BMJ Public Health

Variant bindweefsel als risicofactor voor langdurige COVID: een case-control studie van gegevens uit een retrospectieve online enquête onder volwassenen in de VS en het VK

Regina A Torok,[1,2] Jeffrey Lubell,[3] Rena M Rudy,[4] Jessica Eccles,[1,5] Lisa Quadt[1,5]

Ai vertaling- niet verantwoordelijk voor fouten

Te citeren als: Torok RA, Lubell J, Rudy RM, *et al*. Variant bindweefsel als risicofactor voor langdurige COVID: een case-control studie van gegevens uit een retrospectief online onderzoek onder volwassenen in de VS en het VK. *BMJ Public Health* 2025;**3**:e002949. doi:10.1136/bmjph-2025-002949

► Aanvullend materiaal wordt alleen online gepubliceerd. Ga naar het online tijdschrift (https://doi.org/10.1136/ bmjph-2025-002949) om dit te bekijken.

Ontvangen op 1 april 2025
Geaccepteerd op 4 augustus 2025

Check for updates

© Auteur(s) (of hun werkgever(s)) 2025. Hergebruik toegestaan onder CC BY-NC. Gepubliceerd door BMJ Group.

[1] Klinische Neurowetenschappen, Brighton and Sussex Medical School, Brighton, Verenigd Koninkrijk
[2] Instituut voor Psychiatrie, Psychologie & Neurowetenschappen, King's College London, Londen, Verenigd Koninkrijk
[3] Onafhankelijk onderzoeker, Norwich, Vermont, VS [4] Onafhankelijk onderzoeker, Seattle, Washington, VS [5] Sussex Partnership NHS Foundation Trust, Worthing, Verenigd Koninkrijk

Correspondentie aan
Dr. Lisa Quadt;
l.quadt@bsms.ac.uk

SAMENVATTING

Inleiding Deze studie onderzocht in hoeverre twee maatregelen van gewrichtshypermobiliteit, een marker van afwijkend bindweefsel, de ontwikkeling van langdurige COVID na een COVID-19-infectie, en of de ernst van de initiële COVID-19-symptomen van invloed is op deze relatie.

Methoden We hebben 1816 deelnemers (352 (19,4%) die langdurige COVID meldden, 1464 (80,6%) die geen langdurige COVID meldden) uit de VS en het VK gerekruteerd voor een retrospectieve online enquête. Het primaire resultaat was zelfgerapporteerde langdurige COVID, gedefinieerd als het ervaren van symptomen die verband houden met een COVID-19-infectie ten minste 3 maanden na infectie. Secundaire uitkomsten waren onder meer de ernst van de symptomen tijdens elke COVID-19-infectie, gegeneraliseerde hypermobiliteit van de gewrichten (GJH) en het nieuwe concept van 'extreme hypermobiliteit'.

Resultaten In afzonderlijke binomiale logistische regressies, gecontroleerd voor geslacht bij geboorte, leeftijd, aantal infecties en aantal vaccinatiedoses, waren zowel GJH (OR 1,29, 95% BI 1,00 tot 1,65) als extreme hypermobiliteit (OR 2,12, 95% BI 1,43 tot 3,16) bleken voorspellend te zijn voor langdurige COVID-19. Dit gebeurt waarschijnlijk via twee routes. Ten eerste verhogen zowel GJH als extreme hypermobiliteit het risico dat personen zonder of met matige initiële symptomen van een COVID-19-infectie langdurige COVID-19 krijgen. Ten tweede zijn zowel GJH als extreme hypermobiliteit significante voorspellers voor het ontwikkelen van ernstige initiële symptomen van een COVID-19-infectie, wat onafhankelijk geassocieerd is met een verhoogd risico op langdurige COVID. Een mediatieanalyse bevestigde dat extreme hypermobiliteit de kans op het ontwikkelen van langdurige COVID, deels door de kans te vergroten dat personen ernstige initiële symptomen van een COVID-infectie krijgen.

Conclusies Zowel GJH als extreme hypermobiliteit zijn significante risicofactoren voor langdurige COVID. Mensen met extreme hypermobiliteit, zoals nieuw gedefinieerd in deze studie, lopen een bijzonder hoog risico op het ontwikkelen van langdurige COVID na een eerste COVID-19-infectie. Er is verder onderzoek nodig om deze bevindingen te repliceren met andere datasets, de pathofysiologie te verduidelijken die verklaart waarom mensen met hypermobiliteit een groter risico lopen op langdurige COVID, en de klinische betekenis van 'extreme hypermobiliteit' te beoordelen.

WAT IS ER AL BEKEND OVER DIT ONDERWERP

⇒ Langdurige COVID is een belangrijke uitdaging voor de volksgezondheid.

⇒ Twee eerdere studies hebben een verband aangetoond tussen gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit (GJH) en het niet herstel van COVID-19/langdurige COVID.

⇒ Er zijn nog geen studies gedaan om te kijken of en in hoeverre mensen die extra hypermobiel zijn een verhoogd risico lopen op langdurige COVID.

WAT DEZE STUDIE TOEVOEGT

⇒ Deze studie ondersteunt eerdere bevindingen die suggereren dat de aanwezigheid van GJH een risicofactor is voor het niet volledig herstellen van COVID-19.

⇒ Hoewel de 95%-betrouwbaarheidsintervallen elkaar overlappen, heeft extreme hypermobiliteit (zoals nieuw gedefinieerd in deze studie) een hogere OR dan GJH bij het voorspellen van langdurige COVID.

⇒ Verkennende analyses suggereren dat hypermobiliteit de kans op het krijgen van langdurige COVID kan beïnvloeden via twee manieren: door de incidentie van ernstige initiële infecties te verhogen en door de kans te vergroten dat mensen zonder of met milde initiële symptomen langdurige COVID ontwikkelen.

HOE DEZE STUDIE VAN INVLOED KAN ZIJN OP ONDERZOEK, PRAKTIJK OF BELEID

⇒ Toekomstig onderzoek moet de aard karakteriseren van hoe varianten in bindweefsel kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van langdurige COVID en andere infectiegerelateerde chronische aandoeningen.

⇒ Klinische studies moeten behandelingen ontwikkelen en beoordelen die geschikt zijn voor mensen met langdurige COVID die tegelijkertijd bindweefselaandoeningen hebben.

⇒ Toekomstig onderzoek moet de klinische betekenis van 'extreme hypermobiliteit' onderzoeken en een gevalideerde maatstaf ontwikkelen.

