Aanhoudende klachten van COVID-19 na de eerste golf

Julie de Graaf, Fatma Erkan, Ivo van der Lee, Ron Peters, Brigitte Sondermeijer

Longfunctieonderzoek of een thoraxfoto brengen weinig afwijkingen aan het licht bij patiënten die klachten blijven houden nadat ze thuis COVID-19 hebben doorgemaakt. Zulk onderzoek kan soms geruststelling bieden aan patiënten met dyspneu, thoracale pijn en vermoeidheid na milde tot matige COVID-19.

Nadat het tot dan toe onbekende SARS-CoV-2-virus in december 2019 de wereld in zijn greep kreeg, kwam er heel veel klinisch onderzoek op gang.¹ De ziekenhuizen werden begin 2020 overspoeld met ernstig zieke patiënten, ook in Nederland,² en al snel daarna volgden de eerste onderzoeken naar de langetermijneffecten van COVID-19 na een ziekenhuis- of ic-opname.³⁻⁵ In de regio Kennemer-

land zagen we echter op onze poliklinische spreekuren enige maanden na deze eerste golf een toestroom van COVID-19-patiënten die niet opgenomen waren geweest maar toch aanhoudende klachten hielden, zoals dyspneu, thoracale pijn en vermoeidheid of conditieverlies. Naar deze groep is nog weinig onderzoek gedaan. In de bestaande literatuur vinden we wel patiënten die een milde vorm van COVID-19 hebben doorgemaakt, maar bij een groot deel van die populatie was COVID-19 niet bewezen met een positief testresultaat.³ Er is wel onderzoek dat aanhoudende klachten aantoonde bij bewezen COVID-patiënten, maar dat gebeurde op basis van vragenlijsten zonder aanvullende diagnostiek om de klachten te verklaren.⁶ In onze polikliniek voor COVID-19-nazorg zagen we patiënten die door de huisarts waren verwezen omdat ze veel klachten hadden, maar bij wie longfunctie- en beeldvormend onderzoek geen afwijkingen aan het licht bracht. Dat bracht ons tot de hypothese dat een thuis doorgemaakte COVID-19-infectie kan leiden tot aanhoudende klachten zonder objectiveerbare afwijkingen, wat verwijzing naar de longpoli voor longfunctieonderzoek en/of radiologisch onderzoek overbodig maakt. Wij onderzochten die hypothese door de spirometrische en radiologische uitslagen te analyseren van een reeks patiënten met bewezen, thuis doorgemaakte COVID-19 die aanhoudende klachten hadden.

METHODE

In deze patiëntenserie includeerden we patiënten met een thuis doorgemaakte COVID-19-infectie die van juni tot oktober 2020 waren verwezen naar de polikliniek longziekten van het Spaarne Gasthuis en die tijdens hun ziekte-episode, enige maanden eerder, niet opgenomen waren geweest vanwege bijvoorbeeld hypoxemie en/of hulpbehoefvendheid. Alle deelnemers waren positief getest, hetzij met een *one-step reverse transcriptase* PCR-test

Bij patiënten die thuis COVID-19 doormaakten, werden niet vaak longafwijkingen gevonden. Ook niet bij aanhoudende klachten.

Foto: Unsplash

WAT IS BEKEND?

- Patiënten die thuis een milde tot matige COVID-19-infectie hebben doorgemaakt, kunnen langdurig klachten houden van dyspneu, pijn op de borst en vermoeidheid.

WAT IS NIEUW?

- Bij COVID-patiënten die niet in een ziekenhuis zijn opgenomen worden niet vaak longafwijkingen gevonden, ook niet als ze aanhoudende klachten hebben.
- Bronchiale hyperreactiviteit speelt slechts een beperkte rol bij de aanhoudende klachten.

Tabel 1

Patiëntkenmerken en klachten na COVID-19 (n = 61)

Patiëntkenmerken	n [%]*
Gemiddelde leeftijd, jaren (SD)	50 [12]
Vrouw	36 [59%]
BMI (SD)	26,0 [4,3]
PCR positief	28 [46%]
Serologie positief	33 [54%]
Tijd na eerste infectie (maanden; SD)	3,5 [1,2]
Pulmonale voorgeschiedenis	
• astma	14 [23%]
• COPD	0 [0%]
• pneumothorax	2 [3%]
• hyperventilatie	2 [3%]
• OSAS	3 [5%]
Cardiale voorgeschiedenis	
• atriumfibrilleren	2 [3%]
• coronariaalijden	1 [2%]
• cardiomyopathie	1 [2%]
Roken	
• nooit gerookt	29 [48%]
• gestopt (> 1 jaar)	16 [26%]
• actief roker	8 [13%]
• e-sigaret	1 [2%]
• niet bekend	7 [11%]
Klachten	
• dyspneu	48 [79%]
• thoracale pijn	33 [54%]
• vermoeidheid	43 [70%]
• hoesten	7 [11%]
• palpaties	19 [31%]

SD = standaarddeviatie. COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

OSAS = obstructievelaapapneusyndroom.

