

## Projectvoorstel Covid-19 herinfecties & long covid

### Samenvatting

- Periode: 1 september -31 december 2021
- Onderzoekers:
  - 5.1.2e 5.1.2e (Amsterdam UMC)
  - 5.1.2e (GGD Amsterdam)
  - 5.1.2e (Sanquin)
- Vraagstellingen:
  - Incidentie en risicofactoren (variant) SARS-CoV-2 herinfecties
  - Duur, risicofactoren en impact langdurige klachten na Covid-19 (long covid)
- Methoden:
  - Extensie follow-up (duur en dataverzameling) lopend prospectief cohort van patiënten met milde tot zeer ernstige COVID-19 ('RECoVERED')
  - Extra dataverzameling en linken CBS-test-vaccinatie data aan Sanquin cohorten:
    - Convalescent plasma donoren
    - Serosurvey cohort
- Budget: €100,000
  - Personele inzet: arts-onderzoeker, verpleegkundigen, datamanagement
  - Materiaal: questionnaires, collectie en opslag van biologische materialen, koppeling data

### Achtergrond

De immuniteit tegen SARS-CoV-2 in de Nederlandse bevolking neemt gestaag toe als gevolg van vaccinatie of infectie, waardoor toenemende versoepelingen van maatregelen in de komende maanden en een geleidelijke terugkeer naar het 'normale' leven wellicht in het verschiet liggen. Tegelijkertijd blijven een aantal onzekerheden en kennislacunes bestaan die risico-inschattingen en beleidsvoering op korte en (middel-)lange termijn mogelijk beïnvloeden. Twee belangrijke lacunes zijn (1) het risico op herinfecties na een doorgemaakte infectie (+/- vaccinatie), mede in het licht van recent opgekomen (alpha, delta) en nieuwe virus varianten; en (2) de aard, duur, risicofactoren en met name ook de impact op het dagelijks functioneren van langdurige klachten na infectie (long covid). De doelstelling van beoogd project is om hierin, gebruikmakende van bestaande cohorten in combinatie met beschikbare CBS-, test- en vaccinatie data, op korte termijn belangrijke aanvullende inzichten te verschaffen.

### Cohorten

- **RECoVERED** is een lopende prospectieve cohortstudie, gestart in mei 2020 en tot en met juli jl. gefinancierd door ZonMw, waarin personen met een bewezen milde (thuis) tot ernstige (ziekenhuis) covid-19 elke 1-3 maanden en intensiever kort na oorspronkelijke infectie en rondom vaccinaties of herinfecties, nauwkeurig gevolgd worden. Sinds mei vorig jaar zijn 348 personen geïnccludeerd met inmiddels een mediane follow-up van 11 maanden (range 2-18 maanden). Een groot deel van hen is dit voorjaar gevaccineerd. Belangrijkste doelstellingen van de studie zijn om inzicht te verschaffen in de opbouw en duur van beschermende immuniteit na infectie (en vaccinatie) en het risico op herinfecties, alsmede inzichten in de aard en duur van

klachten en symptomen na infectie en factoren die de ontwikkeling van long covid klachten beïnvloeden. Met betrekking tot het laatste laten eerste analyses van de nog relatief beperkte groep met een follow-up duur van minstens 12 maanden zien dat zelfs na een milde infectie bijna 1 op 5 patiënten na een jaar nog minimaal 1 klacht heeft; na een matige tot ernstige infectie bedraagt is dit meer dan de helft van patiënten. Meest voorkomende langdurige klachten zijn (ernstige) vermoeidheid en, na ernstigere infecties, kortademigheid die ook gepaard gaat met objectiveerbare afwijkingen van de longfunctie.

- De Sanquin cohorten betreffen de **Covid-19 Convalescent plasma (CCP) donoren** en de **Serosurvey donoren**. De CCP donoren zijn omstreeks 14,000 volwassenen die zich tussen maart 2020 en maart 2021 hebben aangemeld bij het convalescent plasma programma van Sanquin. De werving van donoren gebeurde in samenwerking met VWS en GGD, waarbij SARS-CoV-2 PCR-positieve personen en personen met een verdenking op Covid-19 uitgenodigd werden om zich, minstens 14 dagen na herstel, als donor te registreren. Antilichaam spiegels zijn tijdens elke plasma donatie bepaald; donaties vonden ongeveer elke 2 weken plaats totdat antilichaamspiegels daalden tot een ondetecteerbaar niveau. Informatie over symptomatologie tijdens de infectie (begindatum, aard, ernst, duur, risicofactoren) is beschikbaar van alle deelnemers. Naast de CCP donoren werden in april, mei en november 2020 elk ongeveer 8000 plasmadonoren gescreend voor SARS-CoV-2 antilichamen: het serosurvey donor cohort. De seroprevalentie bedroeg achtereenvolgens 2.7, 5.9 en 24.3%. Van ongeveer de helft van de donoren is informatie beschikbaar omtrent symptomatologie en risicofactoren middels een online questionnaire, terwijl 99% toestemming gaf om hen te contacteren voor eventuele toekomstige vervolgstudies. Naast het aanvullende CCP cohort van personen met een bewezen infectie, biedt dit serosurvey cohort ook mogelijkheden voor vergelijkende analyses met seronegatieve personen, zowel relevant voor vraagstellingen omtrent (her)infectierisico's als long covid (bv voor wat betreft klachten die los van infectie gerelateerd zijn aan de impact van de COVID-19 pandemie op de samenleving).