INLEIDING

Achtergrond

Long COVID (ook bekend als 'post-acute sequelae of COVID-19' (PASC), 'post-acute COVID-19 syndrome' en 'post-COVID conditions') is een aandoening die wordt gekenmerkt door langdurige

aanhoudende of nieuw opkomende

BMJ Public Health: voor het eerst gepubliceerd als 10.1136/bmjph-2025-002949 op 17 september 2025. Gedownload van https://bmjpublichealth.bmj.com op 20 november 2025 door gast. Beschermd door auteursrecht, ook voor gebruik in verband met tekst- en datamining, AI-training en soortgelijke technologieën.

symptomen na een COVID-19-infectie (zie informatie van de WHO[1] en National Academies for Science[2] voor meer achtergrondinformatie over de definitie van deze aandoening). Deze infectiegerelateerde chronische aandoening is uitgegroeid tot een belangrijke uitdaging voor de volksgezondheid. De meest voorkomende van de honderden gedocumenteerde symptomen zijn vermoeidheid, verergering van symptomen/malaise na inspanning, brain fog/cognitieve stoornissen en kortademigheid.[3] De symptomen kunnen nieuw zijn na het eerste herstel van een acute COVID-19-episode of zonder onderbreking voortduren vanaf het begin van de ziekte, en ze kunnen in de loop van de tijd fluctueren of een patroon van terugval/herstel vertonen.[4] De ernst varieert; sommige symptomen zijn mild, maar de dagelijkse activiteiten van ongeveer een kwart van de mensen met langdurige COVID worden aanzienlijk beperkt door hun symptomen,[5] en veel mensen met langdurige COVID zijn volledig bedlegerig. De last van langdurige COVID is aanzienlijk: naar schatting 400 miljoen mensen wereldwijd hebben er last van en het kost de wereldeconomie naar schatting 1 biljoen dollar per jaar.([6]) Inzicht in de factoren die mensen vatbaar kunnen maken voor langdurige COVID is cruciaal voor het voorkomen van toekomstige gevallen, het ontwikkelen van effectieve gezondheidszorginterventies en het verbeteren van de kwaliteit van leven van miljoenen getroffenen wereldwijd.

Bindweefsel, dat overal in het lichaam voorkomt, speelt een cruciale rol bij het in stand houden van de structuur en functie van gewrichten, organen, spieren, botten en zenuwen. Algemene hypermobiliteit van de gewrichten (GJH), die bij ongeveer 20% van de Britse bevolking voorkomt,[7] is een teken van een onderliggende variatie in het bindweefsel. Hoewel GJH niet altijd gepaard gaat met problematische symptomen, gaan bepaalde klinische verschijningsvormen van afwijkend bindweefsel, zoals hypermobiel Ehlers-Danlos-syndroom (hEDS; voorheen bekend als EDS hypermobiliteitstype/EDS type III) en hypermobiliteitsspectrumstoornis (HSD), gepaard met aanzienlijke klinische problemen, waaronder chronische vermoeidheid en dysautonomie.([8])

Chronische aandoeningen zoals fibromyalgie en myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CVS) gaan vaak gepaard met hypermobiliteit van de gewrichten en worden vaak veroorzaakt door virale infecties, net zoals langdurige COVID wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2. ME/CVS wordt gekenmerkt door drie standaardsymptomen: (1) een aanzienlijke beperking in het vermogen om levensactiviteiten uit te voeren die ten minste 6 maanden aanhoudt, gepaard gaat met (meestal ernstige) vermoeidheid en niet wordt verlicht door rust, (2) malaise na inspanning en (3) niet-verkwikkende slaap, plus ofwel (4a) cognitieve stoornissen of (4b) orthostatische intolerantie (of beide).[9–14] Dysautonomie en orthostatische intolerantie komen vaak voor bij zowel langdurige COVID als GJH,[4] waarvoor een mogelijk mechanistisch verband bestaat via het effect van bindweefsel op de veneuze terugstroom.[15] Een case-control studie onder 200 personen met ME/CVS wees uit dat personen met hypermobiliteit van de gewrichten een grotere afname van de cerebrale bloedstroom door orthostatische stress ervoeren dan personen zonder hypermobiliteit van de gewrichten, wat suggereert dat hypermobiliteit van de gewrichten kan bijdragen aan orthostatische intolerantie.[16] De overeenkomsten en verschillen tussen ME/CVS en langdurige COVID zijn onderwerp van discussie, maar het lijkt erop dat Het wordt steeds waarschijnlijker dat een aanzienlijk deel van de mensen met langdurige COVID een aandoening heeft die in wezen vergelijkbaar is met of hetzelfde is als ME/CVS.[17]

Genetische varianten die van invloed zijn op collageen en extracellulaire matrixeiwitten, een primair bestanddeel van bindweefsel, kunnen de manier waarop het lichaam reageert op virale infecties en daarmee samenhangende ontstekingen veranderen. Dergelijke veranderingen zouden mogelijk kunnen verklaren waarom personen met bindweefselaandoeningen vaak chronische gezondheidsproblemen krijgen na virale infecties. Recent case-control-bewijs van zowel de British COVID Symptom Study Biobank (BCSSB) als de Long COVID Care Clinic van de Mayo Clinic heeft een significant verband aangetoond tussen GJH en het niet herstellen van COVID-19.[18 19] Hoewel de BCSSB-studie een relatief grote steekproef omvatte (n=3064), waren beide onderzoeken beperkt door het feit dat de deelnemers voornamelijk blank en vrouwelijk waren, wat de generaliseerbaarheid van hun bevindingen beperkt.

Gezien de verbanden tussen afwijkend bindweefsel en postvirale en andere chronische aandoeningen, is het van groot belang om het verband tussen afwijkend bindweefsel en langdurige COVID te onderzoeken in een bredere steekproef dan die welke in eerdere studies is beschreven. [18 19] Bovendien zou het interessant zijn om te bepalen of er verschillen zijn met betrekking tot de mate van hypermobiliteit. Dit is van cruciaal belang om verder onderzoek en klinische interventies voor deze vaak achtergestelde bevolkingsgroep te vergemakkelijken.

Doelstellingen

Het primaire doel van deze studie is om te onderzoeken of twee maatstaven voor hypermobiliteit – het gevestigde fenomeen van GJH en onze conceptualisering van het nieuwe concept van 'extreme hypermobiliteit' – de ontwikkeling van langdurige COVID voorspellen. Dit onderzoek heeft tot doel ons inzicht te vergroten in hoe afwijkend bindweefsel het risico op langdurige COVID beïnvloedt.

METHODEN

Setting

Deze analyse is gebaseerd op gegevens die zijn verzameld via een online enquête via het platform Qualtrics, waar deelnemers toegang kregen tot informatie over het onderzoek en online geïnformeerde toestemming gaven voordat ze toegang kregen tot de enquête. Het onderzoek is goedgekeurd door de Research Ethics and Governance Committee van de Brighton and Sussex Medical School (ER/BSMS9B02/6/4).

Betrokkenheid van het publiek en patiënten

Het auteurschapsteam bestaat uit personen met hypermobiliteit en langdurige COVID, evenals een zorgverlener voor patiënten. De enquête is verfijnd aan de hand van suggesties van andere patiënten met langdurige COVID.

Deelnemers

Voorafgaand aan de hoofdwerving werd in december 2022 een pilotstudie uitgevoerd op sociale media om de haalbaarheid te testen van het werven van respondenten met en zonder langdurige COVID. We hebben 833 deelnemers beoordeeld op geschiktheid, waarvan er 831 in aanmerking kwamen.

BMJ Public Health: voor het eerst gepubliceerd als 10.1136/bmjph-2025-002949 op 17 september 2025. Gedownload van https://bmjpublichealth.bmj.com op 20 november 2025 door gast. Beschermd door auteursrecht, inclusief voor gebruik in verband met tekst- en datamining, AI-training en soortgelijke technologieën.

Ai vertaling- niet verantwoordelijk voor fouten

geschikt bevonden voor het onderzoek. De meeste van deze deelnemers gaven echter aan langdurige COVID te hebben (n=661), terwijl het moeilijk was om voldoende respondenten te werven die geen langdurige COVID hadden (n=170). Daarom hebben we ervoor gekozen om het datadienstverleningsbedrijf Dynata in te schakelen om de werving van representatieve steekproeven voor het hoofdonderzoek te ondersteunen en hebben we de gegevens uit het pilotonderzoek alleen gebruikt voor gevoeligheidsanalyses. De hier gerapporteerde resultaten zijn uitsluitend gebaseerd op de steekproef van Dynata.

