

LongCOVID: langere termijn gezondheidsimpact van COVID-19 infectie

Protocol ID	LongCOVID
Titel (kort)	LongCOVID
Versie	1.0
Datum	15-02-2021
Coordinating investigator/project leader	5.1.2e
Hoofdonderzoeker/ uitvoerder	5.1.2e
Verrichter/opdrachtgever	
Subsidising party	
Independent expert (s)	nvt
Laboratory sites	RIVM

Name	Signature	Date
Head of Department:		
Coordinating Investigator/Project leader/Principal Investigator:		

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave.....	2
Samenvatting.....	2
Afkortingen.....	3
1. Introductie en rationaal.....	4
2. Doelstellingen.....	5
3. Studiedesign.....	5
Sample size/power-berekeningen	6
4. Studiepopulatie.....	6
Studiepopulatie.....	6
Inclusiecriteria.....	7
Cases (groep 1 en groep 2).....	7
5. Methoden.....	7
Vragenlijsten.....	7
Uitkomstmaten.....	8
Non-response en weigering.....	9
Minderjarigen en wilsonbekwamen.....	9
6. Data analyse.....	9
Primaire studie paramaters.....	9
Secundaire studie paramaters.....	9
7. Ethische overwegingen.....	9
Werving en toestemming.....	9
Profijt voor de individuele deelnemer.....	10
Risico's van deelname en verzekeringen.....	10
8. Administratie.....	10
Beheer en opslag van gegevens.....	10
Openbaarmaking en publicatiebeleid.....	10
9. Referenties.....	10
10. Tijdsplanning.....	11

Samenvatting

Rationaal: Studies onder Nederlanders die genezen zijn van COVID-19 laten zien dat de acute infectie over kan gaan in langere termijn gezondheidseffecten. Dit geldt niet alleen voor de groep met ernstige ziekteverschijnselen, maar ook voor COVID- patiënten zonder duidelijke risicofactoren en met milde symptomen. Informatie ontbreekt over het vóórkomen en de aard van langdurige gezondheidsimpact, zorggebruik en verlies van kwaliteit van leven bij COVID-19 patiënten in het eerste jaar na infectie. Een grootschalige studie naar de langere termijn effecten van COVID-19, inclusief mensen met milde klachten, waar de gezondheidsimpact wordt vergeleken met controle groepen die waarschijnlijk geen COVID-19 hebben gehad, kan voorzien in deze informatiebehoefte.

Doelstelling: Het algemene doel van het LongCOVID-onderzoek is het onderzoeken van het vóórkomen en de aard van langdurige gezondheidsimpact, zorggebruik en verlies van kwaliteit van leven bij COVID-19 patiënten in het eerste jaar na infectie en bij controles. Hierbij ligt de focus op cognitief functioneren, pijn, benauwdheid en vermoeidheid en kwaliteit van leven, en wordt de impact als langdurig beschouwd indien deze tenminste 3 maanden aanhoudt.

Studiedesign: Prospectieve cohort studie met controles.

Studiepopulatie: Algemene bevolking van 16 jaar of ouder.

Studie parameters: de primaire studie parameters zijn persistente gezondheidsklachten wat betreft cognitief functioneren, pijn, benauwdheid, vermoeidheid die tenminste 6 maanden voortduren, en begonnen in de eerste 6 maanden na infectie, en verlies kwaliteit van leven in die periode.

Belasting, risico's en voordelen van deelname: Deelname aan het onderzoek is vrijwillig. Deelnemers wordt gevraagd negenmaal een vragenlijst in te vullen over een periode van 1 jaar. Het invullen van de vragenlijsten zal ongeveer 15 minuten (uitgebreide vragenlijst, n=5) of 2 minuten (korte vragenlijst, n=4) per vragenlijst zijn. Er zijn geen risico's verbonden aan dit onderzoek, aangezien alleen vragenlijsten ingevuld dienen te worden. Er zijn geen specifieke voordelen van deelname aan dit onderzoek.