* Tenzij anders aangegeven.

of met een serologische test op SARS-CoV-2-antistoffen.⁷ Allen waren door hun huisarts verwezen vanwege aanhoudende klachten zoals dyspneu en conditieverlies enkele maanden na de primaire infectie. De analyse beschrijft daarmee met name patiënten uit de eerste golf. We excludeerden patiënten bij wie een doorgemaakte COVID-19-infectie wel werd vermoed op basis van de anamnese, maar die geen positieve testuitslag hadden.

Standaard werd van elke deelnemer een conventionele thoraxfoto gemaakt die werd beoordeeld door een radioloog en een longarts. Wanneer beiden de thoraxfoto beschreven als zonder afwijkingen, werd deze beoordeeld als 'normaal'.

Verder bepaalden we bij elke deelnemer de longfunctie en de diffusiecapaciteit aan de hand van de *forced vital capacity* (FVC), het *forced expiratory volume in 1 second* (FEV1), de verhouding FEV1/FVC, de diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO) en het alveolair volume (VA). Als ondergrens van normaal gold een waarde onder het 5e percentiel (Z-score -1,64).⁸

Wanneer er anamnestic aanwijzingen waren voor bronchiale hyperreactiviteit, zoals een waargenomen piepende ademhaling of toenemende klachten bij specifieke prikkels, deden we ook een metacholineprovocatietest. Daarbij inhaleert de patiënt een oplopende concentratie metacholine en wordt het effect hiervan op de FEV1 geanalyseerd. Een daling van de FEV1 met > 20% wijst op bronchiale hyperreactiviteit.

Bij thoracale pijnklachten die vastzaten aan de ademhaling deden we ook een D-dimeerbepaling om longembolieën uit te sluiten.

RESULTATEN

Patiëntkenmerken

We analyseerden 61 patiënten, nagenoeg alle patiënten die in de aangegeven periode de longarts op de polikliniek bezochten. Alle patiënten gaven *informed consent* voor het gebruik van hun gegevens, op 1 na. Deze patiënt is niet meegenomen in de analyse. Hun gemiddelde leeftijd was 50 jaar, 59% was vrouw en gemiddeld waren er 3,5 maanden verstreken tussen de actieve infectie en het eerste consult bij de longarts [tabel 1]. De meest genoemde klachten waren dyspneu (79%), vermoeidheid met conditieverlies (70%) en thoracale pijn (54%). Andere genoemde klachten waren duizeligheid, slaapproblemen, concentratieproblemen, heesheid, malaise en hoofdpijn.

Thoraxfoto en spirometrie

De thoraxfoto was bij 60 patiënten (98%) normaal. Bij 1 patiënt (80 jaar) was versterkte tekening in de basale longvelden zichtbaar. Op de vervolgens gemaakte CT-thorax werden bilateraal geringe fibrotische veranderingen subpleuraal dorsobasaal waargenomen, die nieuw waren ten opzichte van een enkele jaren eerder gemaakte CT-scan. De spirometrie en de diffusiecapaciteit waren bij deze patiënt normaal.

De uitslagen van het spirometrisch onderzoek waren alle normaal [tabel 2]. Bij geen enkele deelnemer waren er aanwijzingen voor obstructief of restrictief longlijden. Er waren

2 patiënten (3%) met een diffusie beneden de ondergrens van normaal, maar bij beiden was er een andere verklaring mogelijk dan COVID-19, namelijk emfyseem respectievelijk extrinsieke allergische alveolitis.

Overige tests

Bij 17 patiënten (28%) werd een metacholineprovocatietest verricht omdat zij in de anamnese klachten aangaven van dyspneu bij sterke geuren, rook of koude lucht, wat past bij bronchiale hyperreactiviteit. Bij 6 patiënten (35%; 10% van de totale populatie) was de metacholineprovocatietest afwijkend (daling van de FEV1 met > 20%). Van deze 6 waren er 5 eerder in het leven gediagnosticeerd met astma en wees de positieve provocatietest niet direct op postinfectieuze bronchiale hyperreactiviteit. De diagnose 'postvirale bronchiale hyperreactiviteit na COVID-19-infectie' werd uiteindelijk gesteld bij 2 patiënten (3%), eenmaal op basis van een positieve metacholineprovocatietest en eenmaal op basis van een reversibele flowvolume curve na salbutamol. Deze 2 patiënten gebruikten op het moment van de test nog geen medicatie, maar startten na deze diagnose met een inhalatiecorticosteroïd in combinatie met een langwerkende bèta-agonist (ICS/LABA). Bij 26 patiënten (43%) werd een D-dimeerbepaling gedaan vanwege thoracale pijnklachten die vastzaten aan de ademhaling. Geen van de bepalingen was afwijkend en verder aanvullend onderzoek was niet noodzakelijk.