De deelnemers werden in januari 2023 via Dynata geselecteerd uit online panels die representatief zijn voor de algemene bevolking van het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten. Het doel van de werving was om ten minste 1800 geschikte deelnemers te vinden, wat volgens vermogensberekeningen voldoende zou zijn om een OR van 1,19 te detecteren in een logistische regressie die de impact van GJH op langdurige COVID meet in een tweezijdige test met een vermogen van 80%, ervan uitgaande dat 20% van de steekproef langdurige COVID rapporteerde en de waargenomen frequenties van GJH in de pilotstudie. In totaal werden 7119 potentiële deelnemers gescreend op geschiktheidscriteria, waaronder een leeftijd van meer dan 18 jaar, vloeiend Engels en ten minste één COVID-19-infectie die ten minste 3 maanden vóór het invullen van de enquête was opgelopen. In totaal hebben 1816 in aanmerking komende respondenten de enquête ingevuld en antwoorden gegeven op de belangrijkste items die nodig waren voor de analyse; deze respondenten werden opgenomen in de uiteindelijke steekproef en verdeeld in onderzoeksgroepen (respondenten die langdurige COVID rapporteerden n=352, respondenten die geen langdurige COVID rapporteerden n=1465). De antwoorden van 58 in aanmerking komende respondenten werden uitgesloten op basis van slechte gegevenskwaliteit of het niet beantwoorden van een cruciaal element dat nodig was voor de analyse. Voor verschillende vragen in de enquête werd gebruikgemaakt van schuifbalken; voor deze vragen werd een niet-beantwoorde vraag geïnterpreteerd als een nul.

Resultaten

Langdurige COVID

De status van langdurige COVID werd vastgesteld aan de hand van de antwoorden van de deelnemers op de vraag: 'Is bij u langdurige COVID vastgesteld, of heeft u symptomen die u toeschrijft aan langdurige COVID? Voor deze enquête geldt dat mensen langdurige COVID hebben wanneer ze ten minste 3 maanden na hun eerste infectie symptomen ervaren die verband houden met hun COVID-19-infectie'. Deelnemers die het antwoord 'Ja, een arts heeft bij mij langdurige COVID vastgesteld' of 'Ja, ik heb symptomen die ik aan langdurige COVID toeschrijf, maar ik heb geen formele diagnose' selecteerden, werden geïdentificeerd als deelnemers die langdurige COVID rapporteerden. Deelnemers die het antwoord 'Nee, ik heb geen langdurige COVID' selecteerden, werden geïdentificeerd als deelnemers die geen langdurige COVID rapporteerden.

Gezamenlijke hypermobiliteit

Online aanvullende figuur 1 toont de vragen en afbeeldingen die worden gebruikt om hypermobiliteit van gewrichten te beoordelen. GJH werd beoordeeld met behulp van de 5-delige Hakim-Grahame zelfrapportagevragenlijst (5PQ), waarbij e e n score ≥2 wijst op de aanwezigheid van GJH (online aanvullende figuur 1A).([20]) Extreme hypermobiliteit werd beoordeeld met behulp van de 5PQ en de vier aanvullende vragen die worden weergegeven in online aanvullende figuur 1B.

Aangezien er geen algemeen aanvaarde zelfrapportagemethode voor extreme hypermobiliteit bestaat, heeft het onderzoeksteam een nieuwe meetmethode ontwikkeld op basis van negen vragen over hypermobiliteitssymptomen (online aanvullende figuur 1) en de belangrijkste bevinding van een groot onderzoek onder 1000 personen, namelijk dat de mate van hypermobiliteit varieert naargelang leeftijd en geslacht.[21] Op basis van deze bevinding heeft het onderzoeksteam de steekproef gestratificeerd naar leeftijd (18-39 jaar, 40-59 jaar, 60+ jaar) en geslacht bij geboorte in zes groepen. Het onderzoeksteam rangschikte de respondenten binnen elke groep op basis van het aantal van de negen hypermobiliteitsvragen dat zij bevestigend hadden beantwoord en kende vervolgens percentielen toe binnen elke groep die de plaats van elk individu in de verdeling binnen die groep weerspiegelden. Degenen die tot de bovenste 10 procent behoorden voor hypermobiliteit binnen hun respectieve leeftijds- en geslachtsgroep werden geclassificeerd als personen met extreme hypermobiliteit.

Omdat de methodologie van het onderzoeksteam voor het definiëren van extreme hypermobiliteit nieuw is en nog niet gevalideerd, is het belangrijk om controles in te bouwen om ervoor te zorgen dat dit niet leidt tot overfitting of andere vertekeningen. Daarom worden in de online aanvullende tabel 4 de resultaten gepresenteerd voor een alternatieve definitie van extreme hypermobiliteit die niet is gestratificeerd naar leeftijd en geslacht, als een gevoeligheidsanalyse.

Statistische analyse

De gegevensanalyse werd uitgevoerd met IBM SPSS Statistics V.29, MPlus en Jamovi V.2.3.28. Er werden onafhankelijke t-toetsen en χ^2-toetsen gebruikt om de fundamentele groepsverschillen voor demografische en klinische variabelen. De gegevens zijn niet gewogen.

Er werd een reeks afzonderlijke binomiale logistische regressies gebruikt om te beoordelen of GJH en extreme hypermobiliteit voorspellend waren voor zelfgerapporteerde langdurige COVID. Bij elk van deze regressies werd gecontroleerd voor leeftijd, geslacht bij de geboorte, aantal infecties (maximaal drie) en aantal vaccinatiedoses, factoren waarvan eerder is aangetoond dat ze het risico op langdurige COVID beïnvloeden.[22]

In een verkennende analyse hebben we afzonderlijke regressiemodellen gebruikt voor twee substeekproeven van respondenten: (a) respondenten die geen of milde symptomen hadden tijdens (al) hun COVID-19-infectie(s) en (b) respondenten die ernstige symptomen hadden (waaronder, maar niet beperkt tot, ziekenhuisopname) tijdens (een van) hun COVID-19-infectie(s).

Er werden ook binomiale logistische regressies gebruikt om te onderzoeken of GJH en extreme hypermobiliteit voorspellend waren voor het optreden van ernstige symptomen (met inbegrip van, maar niet beperkt tot ziekenhuisopname) tijdens (een van) hun COVID-19-infectie(s). Deze regressiemodellen zijn dezelfde als die welke voor de primaire analyses zijn gebruikt, met dien verstande dat het optreden van ernstige symptomen tijdens (een van) hun COVID-19-infectie(s) als afhankelijke variabele werd gebruikt in plaats van langdurige COVID.

Om verder te testen of ernstige initiële symptomen de relatie tussen extreme hypermobiliteit en langdurige COVID beïnvloeden, werd een mediatieanalyse uitgevoerd. MPlus V.8[23] werd gebruikt om de mediatieanalyse uit te voeren

BMJ Public Health: voor het eerst gepubliceerd als 10.1136/bmjph-2025-002949 op 17 september 2025. Gedownload van https://bmjpublichealth.bmj.com op 20 november 2025 door gast. Beschermd door auteursrecht, ook voor gebruik in verband met tekst- en datamining, AI-training en soortgelijke technologieën.