#### *Projectvoorstel*

Doelstellingen van beoogd project zijn om aanvullende inzichten te verschaffen over:

- 1) de aard, duur, risicofactoren en impact op dagelijks functioneren en kwaliteit van leven van long covid klachten
- 2) de incidentie van- en risicofactoren voor herinfecties

#### *Ad 1)*

Een extensie van de RECoVERED cohortstudie tot het einde van het jaar faciliteert een minimale follow-up duur van 12 maanden na infectie voor het gehele cohort en een maximale uitbreiding naar tenminste 18 maanden follow-up voor een groot deel van het cohort. Hierdoor kunnen zowel risicofactoren als de karakteristieken en prognose van long covid klachten nauwkeuriger en over een langere tijd worden vastgesteld, inclusief de impact op het dagelijks functioneren (werk- of studieverzuim, zorgbehoefte) en kwaliteit van leven. Naast gedetailleerde data uit een reeks aan gevalideerde questionnaires die op elk studiebezoek wordt afgenomen, onder meer op het gebied van vermoeidheid,

arbeidsparticipatie en kwaliteit van leven, worden ook na 12 en 18 maanden longfunctiemetingen verricht.

In aanvulling op de gedetailleerde prospectieve dataverzameling in RECoVERED wordt een nieuwe survey uitgerold in de Sanquin cohorten met relevante vragen omtrent (post-covid) symptomen, i.h.b. vermoeidheidsklachten, arbeids- en studieparticipatie, zorgvraag, kwaliteit van leven, en risicofactoren, waarbij meetinstrumenten worden afgestemd met het RECOVERED cohort. Deze survey biedt, ondanks enige methodologische beperkingen (bijv. recall bias), complementaire inzichten in de omvang en impact van long covid problematiek. De seronegatieve populatie binnen het serosurvey cohort vormt hierbij een waardevolle controlegroep omdat deze inzicht geeft in de invloed van de pandemie op het leven van mensen zonder COVID-19.

Ad 2)

Het linken van CBS-, test- en vaccinatie gegevens aan de Sanquin CCP en serosurvey cohorten biedt mogelijkheden om de incidentie van herinfecties in de periode na een doorgemaakte infectie (pre- en postvaccinatie) te onderzoeken en risicofactoren hiervoor te identificeren, waaronder de tijd sinds infectie en/of vaccinatie, type vaccinatie, laatst gemeten antilichaam spiegels (CCP donoren), epidemiologische factoren (bijv. infectiedruk, circulerende varianten) en demografische factoren. Bij RECoVERED deelnemers worden in geval van hernieuwde symptomen extra biologische materialen afgenomen rondom dit moment ten behoeve van immunologische bepalingen en diagnostiek naar SARS-CoV-2 en andere luchtwegvirusinfecties (die in het licht van beoogde versoepelingen tijdens het komende winterseizoen wellicht in toenemende mate zullen circuleren). Antilichaam spiegels, inclusief neutralisatie van varianten, worden in RECoVERED gevolgd gedurende de gehele follow-up duur.

#### *Projectduur en resultaat rapportage*

De projectduur bedraagt 4 maanden (1/9 – 31/12/2021). De eindrapportage van projectresultaten wordt uiterlijk in de maand januari 2022 geleverd aan VWS en andere relevante gremia (bijv SZW, RIVM, GGDen, GHORs); relevante tussentijdse resultaten worden uiteraard onmiddellijk gedeeld.

#### *Budgetverantwoording*

Projectkosten bedragen €100,000 en voorzien in benodigde personele inzet en materiaalkosten voor omstreeks 400 follow-up bezoeken RECoVERED (inclusief data- en monsteropslag), datamanagement (Sanquin & RECoVERED), aanvullende questionnaires (Sanquin) en analyse van data. Beoogde personele inzet bedraagt voor de duur van het project 2.0 fte research-verpleegkundige (€44k), 0.5 fte arts-onderzoeker (€15k) en 0.4 fte datamanager (12k). Materiële kosten zijn inclusief (software voor) questionnaires (€8k) en verzameling en opslag van data en monsters (€21k).