BESCHOUWING

Patiënten met een thuis doorgemaakte COVID-19-infectie kwamen bij onze polikliniek longgeneeskunde met een scala van veelal langdurige klachten. De meest genoemde klachten waren dyspneu, thoracale pijn en vermoeidheid of conditieverlies. Met aanvullend onderzoek in de vorm van thoraxfoto, spirometrie inclusief diffusiecapaciteit, een metacholineprovocatietest en een D-dimeerbepaling konden we echter nauwelijks afwijkingen aantonen. Bij slechts 2 patiënten (3%) vonden we aanwijzingen voor postvirale bronchiale hyperreactiviteit.

Beperkingen van het onderzoek

Bij bovenstaande observatie zijn belangrijke kanttekeningen te maken. Onze onderzoekspopulatie was niet groot genoeg om te kunnen extrapoleren naar alle patiënten die thuis COVID-19 hebben doorgemaakt. Er is selectiebias doordat alle deelnemers door hun huisarts verwezen waren, en het betrof dus alleen patiënten met aanhoudende klachten en mensen die zich bij de huisarts hadden gemeld. Daarnaast kan de spreiding van het meetmoment ervoor gezorgd hebben dat een klacht die een patiënt had bij een ander reeds hersteld was. Ook weten we niet of iedereen zijn saturatie heeft laten meten ten tijde van de ziekte; we weten dus ook niet zeker of onze deelnemers nooit zuurstofbehoefte hadden en geen opname-indicatie hadden.

Een andere beperking is dat de inclusie met name plaatsvond in de periode tussen de eerste en de tweede golf van de pandemie, voordat andere virusvarianten zich manifesteerden. Onze

Tabel 2

Uitslagen van het longfunctieonderzoek

Longfunctietest	Liters [SD]	% [SD]
FVC	4,11 [1,2]	97,6 [12,3]
FEV1	3,23 [0,9]	96,5 [12,5]
FEV1/FVC, % van voorspeld	-	98,4 [7,4]
DLCO	-	101,0 [15,7]

Cijfers zijn gemiddelden met standaarddeviatie. Ondergrens van normaal is het 5e percentiel [Z-score -1,64].

FVC = forced vital capacity; FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; DLCO = diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide.

resultaten zijn dus niet zomaar te extrapoleren naar de nasleep van die varianten.

Verder kan men zich afvragen of een X-thorax wel het meest geschikte beeldvormende onderzoek was. Een CT-thorax is immers nauwkeuriger en kan afwijkingen tonen die op de X-thorax niet te zien zijn – wat bij 1 van onze deelnemers ook gebeurde. In de jaren 90 is in een onderzoek vastgesteld dat 82% van de patiënten met een diffuse longziekte die een negatieve X-thorax hadden, ook geen afwijkingen had op een CT met hoge resolutie.⁹ De thoraxfoto lijkt dus bij het merendeel van de patiënten wel in staat om patiënt zonder longafwijkingen correct te identificeren en het is niet aanneemelijk dat, als de diffusiecapaciteit normaal is, afwijkingen die op de X-thorax niet zichtbaar zijn ernstig genoeg zijn om de klachten te verklaren.

Ander onderzoek

Het pathofysiologische mechanisme van langdurige klachten na COVID-19 is nog niet geheel duidelijk. In juni 2021 bleek uit een prospectief Noors onderzoek dat hogere antistoftiters op 2 maanden na de initiële infectie geassocieerd waren met een ernstiger beloop van de ziekte, en op 6 maanden na de primaire infectie met vermoeidheid. Hoewel niet statistisch significant leken patiënten met persisterende klachten na thuis doorgemaakte COVID-19 ook hogere antistoftiters te hebben dan patiënten zonder persisterende klachten. Van de patiënten die thuis COVID-19 hadden doorgemaakt, had 30% persisterende klachten, tegenover 63% van de opgenomen patiënten.¹⁰ Een eerdere hypothese gaat ook uit van een verstoring van het autonome zenuwstelsel door het immuunsysteem of het virus.¹¹ Deze verklaring was echter gebaseerd op een kleine patiëntenserie (n = 6) van louter vrouwen, van wie er slechts 1 een bewezen COVID-19-infectie had. Ander onderzoek liet zien dat aanhoudende klachten 8 keer zo vaak voorkomen bij vrouwen als bij mannen en vaker bij vrouwen rond de 50 dan bij vrouwen van 18-30 jaar, en suggereerde dat hieraan mogelijk een veranderend immuunsysteem ten grondslag ligt.¹² Het zou dan kunnen gaan om postvirale klachten zoals we die ook kennen van het Epstein-Barrvirus.