Ai vertaling- niet verantwoordelijk voor fouten

met langdurige COVID (aanwezigheid/afwezigheid) als binaire uitkomst, extreme hypermobiliteit als binaire voorspeller (aanwezigheid/afwezigheid) en de aanwezigheid of afwezigheid van ernstige symptomatologie tijdens een of meer COVID-19-infecties als binaire mediator. Probit-regressie werd gebruikt met volledige informatie maximum likelihood (MPlus estimator command *ML* met Monte Carlo-integratie), waarbij bootstrapping (n=2000) werd toegepast met de generatie van 95% bias-gecorrigeerde bootstrapped CI's om inferentieel directe en indirecte mediërende effecten te beoordelen. Leeftijd, geslacht, aantal infecties en aantal vaccinaties werden opgenomen als mogelijke verstorende factoren.

Om het risico te beperken dat de specifieke procedures die werden gebruikt om extreme hypermobiliteit te definiëren, de bevindingen beïnvloedden, werd een gevoeligheidsanalyse uitgevoerd met behulp van een alternatieve definitie van extreme hypermobiliteit. In deze analyse werden deelnemers die zes of meer van de negen vragen over hypermobiliteit met 'ja' beantwoordden, geclassificeerd als personen met extreme hypermobiliteit, waardoor een vergelijkbaar percentage van de steekproef als extreme hypermobiliteit werd geïdentificeerd als de belangrijkste maatstaf.

We hebben ook alle analyses herhaald met een steekproef die de steekproeven van Dynata en de deelnemers aan de pilotstudie combineerde, met een extra controle voor de bron van de steekproef, als verdere gevoeligheidsanalyse.

RESULTATEN

Samenstelling van de steekproef

Na het opschonen van de gegevens bestond de steekproef uit 1816 respondenten, waarvan 352 (19,4%) aangaven langdurige COVID te hebben en 1464 (80,6%) niet. Demografische informatie is weergegeven in tabel 1. Leeftijd en geslacht bij geboorte verschilden significant tussen de groepen en werden gebruikt als covariabelen in verdere analyses. Personen in de groep met langdurige COVID hadden meer kans dan personen in de groep zonder langdurige COVID om aan te geven dat een ouder, kind of broer of zus langdurige COVID had, wat wijst op de mogelijkheid van een familiale aanleg voor de aandoening.

COVID-19-infecties

Samenvattende gegevens over het aantal en de ernst van COVID-19-infecties en het aantal vaccins zijn opgenomen in tabel 2. In overeenstemming met eerdere bevindingen[24] meldde de groep met langdurige COVID vaker twee of meer COVID-19-infecties dan de groep zonder langdurige COVID. We constateerden een significant verschil in de ernst van de symptomen: respondenten met langdurige COVID meldden vaker ernstige initiële symptomen tijdens een of meer van hun COVID-19-infecties.

Zoals te verwachten was, gaven mensen die langdurige COVID meldden vaker aan dat ze geen herstel, een klein herstel of slechts een matig herstel hadden ervaren van hun COVID-19-infectie(s). Ongeveer een derde van degenen die aangaven langdurige COVID te hebben gehad, zei echter volledig te zijn hersteld, en nog eens 22% had een aanzienlijk herstel ervaren op het moment dat ze de enquête invulden.

Gewrichtshypermobiliteit

We vonden een significant groepsverschil in de aanwezigheid van extreme hypermobiliteit, maar niet in de aanwezigheid van GJH (tabel 2).

Relatie tussen gewrichtshypermobiliteit en langdurige COVID

Tabel 3 geeft een overzicht van de resultaten van afzonderlijke seriële binomiale logistische regressies die beoordelen in hoeverre GJH (online aanvullende tabel 1) en extreme hypermobiliteit (online aanvullende tabel 2) voorspellers zijn van langdurige COVID.

Gecontroleerd voor geslacht bij geboorte, leeftijd, aantal infecties (maximaal drie) en aantal vaccinatiedoses, was GJH

Tabel 1 Demografische informatie

Variabele	Langdurige COVID (n=352)	Niet-langdurige COVID (n=1464)	Teststatistiek (df)	P-waarde
Leeftijd (gemiddelde, SD)	49,83, 15,08	46,11, 17,15	−4,05 (589,372)	<0,001
Geslacht toegewezen bij geboorte			4,78 (1)	0,029
Vrouw	206, 58,5	762, 52,0%		
Man	146, 41,5%	702, 48,0		
Etniciteit			9,21 (6)	0,162
Aziatisch	11, 3,1%	63, 4,3		
Zwart	25, 7,1%	119, 8,1%		
Spaans/Latino	12, 3,4%	89, 6,1		
Gemengd	21, 6,0	60, 4,1		
Wit	264, 75,0%	1078, 73,6%		
Overige	5, 1,4%	13, 0,9%		
Onbekend	14, 4,0	42, 2,9		
% dat melding maakt van een ouder, kind of broer/zus met langdurige COVID	29,6	11,7	68,32 (1)	<0,001

Opmerking: waarden zijn n, % tenzij anders aangegeven.

BMJ Public Health: voor het eerst gepubliceerd als 10.1136/bmjph-2025-002949 op 17 september 2025. Gedownload van https://bmjpublichealth.bmj.com op 20 november 2025 door gast. Beschermd door auteursrecht, ook voor gebruik in verband met tekst- en datamining, AI-training en soortgelijke technologieën.

Ai vertaling- niet verantwoordelijk voor fouten

Tabel 2 Frequenties van de groep met langdurige COVID en de groep zonder langdurige COVID in categorieën van infecties, vaccins, aanvankelijke ernst, herstel en hypermobiliteit

Variabele	Long COVID (n=352)	Niet-langdurig COVID (n=1464)	Teststatistiek (df)	P-waarde
Aantal COVID-19-besmettingen			43,171 (2)	<0,001
Eén COVID-19-besmetting	47,2	64,6		
Twee COVID-19-infecties	36,4	27,4		
Drie of meer COVID-19-besmettingen	16,5	8,0		
Aantal vaccindoses			4,281 (6)	0,639
Twee of meer vaccindoses	73,3	69,7		
Ernst van de eerste symptomen			173,422 (4)	<0,001
Milde of geen initiële symptomen van (alle) COVID-19-infectie(s)	39,2	71,7		
Ernstige eerste symptomen van een COVID-19-infectie	60,8	28,3		
Ernstige eerste symptomen (maar geen ziekenhuisopname)	45,7	25,7		
Opgenomen in het ziekenhuis, maar niet op de IC	9,1	2,0		
Opgenomen op de IC	6,0	0,7		
Herstel van COVID-19			703,685 (5)	<0,001
Geen of weinig herstel	19,9	1,0		
Matige mate van herstel	25,3	1,4		
Aanzienlijk herstel	21,9	5,1		
Volledig herstel	32,7	92,1		
Geen rapportage	0,3	0,3		
Gewrichtshypermobiliteit				
GJH	42,6	38,8	1,73	0,189
Extreme hypermobiliteit	12,2	6,1	15,40	**<0,001**

Opmerking: door afronding kan het totaal van de afzonderlijke componenten afwijken van het totaal. GJH, gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit; ICU, intensive care-afdeling.

bleek voorspellend te zijn voor langdurige COVID, met een OR van 1,29 (95% BI 1,00 tot 1,65), en extreme hypermobiliteit bleek voorspellend te zijn voor langdurige COVID met een OR van 2,12 (95% BI 1,43 tot 3,16). Leeftijd, aantal infecties (maximaal drie) en geslacht bij de geboorte waren ook significante voorspellers van langdurige COVID in beide regressies.