Introductie en rationaal

Studies onder Nederlanders die genezen zijn van SARS-CoV2 (COVID-patiënten) laten zien dat de acute infectie over kan gaan in langere termijn gezondheidseffecten [1,2]. Dit geldt niet alleen voor de groep met ernstige ziekteverschijnselen, maar ook voor COVID-patiënten zonder duidelijke risicofactoren en met milde symptomen [1]. Naast gezondheidsklachten als vermoeidheid, benauwdheid en pijn die lang na de genezing van de acute infectie kunnen blijven voortduren, kan er sprake zijn van langdurige gevolgen voor concentratie, cognitie en kwaliteit van leven. Het is nog onbekend hoe groot het aandeel is van patiënten die na genezing van de acute infectie met COVID-19 te maken krijgen met langere termijn gezondheidseffecten, hoe lang deze klachten aanhouden, en wat de waarschijnlijkheid is dat deze klachten daadwerkelijk door COVID-19 worden veroorzaakt. Ook ontbreekt inzicht in de rol van onderliggende risicofactoren en leeftijd, en in de impact die COVID-19 en daaruit voorkomende gezondheidseffecten hebben op de kwaliteit van leven bij patiënten die de infectie hebben doorgemaakt.

In Nederland is er nog geen grootschalige studie naar de langere termijn gezondheidsimpact van COVID-19, waar de gezondheidsimpact wordt vergeleken met controle groepen die waarschijnlijk geen COVID-19 hebben gehad.

Om genoemde kennislacunes te kunnen adresseren stellen we een prospectieve studie voor die zich richt op het meten van de kwaliteit van leven, cognitief functioneren, pijn, benauwdheid en vermoeidheidsklachten in het jaar na infectie met COVID-19 en bij controles. Het includeren van een goede controlegroep is hierbij van groot belang. De betreffende uitkomstmaten komen ook in grote mate voor in de algemene bevolking. Daarnaast is de verwachting is dat de drastische COVID maatregelen het leven van patiënten anders verloopt dan voorheen. Hierdoor zullen de uitkomstmaten mogelijk ook in de controlegroepen een stijgende lijn laten zien, en schrijven patiënten klachten zoals vermoeidheid wellicht onterecht toe aan COVID-19.

De uitkomsten van dit onderzoek zijn zeer van belang voor het verkrijgen van meer inzicht in de prognose na COVID, om de juiste nazorg te kunnen bieden aan COVID-19 patiënten, en om patiënten met een hoger risico op het ontwikkelen van langere termijn effecten in een vroeg stadium te kunnen identificeren en begeleiden. Op de langere termijn zijn deze gegevens noodzakelijk om de totale ziektelast van COVID-19 te kunnen kwantificeren.

Aanleiding

Tijdens de eerste maanden van de pandemie richtte epidemiologisch onderzoek zich primair op de verspreiding van COVID-19 en op behandeling van de acute infectie. Nu veel patiënten de infectie hebben doorgemaakt zijn er steeds meer signalen over lange termijn effecten. Het is belangrijk om een goed overzicht te hebben van de aard van deze klachten en van het beloop daarvan. Hoe lang duurt het, in welke mate heeft de populatie die COVID niet doorgemaakt heeft hier mee te maken, en wat is de impact op kwaliteit van leven? In januari is de vaccinatie voor COVID-19 in Nederland gestart. Voor het prospectief onderzoek naar patiënten met COVID-19 is dit mogelijk een belangrijke vertekende factor. Het is daarom zaak om inclusie van patiënten te starten in de fase waarin nog maar een klein deel van de bevolking gevaccineerd is.

