionele prestaties.^[7] Proinflammatoire cytokines leiden tot een verhoogde eiwitafbraak en een verminderde eiwitsynthese, wat resulteert in spierdisfunctie. Schade aan de spiercellen en mitochondriën kan sarcopenie in de hand werken. Sarcopenie en met name ook de ondervoede staat waarin covidpatiënten veelal verkeren benadelen het ziektebeloop en herstel.^[8] Er ontstaat dan een vicieuze cirkel. Immobilititeit, obesitas, onderliggende inflammatoire aandoeningen en hogere leeftijd vergroten eveneens het risico op sarcopenie.

Ook het darmmicrobiom wordt geassocieerd met long covid. Verandering in compositie van het darmmicrobiom en een aanhoudende dysbiose zes maanden na covid zijn met bepaalde klachten in verband gebracht. Het microbiom van patiënten met PACS (post-acute covid, inhoudende klachten langer dan vier weken na acute infectie) werd gekenmerkt door hogere niveaus van opportunistische pathogenen en uitputting van de gunstige commensalen. Vooral het verlies van butyraat producerende bacteriën, waaronder *Bifidobacterium pseudocatenulatum* en *Faecalibacterium prausnitzii* waarvan bekend is dat ze een immuun-modulerende functie hebben, waren geassocieerd met aanhoudende symptomen.



FIGUUR 2. Belangrijkste organen die betrokken zijn bij long covid.^[5]

Therapeutisch aanknopingspunt	Voorbeelden van bijbehorende behandelingsuggesties
disfunctionele immuunrespons	vitamine D, vitamine C, zink, selenium, omega 3-vetzuren en een multivitamine het mediterrane dieet, lichaamsbeweging
virale persistentie	lactoferrine, resveratrol, quercetine, curcumine, epigallocatechine-3-gallaat (EGCG), N-acetyl-cysteïne (NAC) en palmitoylethanolamide (PEA)
vermoeidheid/mitochondriale disfunctie	co-enzym Q10, melatonine, alfa-liponzuur, vitamine C en vitamine E, ook nutriënten als de B-vitaminen, koper, magnesium, omega 3-vetzuren carnitine en NAD/NADH
endotheeldisfunctie en cardiovasculaire schade, coagulatiestoornis	omega 3-vetzuren, vitamine K2, flavonoiden, rodebietensap, lichaamsbeweging
neurologische schade/neuroinflammatie	resveratrol, quercetine, curcumine, epigallocatechine-3-gallaat (EGCG),
musculoskeletale problemen en sarcopenie	beta-hydroxy-beta-methylbutyraat (HMB)
gastrointestinale schade	pre- en probiotica
respiratoire schade en kortademigheid	lichaamsbeweging

TABEL. Aanknopingspunten en behandelingsuggesties bij long covid.^[10]

De behandeling van long covid vereist een multidimensionale aanpak. Intussen zijn er talrijke wetenschappelijke onderzoeken naar specifieke nutriënten en leefstijl-interventies uitgevoerd. Maar feit blijft dat iedere longcovidpatiënt anders is, er verschillende mechanismen ten grondslag liggen aan long covid en er bovendien meerdere mechanismen door elkaar kunnen lopen. Focus op het versterken en in balans brengen van het immuunsysteem lijkt echter bij iedere longcovidpatiënt zinvol.

De tabel geeft een overzicht van behandelingsuggesties die aansluiten bij de inhoud van dit artikel. Waarbij het goed is om te realiseren dat deze lijst niet volledig kan zijn en er voortdurend nieuwe potentiële stoffen en therapieën onderzocht worden in long covid.

Het bestrijden van virale persistentie lijkt een voorwaarde voor herstel, aangezien dit zorgt voor een voortdurende trigger van het immuunsysteem. Supplementen die virale replicatie remmen en bovendien ontstekingsremmende en immuno-modulerende effecten hebben, zijn onder meer lactoferrine, resveratrol, quercetine, curcumine, epigallocatechine-3-gallaat (EGCG), N-acetylcysteïne (NAC) en palmitoylethanolamide (PEA).^[9] Ze hebben alle de capaciteit om de bloed-hersenbarrière te passeren en daarmee de potentie om neuroinflammatie te verminderen. Lactoferrine wordt genoemd als een veelbelovende stof voor longcovidpatiënten. Klinische studies zijn echter nog gaande.

SARS-CoV-2 ontregelt de mitochondriën en induceert daarmee oxidatieve schade. Nuttige antioxidanten zijn onder andere: co-enzym Q10, melatonine, alfa-liponzuur, vitamine C en vitamine E. Ook nutriënten als de B-vitaminen, koper, magnesium, omega 3-vetzuren en zwavel zijn essentieel voor de werking van de mitochondriën. Andere cofactoren die worden genoemd in het ondersteunen van het energiemetabolisme zijn carnitine en NAD/NADH. Meer over voedingsstoffen leest u vanaf pagina 16 in het tweede FOCUS-artikel.

Iedere longcovidpatiënt is anders én er liggen verschillende mechanismen ten grondslag aan het syndroom, die ook nog door elkaar kunnen lopen.

Een gebalanceerd voedingspatroon, rijk aan onder meer vitamine D, vitamine C, zink, selenium en omega 3-vetzuren, ondersteunt ons immuunsysteem. Zowel ondervoeding als overvoeding is tegenwoordig echter een probleem. Een groot percentage van de mensen in de Westerse wereld blijkt ondervoed te zijn en een deficiëntie te hebben aan meerdere nutriënten.^[8] Overvoeding, ofwel de inname van meer calorieën dan het lichaam verbrandt in de basisstofwisseling, leidt tot vetopslag en in ernstige gevallen obesitas. En obesitas wordt geassocieerd met ernstige complicaties na een SARS-CoV-2-infectie.

Het mediterrane dieet ondersteunt het best ons immuunsysteem.^[10] Het bestaat uit vooral plantaardig voedsel (fruit, groenten, volkoren en peulvruchten), eiwitten van hoge kwaliteit (vis, mager vlees, gevogelte, eieren en magere kaas) en olijfolie. Een recente studie adviseert om naast een gebalanceerd dieet diverse supplementen bij virale infecties: een multivitamine met daarin de vitaminen A, B6, B12, C, D en E en folaat en sporenelementen zink, selenium, ijzer, magnesium en koper. Additioneel nog vitamine C, D, zink en omega 3-vetzuur.^[11]

Tenslotte is fysieke activiteit essentieel in een interventietraject voor longcovidpatiënten. Bewegen reguleert de immuunrespons, werkt anti-inflammatoir en bevordert de spiermassa.^[12] Het brengt bovendien positieve veranderingen in het microbioom teweeg. Tevens kan het de vasculaire functionaliteit verbeteren via de productie van stikstofoxide (NO). Advies in lichaamsbeweging vraagt echter om maatwerk. De start, duur, intensiteit, frequentie en type oefeningen moeten afgestemd zijn op het individu. Ook mind-body-interventies zoals tai chi, yoga en meditatie helpen vanwege hun belangrijke rol in stressmanagement.

De conclusie is dus dat er steeds meer inzicht komt in de complexe pathofysiologie van long covid. Dit biedt aanknopingspunten voor (de ontwikkeling van) interventies, zoals hierboven uiteengezet.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

U vindt de bronvermelding op pagina 59 van dit tijdschrift en op www.orthofyto.com bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen daar inloggen