De volgende reeks binomiale logistische regressies in tabel 3 toont de resultaten voor personen met milde of geen initiële symptomen tijdens alle infecties. In deze subgroep waren zowel GJH (OR 1,54, 95% BI 1,05 tot 2,25) als extreme hypermobiliteit mobiliteit (OR 2,59, 95% BI 1,37 tot 4,89) significant geassocieerd met langdurige COVID. Geen van beide hypermobiliteitsmetingen is een significante voorspeller van langdurige COVID in de subgroep van respondenten met ernstige initiële symptomen tijdens een COVID-19-infectie.

Figuur 1 illustreert een verkennende analyse van de incidentie van langdurige COVID in de gecombineerde steekproef per deciel van hypermobiliteit op basis van de voor leeftijd gecorrigeerde en

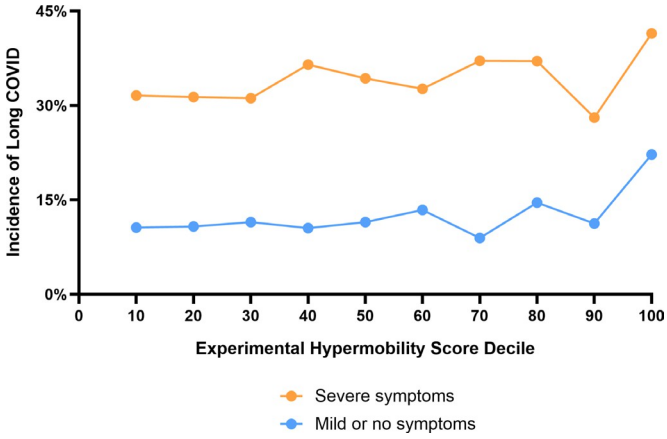
Tabel 3 e binomiale logistische regressies met long COVID als afhankelijke variabele

Onafhankelijke variabele	Volledige steekproef		Milde of geen initiële symptomen tijdens alle infecties		Ernstige initiële symptomen tijdens elke infectie	
	OR (95% BI)	P-waarde	OR (95% BI)	P-waarde	OR (95% BI)	P-waarde
Algemene gewrichtshypermobiliteit	1,29 (1,00 tot 1,65)	0,046	1,54 (1,05 tot 2,25)	0,027	0,90 (0,64 tot 1,28) (niet significant)	0,571
Extreme hypermobiliteit	2,12 (1,43 tot 3,16)	<0,001	2,59 (1,37 tot 4,89)	0,003	1,33 (0,79 tot 2,25) (niet significant)	0,287

Opmerking: deze tabel geeft de resultaten weer van zes afzonderlijke binomiale logistische regressies die elk rekening houden met: geslacht bij geboorte, leeftijd, aantal infecties (maximaal drie) en aantal vaccinatiedoses. De regressies in de eerste rij omvatten gegeneraliseerde gewrichtshypermobiliteit (GJH) als onafhankelijke variabele. De regressies in de tweede rij omvatten extreme hypermobiliteit als onafhankelijke variabele. De kolom "Volledige steekproef" toont de regressieresultaten voor de analyses die zijn uitgevoerd om de primaire onderzoeksvragen te beantwoorden of GJH en extreme hypermobiliteit voorspellend zijn voor langdurige COVID.

Ai vertaling- niet verantwoordelijk voor fouten

BMJ Public Health: voor het eerst gepubliceerd als 10.1136/bmjph-2025-002949 op 17 september 2025. Gedownload van https://bmjpublichealth.bmj.com op 20 november 2025 door gast. Beschermd door auteursrecht, ook voor gebruik in verband met tekst- en datamining, AI-training en soortgelijke technologieën.



Figuur 1 Incidentie van langdurige COVID per (voor leeftijd en geslacht gecorrigeerd) deciel van hypermobiliteit bij deelnemers met milde of geen initiële symptomen (oranje) en ernstige initiële symptomen (blauw) na COVID-19-infectie.

geslachtsgebonden maatstaf voor personen met milde of geen initiële symptomen van (alle) infecties (blauwe lijn) en personen met ernstige initiële symptomen van een infectie (oranje lijn).

De verkennende analyse suggereert dat de incidentie van langdurige COVID kan toenemen naarmate het hypermobiliteitspercentiel van de respondenten stijgt, met een opvallende piek tussen het 90e en 100e percentiel, wat wijst op een plafondeffect bij deelnemers met de meest extreme hypermobiliteit. Deze studie was niet groot genoeg om significante verschillen tussen decielen van hypermobiliteit te detecteren; er zou een grotere studie nodig zijn om deze kwestie definitief te beoordelen. De hier gedocumenteerde regressieresultaten bevestigen echter dat het behoren tot het bovenste 10e percentiel van hypermobiliteit een significante voorspeller is van langdurige COVID voor de volledige steekproef en voor mensen met milde of geen initiële symptomen van een COVID-19-infectie.

Onderlinge relatie tussen hypermobiliteit en ernst van de initiële COVID-infectie(s)

GJH en extreme hypermobiliteit lijken het risico op langdurige COVID te verhogen via twee mechanismen. Ten eerste, zoals hier aangetoond (tabel 3), worden zowel GJH als extreme hypermobiliteit in verband gebracht met een verhoogd risico dat mensen met milde of geen initiële symptomen van COVID-19 langdurige COVID ontwikkelen. Ten tweede zijn zowel GJH (OR 1,46, 95% BI 1,18 tot 1,80) als extreme hypermobiliteit (OR 2,21, 95% BI 1,53 tot 3,20) zijn significante voorspellers van ernstige initiële symptomen tijdens een of meer infecties in regressies waarbij gecontroleerd wordt voor geslacht bij de geboorte, leeftijd, aantal infecties (maximaal drie) en aantal vaccinatiedoses. Het hebben van ernstige initiële symptomen bij een COVID-19-infectie is een onafhankelijke voorspeller van langdurige COVID, met een O.R. van 3,60 (95% BI 2,79 tot 4,66) in een regressie waarbij gecontroleerd werd voor geslacht bij geboorte, leeftijd, aantal infecties (maximaal drie), aantal vaccinatiedoses en extreme hypermobiliteit.

Om verder te testen of het hebben van ernstige initiële symptomen de relatie tussen extreme hypermobiliteit bemiddelt en langdurige COVID, werd een mediatieanalyse uitgevoerd. Zoals geïllustreerd in figuur 2, toont de analyse aan dat extreme hypermobiliteit zowel direct verband houdt met langdurige COVID als indirect verband houdt met langdurige COVID via de mediërende variabele van ernstige initiële symptomen tijdens ten minste één COVID-19-infectie.

In de mediatieanalyse vonden we een significant verband tussen het aantal infecties en de aanwezigheid van langdurige COVID, maar andere covariaten, waaronder leeftijd, geslacht en aantal vaccinatiedoses, hadden geen invloed op de ontwikkeling van langdurige COVID.