Onze resultaten krijgen steun van een recent Zwitsers prospectief cohortonderzoek waarin de longfunctie bij milde tot matige COVID-19 (klinische tekenen van pneumonie, zuurstofsaturatie > 90%) werd vergeleken met de longfunctie bij ernstige COVID-19 (beeld van pneumonie met saturatie < 90% en ademfrequentie > 30/min) en kritieke COVID-19 (ARDS, sepsis, septische shock of multi-orgaanfalen).¹³ De onderzoekers vonden in de populatie met milde tot matige COVID-19 (die overeenkomt met de patiëntengroep die wij onderzocht hebben) een gemiddeld normale longfunctie. Bij patiënten met ernstige of kritieke COVID-19 werd op de CT-thorax 13 keer zo vaak een afwijking gevonden als bij patiënten met milde of matige COVID-19. Dit lijkt in overeenstemming met onze bevinding dat patiënten die thuis COVID-19 doorgemaakt hebben een normale longfunctie houden.

Implicaties voor de huisartsenpraktijk

We denken dat onze resultaten, ondanks de benoemde beperkingen, relevant zijn voor de huisarts. Op basis van onze gegevens lijkt verwijzing naar de longarts vooralsnog niet zinvol voor patiënten die langdurig klachten houden na thuis COVID-19 te hebben doorgemaakt. Een uitzondering kan worden gemaakt voor patiënten met pre-existente longaandoeningen zoals astma, COPD of longfibrose, die na een SARS-CoV-2-infectie niet terugkeren naar hun oorspronkelijke niveau. Bij twijfel kan de huisarts een thoraxfoto laten maken en een longfunctieonderzoek laten doen, zodat de patiënt gerustgesteld kan worden bij een normale uitslag. Het verdient aanbeveling patiënten met aanhoudende klachten vroegtijdig te adviseren zelf te reactiveren, of ze daarvoor te verwijzen naar een gespecialiseerde COVID-fysiotherapeut, en het effect van na 6 en na 12 weken te controleren. Als bij deze controles geen vooruitgang optreedt, is verwijzing naar de revalidatiearts te overwegen.¹⁴ De Wereldgezondheidsorganisatie onderschrijft dit advies.¹⁵ Sporters op hoog niveau kunnen gebaat zijn bij een verwijzing naar een sportarts die hen helpt terug te keren naar hun oude niveau.¹⁶ Op basis van onze gegevens lijkt verwijzing naar de longarts

vooralsnog niet zinvol voor patiënten die thuis COVID-19 hebben doorgemaakt. Een uitzondering kan worden gemaakt voor patiënten met pre-existente longaandoeningen zoals astma, COPD of longfibrose die na een SARS-CoV-2-infectie niet terugkeren naar hun oorspronkelijke niveau. Bij twijfel zou de huisarts een thoraxfoto en een longfunctieonderzoek kunnen laten doen, zodat de patiënt gerustgesteld kan worden bij een normale uitslag.

CONCLUSIE

Bij patiënten die thuis COVID-19 hebben doorgemaakt en die klachten blijven houden, zijn op de longpoli vrijwel nooit afwijkingen te zien op de X-thorax en bij het longfunctieonderzoek. Patiënten met aanhoudende klachten zoals dyspneu, thoracale pijn en vermoeidheid na milde tot matige COVID-19 kunnen het best worden verwezen naar de fysiotherapeut. ■

LITERATUUR

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
2. Buenen AG, Wever PC, Borst DP, Sliker KA. COVID-19 op de Spoedeinde Hulp in Bernhoven. *Ned Tijdschr Geneesk* 2020;164:D5001.
3. Van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1750.

De volledige literatuurlijst staat bij dit artikel op www.henw.org.

De Graaf JM, Erkan F, Van der Lee I, Peters ER, Sondermeijer BM. Aanhoudende klachten van COVID-19 na de eerste golf. *Huisarts Wet* 2021;64(10):21-4. DOI:10.1007/s12445-021-1268-y. Spaarne Gasthuis, Haarlem/Hoofddorp: J.M.A. de Graaf, aios longgeneeskunde, jdegraaf@spaarnegasthuis.nl; F. Erkan, aios longgeneeskunde; E.R. Peters, huisarts; dr. I. van der Lee, longarts; dr. B.M. Sondermeijer, longarts. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.