Doelstellingen

Onderzoeken van het vóórkomen en de aard van langdurige gezondheidsimpact, zorggebruik en verlies van kwaliteit van leven bij COVID-19 patiënten in het eerste jaar na infectie en bij controles. Hierbij ligt de focus op cognitief functioneren, pijn, benauwdheid en vermoeidheid en kwaliteit van leven, en wordt de impact als langdurig beschouwd indien deze tenminste 6 maanden aanhoudt.*

Onderzoeksvragen:

- Bij welk percentage van COVID-patiënten is er sprake is van zelfgerapporteerde langdurige gezondheidsimpact op gebied van cognitief functioneren, pijn, benauwdheid en vermoeidheid en is dit percentage significant hoger dan onder niet-geïnfecteerden?
- Wat is de ernst en duur van zelfgerapporteerde langdurige gezondheidsimpact bij COVID-patiënten, en verschilt dit van niet-geïnfecteerden?
- Wat is de zorgbehoefte en het zorggebruik van COVID-patiënten in het eerste jaar na infectie, en hoe verhoudt dat zich tot niet-geïnfecteerden?
- Wat is het verlies aan kwaliteit van leven van COVID-patiënten over het eerste jaar na infectie, en hoe verhoudt dat zich tot niet-geïnfecteerden?
- Wat zijn risicofactoren voor het ontwikkelen van langdurige gezondheidsimpact in het eerste jaar na infectie met COVID-19?

** Afbakening langdurige gezondheidsimpact: Bij 'langdurige gezondheidsimpact' wordt primair uitgegaan van klachten die tenminste 6 maanden aanhouden en ontstaan binnen 6 maanden na de start van de infectie. In dit onderzoek zijn dat klachten die op 3 tijdstippen achter elkaar gemeten worden (tussen elk tijdstip 3 maanden). Omdat over de gevolgen van COVID-19 nog weinig bekend is zullen ook andere termijnen qua duur en ontstaan van de klachten worden bekeken, zoals een duur van 3 maanden. Voor deze termijn geldt dat dit gaat om klachten die op 2 tijdstippen achter elkaar gemeten worden.*

Studiedesign

Dit is een prospectieve cohortstudie met controlegroep naar de langere termijn gezondheidsimpact van COVID-19 in de algemene bevolking. Patiënten met een bevestigde COVID-19 infectie (cases) en controles met een negatieve test, of controles in de algemene bevolking worden een jaar gevolgd. Het startpunt van het onderzoek (T0) wordt bij bevestigde COVID-patiënten gemarkeerd door de COVID test datum. Bij de controlegroepen is T0 het moment van invullen van de eerste vragenlijst.

Alle deelnemers ontvangen in dat jaar in totaal 9 keer een vragenlijst: langere vragenlijst bij start, 3, 6, 9 en 12 maanden en een korte vragenlijst op 2, 4, 6 en 8 weken.

Studiepopulatie

Studiepopulatie

De studiepopulatie bestaat uit:

1. COVID-patiënten met een positieve test met symptomen (groep 1-case),
2. COVID-patiënten met een positieve test zonder symptomen (groep 2-case),
3. personen met een negatieve COVID-19 test (groep 3-controle),
4. personen uit algemene bevolking zonder COVID-19-gerelateerde symptomen (groep 4-controle).

Als iemand uit 1 van beide controlegroepen alsnog positief test, wordt in de analyses alleen de informatie die is verzameld vóór het moment van positief testen in de controlegroep meegenomen. Vanaf het moment van positief testen wordt de controle een case en zal verder meegenomen worden in 1 van beide case-groepen. Vaccinatie is nu nog niet als groep meegenomen. Er zal een post-hoc analyse gebeuren voor de impact van vaccinatie.

Inclusiecriteria

Cases (groep 1 en groep 2)

- Positieve COVID test voor acute infectie (geen serologie)
- Ingevulde T0 vragenlijst zo snel mogelijk, maar maximaal 7 dagen na positieve test
- 16 jaar of ouder

Controles (groep 3 en groep 4)

- 16 jaar of ouder

Methoden

Werving deelnemers en procedure inclusie

Deelnemers worden op drie manieren geworven:

1. Onder mensen die zich laten testen voor COVID-19 in een GGD teststraat (cases en controles): Op dit moment heeft het RIVM een lopende studie naar risicofactoren voor COVID-19 infectie (de CONTEST studie) in alle teststraten van Nederland. Wanneer deelnemers aan CONTEST hebben aangegeven ook benaderd te mogen worden voor ander wetenschappelijk onderzoek ontvangen zij een uitnodiging voor LongCOVID. Omdat we via deze route in de acute fase van de infectie mensen kunnen includeren willen we deze mogelijkheid gebruiken.
2. Via Infectieradar (cases en controles): Infectieradar is het platform waarmee het RIVM in kaart brengt of mensen in Nederland klachten hebben die kunnen wijzen op een infectie met het coronavirus. Deelnemers aan infectieradar kunnen zichzelf aanmelden voor het LongCOVID onderzoek met een positieve (case) of negatieve

(controle) COVID-19 test.

3. Via een steekproef van volwassenen uit de Basisregistratie Personen (BRP) (controles). Uitnodiging vindt plaats per brief, met in de brief een link naar een online vragenlijst. Deelname is geheel vrijwillig, en alleen als mensen mee willen doen ontvangen ze een uitnodiging voor de volgende vragenlijst.

Vragenlijsten

Het onderzoek bestaat voor deelnemers (cases en controles) uit vijfmaal een vragenlijst (start (T0), 3, 6, 9, 12 maanden) over demografie, lifestyle, symptomen van COVID-19, algemene medische klachten, cognitief functioneren, pijn, benauwdheid, vermoeidheid, zorggebruik en kwaliteit van leven. Daarnaast, om de acute symptomen te monitoren worden in week 2, 4, 6 en 8 een zeer korte update gevraagd wat betreft symptomen en kwaliteit van leven. Bij cases wordt deze lijst kort na de infectie met COVID-19 ingevuld.

Inhoud vragenlijsten

Demografie: leeftijd (geboortedatum?), geslacht, postcode/woonplaats?, SES/inkomen, opleidingsniveau, beroep, werkdruk, thuiswerken

Lifestyle: roken, dieet(?), gewicht/lengte, onderliggende aandoeningen, sport, sociale contacten, alcohol

Zorgconsumptie en medicijngebruik: als gevolg van COVID-19, medicijn-/zorggebruik als gevolg van onderliggende aandoeningen

Klachten: symptomen en klachten die mogelijk passen bij COVID-19

Vaccinatie: vaccinatie tegen SARS-CoV-2, griep, pneumococcon, en de datum van vaccinatie

EQ-5D: is een gestandaardiseerd instrument waarmee op 5 gezondheidsniveaus (mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie) een score wordt gegeven voor het afleiden van een gewogen gezondheidsindex. Verder moet de patiënt aangeven hoe hij zijn gezondheidstoestand op een schaal van 0 tot 100 ervaart.

SF-36 (Short Form Health Survey vragenlijst): voor het meten van ervaren gezondheid of gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Het instrument bevat schalen voor fysiek functioneren, sociaal functioneren, rolbeperkingen door fysieke of emotionele problemen, mentale gezondheid, energie, pijn en algemene gezondheidsbeleving. Een hoge score komt overeen met een betere gezondheidstoestand. Subschalen fysiek functioneren, sociaal functioneren, pijn.

CFQ (Cognitive Failure Questionnaire): is een vragenlijst voor het meten van subjectief cognitief functioneren, waarmee de frequentie van alledaagse cognitieve vergissingen wordt nagegaan. De items hebben globaal gezien betrekking op geheugen en aandacht. De uitkomst van de CFQ wordt ook beschouwd als maat voor cognitieve competentie of belastbaarheid. Daarmee kon deze ook worden beschouwd als kwetsbaarheidsfactor voor wat betreft het ontwikkelen van psychische klachten in stressvolle situaties met een hoog informatieaanbod.