Gevoeligheidsanalyses

Als gevoeligheidsanalyse werd het verband tussen extreme hypermobiliteit en langdurige COVID beoordeeld aan de hand van een alternatieve benadering waarbij iedereen die 'ja' antwoordde op zes of meer van de negen hypermobiliteitsvragen, werd ingedeeld in de categorie extreme hypermobiliteit, zonder te sorteren op leeftijd of geslacht. Ongeveer 7,4% van de gecombineerde steekproef voldoet aan deze alternatieve definitie van extreme hypermobiliteit, wat sterk overeenkomt met de 7,3% van de respondenten met extreme hypermobiliteit volgens de primaire maatstaf van deze studie. In een regressie waarbij werd gecontroleerd voor geslacht bij de geboorte, leeftijd, aantal infecties (maximaal drie) en aantal vaccinatiedoses, was extreme hypermobiliteit volgens deze alternatieve definitie significant geassocieerd met langdurige COVID met een OR van 1,74 (95% BI 1,14 tot 2,65), vergeleken met de OR van 2,12 bij gebruik van onze primaire maatstaf voor extreme hypermobiliteit.

Online aanvullende tabel 4 toont de regressieresultaten voor deze alternatieve definitie van extreme hypermobiliteit naast de resultaten op basis van de primaire definitie. Zoals de tabel laat zien, zijn de resultaten voor beide definities in wezen vergelijkbaar voor de volledige steekproef en voor de steekproef van respondenten met ernstige initiële symptomen van een of meer COVID-19-infecties. Voor de steekproef van respondenten met milde of geen initiële symptomen van een COVID-19-infectie zijn de resultaten voor de primaire definitie echter statistisch significant (OR 2,59, 95% BI 1,37 tot 4,89, p=0,003), terwijl die voor de alternatieve definitie dat niet zijn (OR 1,77, 95% BI 0,86 tot 3,65, p=0,122).

Om de effecten te testen van het weglaten van de pilotgegevens die via sociale media zijn verzameld, zijn de in deze studie gerapporteerde binomiale logistische regressies ook uitgevoerd op een dataset waarin de sociale-mediasteekproef is gecombineerd met de Dynata-steekproef die in deze studie is gebruikt, met een extra controle voor de dataset. Deze regressies leverden resultaten op die in grote lijnen overeenkwamen met de hier gerapporteerde resultaten. Er wordt momenteel een meta-analyse uitgevoerd om het verband tussen hypermobiliteit en langdurige COVID in deze twee steekproeven en andere relevante datasets te analyseren.

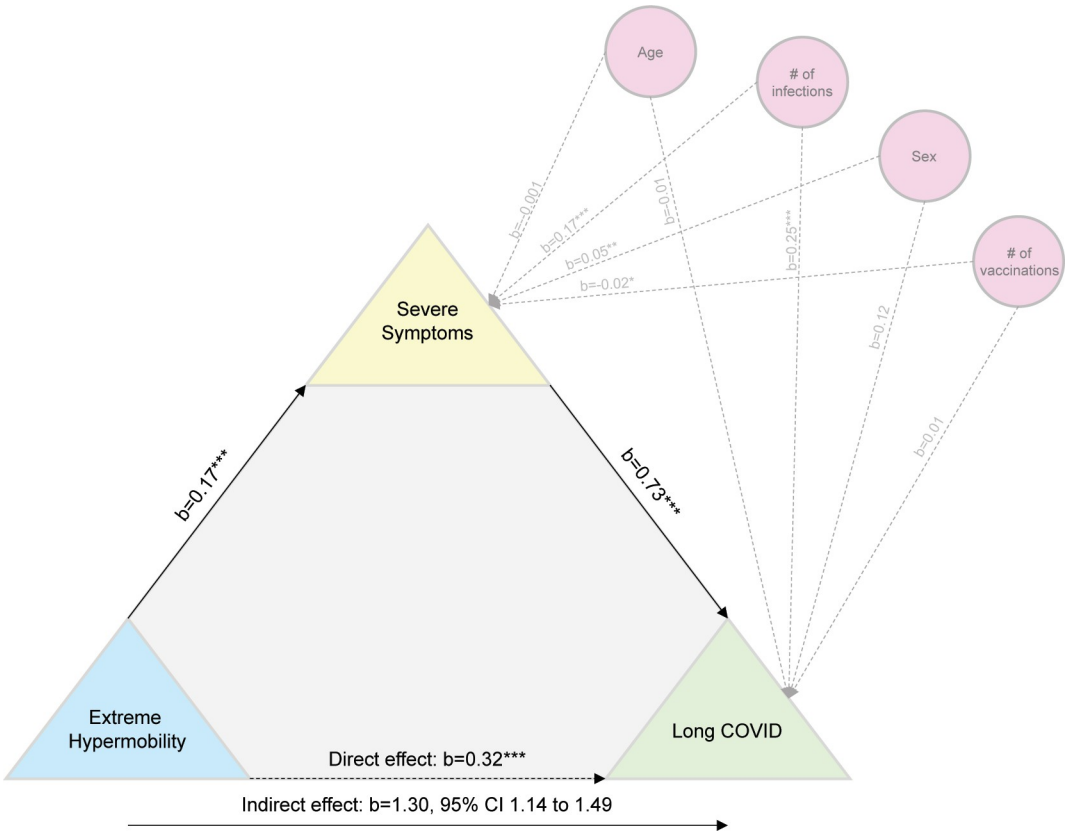
BESPREKING

Verband tussen hypermobiliteit en langdurige COVID

Onze resultaten bevestigen en breiden eerder onderzoek uit. Het volgen van case-control-bewijs uit de BCSSB[18] en een

BMJ Public Health: voor het eerst gepubliceerd als 10.1136/bmjph-2025-002949 op 17 september 2025. Gedownload van https://bmjpublichealth.bmj.com op 20 november 2025 door gast. Beschermd door auteursrecht, ook voor gebruik in verband met tekst- en datamining, AI-training en soortgelijke technologieën.

Ai vertaling- niet verantwoordelijk voor fouten



Figuur 2 Mediatief -model, dat de bemiddelende rol van ernstige symptomen in de relatie tussen extreme hypermobiliteit en langdurige COVID aantoont, gecorrigeerd voor mogelijke verstorende factoren. Opmerking: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

onderzoek onder 732 patiënten met langdurige COVID in Mayo Clinics in twee Amerikaanse steden,[19] dit onderzoek toont aan dat GJH significant verband houdt met langdurige COVID. Dit onderzoek bouwt voort op eerder onderzoek door het risico op langdurige COVID in verband met extreme hypermobiliteit te onderzoeken. Hoewel de 95% BI's elkaar overlappen, heeft extreme hypermobiliteit een hogere OR dan GJH bij het voorspellen van langdurige COVID. Er is verder onderzoek nodig om te onderzoeken of dit verschil statistisch significant zou zijn bij een grotere steekproef.

In deze studie werd een nieuwe maatstaf voor extreme hypermobiliteit gebruikt die speciaal voor deze analyse was ontwikkeld. Om het risico te verminderen dat de definitie van dit nieuwe concept door het onderzoeksteam de bevindingen zou beïnvloeden, werd een gevoeligheidsanalyse uitgevoerd met behulp van een alternatieve definitie van extreme hypermobiliteit. Uit deze gevoeligheidsanalyse bleek dat de alternatieve definitie voorspellend was voor langdurige COVID in de volledige steekproef, maar niet in de steekproef van personen met milde of geen initiële symptomen van (een) COVID-19-infectie(s); dit suggereert dat de alternatieve definitie iets minder effectief is dan de primaire definitie bij het voorspellen van langdurige COVID. Er is verder onderzoek nodig om e e n volledig gevalideerde maatstaf voor extreme hypermobiliteit te ontwikkelen die reproduceerbaar is en in overeenstemming is met klinische observaties, en om beter te begrijpen in hoeverre het concept van extreme hypermobiliteit andere implicaties heeft voor de klinische praktijk. De resultaten suggereren dat hypermobiliteit het risico op langdurige COVID via twee mechanismen beïnvloedt. Ten eerste zijn beide maatstaven voor hypermobiliteit significant geassocieerd met een verhoogd risico op langdurige COVID bij respondenten zonder of met milde initiële symptomen van (alle) COVID-19-infecties. Ten tweede zijn beide maten van hypermobiliteit significant geassocieerd met de kans dat respondenten ernstige initiële symptomen van een COVID-19-infectie ervaren, wat onafhankelijk en sterk geassocieerd is met langdurige COVID.