CIS (Checklist Individuele Spankracht):

SE28 (Moeheid Self Efficacy)

PCS (pain catastrophizing scale)
 IPQ-K (Illness Perception Questionnaire kort)
 HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)
 mMRC (Medical Research Council's Dyspnoea scale)

Uitkomstmaten

Langdurige gezondheidsimpact begonnen in de eerste 6 maanden na infectie met COVID-19 die tenminste 6 maanden aanhoudt:

- Gezondheidsklachten m.b.t. vermoeidheid (CIS), pijn (SF-36), benauwdheid (MRC), en cognitief functioneren (CFQ) die zijn begonnen in de eerste 6 maanden na infectie met COVID-19 en die tenminste 6 maanden aanhouden.
- Verlies van kwaliteit van leven (EQ-5D en SF-36) in het eerste jaar na infectie met COVID-19

Non-response en weigering

Deelname aan het onderzoek is vrijwillig. Het is daarom te verwachten dat niet iedereen zal willen deelnemen. Als een deelnemer later besluit niet meer deel te willen nemen, kan hij/zij dat ten alle tijden doen zonder opgave van reden.

Om inzicht te kunnen krijgen in mogelijk specifieke uitval van leeftijdsgroepen, geslacht of regio, kunnen cases op deze parameters vergeleken worden met de officiële meldingen van COVID-19. Controles kunnen op dezelfde wijze vergeleken worden met de algemene bevolking.

Minderjarigen en wilsonbekwamen

Alleen personen van 16 jaar of ouder en wilsbekwaam kunnen aan dit onderzoek deelnemen.

Ethische overwegingen

Werving en toestemming

Deelname aan het onderzoek is vrijwillig. Patiënten en controles worden enkel geïnccludeerd in de studie als zij het toestemmingsformulier hebben ingevuld. Een deelnemer kan op elk moment besluiten zijn deelname stop te zetten, zonder opgave van reden. De gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden wel gebruikt voor het onderzoek.

Profijt voor de individuele deelnemer

Voor de deelnemers is er geen profijt van deelname.

Risico's van deelname en verzekeringen

Het afsluiten van de wettelijke aansprakelijkheidsverzekering als vermeld in artikel 7, subsectie 1 en 9 van de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) is niet van toepassing op het RIVM, aangezien het RIVM een overheidsinstituut is vallend

onder de uitzondering zoals beschreven in artikel 7, subsectie 10. Het risico van deelname wordt als nihil ingeschat, aangezien deze alleen bestaat uit het invullen van vragenlijsten. Dit onderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met de Verklaring van Helsinki (2013).

Administratie

Beheer en opslag van gegevens

De vragenlijsten worden online ingevuld en kunnen vervolgens uit het betreffende programma (naam) worden uitgelezen. Alle data worden vastgelegd op een gedeelte harde schijf van het RIVM die alleen toegankelijk is voor de RIVM-onderzoekers van het projectteam.

Alle data van de deelnemers worden vertrouwelijk en met de grootste zorg behandeld. Persoonlijke gegevens van deelnemers of (mogelijk) herleidbare gegevens worden niet verstrekt aan andere instanties. De toestemmingsverklaringen worden apart bewaard en zullen minimaal 15 jaar na het einde van het onderzoek worden bewaard. Bewaartermijn vragenlijsten. Als een deelnemer zijn toestemming intrekt, wordt degene niet meer benaderd en de tot dan toe verzamelde gegevens uit de vragenlijst(en).....

Een gedetailleerde beschrijving van de privacy and informatiebeveiliging van de onderzoeksinformatie is te vinden in de Privacy Impact Assessment.

Openbaarmaking en publicatiebeleid

Er zal een terugrapportage met bevindingen naar de deelnemers van het onderzoek plaatsvinden. Dit zal via het RIVM verlopen. Er wordt gestreefd naar één of meerdere publicaties in internationale tijdschriften.

Referenties

- [1] Goërtz, YMJ et al. Persistent symptoms 3 months after a SARA-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? 2020 ERJ (6) 4,
- [2] Van den Borts et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. 2020 CID

Laatste wijziging: 15 februari 2021

versie 1.0

Tijdsplanning

	2020	2021												2022											
	Dec	Jan	Feb	Mrt	Apr	Mei	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dec	Jan	Feb	Mrt	Apr	Mei	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	
Opstarten																									
Runnen																									
Analyse																									
Rapportage																									
Uitloop																									