Geen van beide hypermobiliteitsvariabelen is significant geassocieerd met door respondenten gerapporteerde langdurige COVID-19 bij de subgroep van respondenten die ernstige initiële symptomen hadden bij één of meer COVID-19-infecties. Voor zover ernstige initiële symptomen schade weerspiegelen als gevolg van een ernstige ontstekingscascade of andere ernstige manifestatie van COVID-19, is het logisch dat mensen zonder bindweefselaandoening evenveel kans hebben op langdurige effecten als mensen met een bindweefselaandoening. De relatie tussen hypermobiliteit en langdurige COVID bij mensen die ernstige eerste symptomen van de infectie hebben ervaren, kan in de loop van de tijd veranderen als en voor zover mensen met hypermobiliteit minder kans hebben om te herstellen of langzamer herstellen van schade veroorzaakt door de eerste ontstekingscascade of andere ernstige eerste effecten van een COVID-19-infectie.

Verband tussen bindweefselaandoeningen en langdurige COVID

Er is verder onderzoek nodig om deze analyses te herhalen in andere contexten en met andere methoden. Het optimale onderzoek zou

Ai vertaling- niet verantwoordelijk voor fouten

BMJ Public Health: voor het eerst gepubliceerd als 10.1136/bmjph-2025-002949 op 17 september 2025. Gedownload van https://bmjpublichealth.bmj.com op 20 november 2025 door gast. Beschermd door auteursrecht, ook voor gebruik in verband met tekst- en datamining, AI-training en soortgelijke technologieën.

hebben GJH en extreme hypermobiliteit prospectief gemeten, voordat personen werden blootgesteld aan COVID-19. Aangezien de meeste mensen op dit moment minstens één keer zijn blootgesteld aan COVID-19, is dit voor COVID-19 wellicht onmogelijk te realiseren. Met andere pathogenen in het verschiet, kunnen prospectieve studies naar andere infectiegerelateerde chronische aandoeningen echter mogelijk worden als GJH en extreme hypermobiliteit vaker worden gemeten. Het zal ook belangrijk zijn om het risico op langdurige COVID en andere infectiegerelateerde chronische aandoeningen als gevolg van andere bindweefselaandoeningen, zoals het syndroom van Sjögren, systemische lupus erythematosus en reumatoïde artritis, te beoordelen. Uit een studie onder 15.676 patiënten in de JH-Crown Consortium-database bleek dat 9,52% van de patiënten met een van de drie bindweefselaandoeningen PASC ontwikkelde, tegenover 2,54% van de gehele cohort.[25] Hoewel in het onderzoek rekening werd gehouden met een breder scala aan bindweefselaandoeningen dan alleen hEDS, werd opgemerkt dat de incidentie van bindweefselaandoeningen waarschijnlijk werd onderschat vanwege een gebrek aan bekendheid met bindweefselaandoeningen buiten gespecialiseerde klinieken. Dit onderstreept het belang van het samenvoegen van ziekenhuisgegevens met onderzoeksgegevens waarin hypermobiliteit wordt beoordeeld.

Er is ook onderzoek nodig om na te gaan in hoeverre personen na een infectie meer hypermobiliteit ervaren en of de gevolgen voor de mate van hypermobiliteit beperkt blijven tot of geconcentreerd zijn bij personen met een onderliggende bindweefselaandoening of ook bij anderen voorkomen. Zoals blijkt uit online aanvullende tabel 3 , suggereerden de antwoorden van de mediane respondent met extreme hypermobiliteit dat hun huidige hypermobiliteit min of meer ongewijzigd was ten opzichte van het niveau vóór hun infectie. Een aanzienlijk deel van de respondenten met extreme hypermobiliteit gaf echter aan dat ze min of meer hypermobieler waren geworden sinds ze COVID-19 hadden gekregen. Ten slotte is er onderzoek nodig om beter te begrijpen waarom mensen met hypermobiliteit mogelijk een groter risico lopen op het ontwikkelen van langdurige COVID en wat dit zegt over de pathofysiologie van deze chronische aandoening. Er zijn ten minste zes mogelijke verklaringen waarom mensen met hypermobiliteit mogelijk een hoger risico lopen op langdurige COVID, die zijn voorgesteld in of kunnen worden afgeleid uit de literatuur; verder onderzoek is nodig om te bepalen welke, indien van toepassing, van toepassing zijn. geldig.

Ten eerste hebben sommigen gesuggereerd dat vasculaire laxiteit mensen met EDS kwetsbaar maakt voor orthostatische intolerantie als gevolg van de uitzetting van aderen door hydrostatische druk, waardoor de veneuze pooling toeneemt,[131426] wat kenmerkend is voor een ME/CVS-achtige presentatie van langdurige COVID. De bevinding dat onder mensen met ME/CVS, degenen met gewrichtshypermobiliteit e e n grotere afname van de cerebrale bloedstroom door orthostatische stress ervaren dan degenen zonder gewrichtshypermobiliteit, is in overeenstemming met deze hypothese.([16])

Een tweede verklaring is dat mensen met EDS of hypermobiliteitssyndroom gevoeliger zijn voor vasculaire compressiesyndromen zoals het May-Thurner-syndroom. Een onderzoek onder 45 vrouwen met chronische bekkenpijn van veneuze oorsprong chronische bekkenpijn van veneuze oorsprong, bleek dat chirurgische behandeling een aanzienlijke verbetering opleverde van een breed scala aan symptomen die overlappen met ME/CVS en langdurige COVID; 56% van deze patiënten had EDS of een hypermobiliteitsspectrumstoornis.[27]

Eenderde verklaring is dat de onderlinge relatie tussen bindweefsel en mestcellen ervoor zorgt dat mensen met EDS of hypermobiliteitssyndroom bijzonder kwetsbaar zijn voor mestcelactiveringsstoornissen,[28] wat op zijn beurt kan leiden tot zowel posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) als aandoeningen zoals langdurige COVID en ME/CVS.[2930]

Een vierde mogelijkheid is dat het verhoogde risico op langdurige COVID verband houdt met de vatbaarheid van mensen met EDS voor auto-immuunziekten [31]; er is steeds meer bewijs voor de rol die auto-antilichamen spelen bij langdurige COVID [32(33).]

Een vijfde mogelijkheid is dat mensen met bindweefselaandoeningen meer kans hebben op en langzamer herstellen van de vasculaire schade die kenmerkend is voor langdurige COVID en de daarmee samenhangende schade aan de extracellulaire matrix.[3435]

Ten slotte zou het verhoogde risico op langdurige COVID als gevolg van hypermobiliteit verband kunnen houden met de neiging van mensen met EDS om rugproblemen te krijgen, zoals Chiari-misvorming en craniocervicale instabiliteit.[103637] Naarmate de doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière en de bloedvaten toeneemt bij mensen met langdurige COVID als gevolg van ontstekingen en vaatbeschadiging,[3839] kan de daaruit voortvloeiende lekkage van eiwitrijke vloeistof in de hersenen het volume van glymfatisch en cerebrospinaal vocht dat moet worden afgevoerd, doen toenemen. Rugproblemen zoals Chiari-misvorming en craniocervicale instabiliteit kunnen de afvoer van cerebrospinale vloeistof belemmeren, wat resulteert in een toename van de intracraniale druk die leidt tot compressie van de hersenstam;([40]) een verstoord glymfatisch systeem kan het probleem verergeren.[3441] Op basis van de ervaringen van patiënten in hun praktijk hebben Maxwell en Wardly een overkoepelende hypothese voorgesteld die verschillende van deze mechanismen met elkaar in verband brengt, waaronder mastcelactivatie, hypermobiliteit, dysautonomie en spinale complicaties.[42]

Deze en andere mogelijkheden moeten grondig worden onderzocht om te bepalen of ze een geldige verklaring vormen voor het verhoogde risico op langdurige COVID bij hypermobiliteit. Dit onderzoek kan belangrijk licht werpen op het nog onvolledige begrip van de pathofysiologie van langdurige COVID.

Sterke punten en beperkingen

Deze studie heeft verschillende sterke punten. Ten eerste betekent de werving uit representatieve online panels dat de resultaten van deze studie beter generaliseerbaar zijn naar de volwassen bevolking dan studies met convenience samples. Ten tweede zorgt het gebruik van een gevalideerde diagnostische vragenlijst voor hypermobiliteit (de 5PQ) ervoor dat deze studie vergelijkbaar is met andere studies die deze maatstaf gebruiken. Ten derde hebben de aanvullende vragen die worden gebruikt om extreme hypermobiliteit te operationaliseren het voordeel dat ze betrekking hebben op hypermobiliteit in lichaamsdelen (voeten en huid) en oriëntaties (W-zitten) die niet in aanmerking worden genomen in

BMJ Public Health: voor het eerst gepubliceerd als 10.1136/bmjph-2025-002949 op 17 september 2025. Gedownload van https://bmjpublichealth.bmj.com op 20 november 2025 door gast. Beschermd door auteursrecht, inclusief voor gebruik in verband met tekst- en datamining, AI-training en soortgelijke technologieën.

Ai vertaling- niet verantwoordelijk voor fouten

de 5PQ. Het concept van extreme hypermobiliteit is nog niet eerder onderzocht en vormt een belangrijke innovatie van deze studie; we hebben vastgesteld dat onze voorgestelde maatstaf voor extreme hypermobiliteit een betere voorspeller is van langdurige COVID-morbiditeit dan de meer standaard GJH.

Een belangrijke beperking van deze studie is dat deze gebaseerd is op zelfgerapporteerde gegevens die op één moment in de tijd zijn verzameld, in plaats van longitudinaal. Respondenten herinneren zich mogelijk niet goed hoe hun toestand was voordat ze COVID-19 kregen. Bovendien is de meting van extreme hypermobiliteit nieuw en nog niet gevalideerd, en zowel de meting van GJH als de meting van extreme hypermobiliteit zijn gebaseerd op de antwoorden van patiënten op enquêtevragen in plaats van op directe klinische observatie, waardoor de mogelijkheid bestaat dat personen verkeerd worden geclassificeerd of dat de classificatie wordt beïnvloed door subjectieve of culturele factoren. Een andere beperking is dat de studie geen comorbiditeiten in de regressieanalyse meeneemt. De enquête verzamelde gegevens over 25 categorieën van reeds bestaande aandoeningen, die allemaal door een groter deel van de mensen met extreme hypermobiliteit werden gemeld dan door andere respondenten van het onderzoek. Het begrijpen en ontrafelen van de relatie tussen elk van deze aandoeningen en hypermobiliteit en de mate waarin elk van deze aandoeningen de relatie tussen hypermobiliteit en langdurige COVID kan matigen of anderszins beïnvloeden, is een belangrijk maar ingewikkeld onderzoek dat we in een toekomstig artikel willen behandelen. Ten slotte zijn sociaaleconomische factoren niet opgenomen in de regressieanalyses; er zijn gegevens over ras en etniciteit verzameld, maar deze zijn niet in de analyses opgenomen omdat ze niet significant verschilden tussen de groepen die wel en niet langdurige COVID rapporteerden.

CONCLUSIE

Deze bevindingen suggereren dat mensen met afwijkend bindweefsel (wat zich uit in hypermobiliteit van gewrichten) onevenredig vaak langdurige COVID ervaren. Langdurige COVID bij mensen met afwijkend bindweefsel kan mogelijk een subtype van langdurige COVID vormen, een heterogene aandoening. Een betere herkenning en een beter begrip van dit verband zijn noodzakelijk om de uitdagingen voor de volksgezondheid van langdurige COVID aan te pakken en de gepersonaliseerde zorg voor vaak achtergestelde groepen te verbeteren. [43]

Dankwoord Wij zijn Eric Hedberg dankbaar voor zijn waardevolle statistische advies en beoordeling van het manuscript, en de personen met langdurige COVID die feedback hebben gegeven op de eerste vragenlijst en de pilotvragenlijst via sociale media hebben gedeeld.

Bijdragen RAT, JL, RMR, JE en LQ hebben dit onderzoek bedacht, gepland en ontworpen. JL, JE en LQ hebben financiering verkregen. RAT en LQ hebben gegevens verzameld. RAT en JL hebben gegevensanalyses uitgevoerd. RAT, JL, JE en LQ hebben de gegevens geïnterpreteerd. RAT en JL hebben het volledige manuscript opgesteld. JE, LQ en RMR hebben het manuscript geredigeerd. RAT, JL, RMR, JE en LQ hebben de definitieve versie goedgekeurd. LQ staat garant en verklaart dat alle genoemde auteurs voldoen aan de criteria voor auteurschap en dat er geen anderen zijn weggelaten die aan de criteria voldoen.

Financiering Dit onderzoek werd gedeeltelijk gefinancierd door de Ehlers-Danlos Syndrome Research Foundation (geen toekenningsnummer vermeld) en The Ehlers-Danlos Society (geen toekenningsnummer vermeld). De financiers hebben echter geen rol gespeeld in het onderzoek, dat onafhankelijk door de auteurs is uitgevoerd.

Disclaimer De hoofdauteurs bevestigen dat het manuscript een eerlijk, nauwkeurig en transparant verslag is van het onderzoeksrapport; dat geen belangrijke aspecten van het onderzoek zijn weggelaten en dat eventuele afwijkingen van het geplande (en, indien relevant, geregistreerde) onderzoek zijn toegelicht.

Concurrerende belangen Geen vermeld.

Betrokkenheid van patiënten en publiek Patiënten en/of het publiek waren betrokken bij het ontwerp, de uitvoering, de rapportage of de verspreiding van dit onderzoek. Zie het hoofdstuk 'Methoden' voor meer informatie.

Toestemming van de patiënt voor publicatie Niet van toepassing.

Ethische goedkeuring Deze studie betreft menselijke deelnemers en is goedgekeurd door de Research Ethics and Governance Committee van de Brighton and Sussex Medical School (ER/BSMS9B02/6/4). De deelnemers hebben voorafgaand aan hun deelname aan de studie geïnformeerde toestemming gegeven.

Herkomst en peer review Niet in opdracht uitgevoerd; extern peer reviewed.

Verklaring inzake de beschikbaarheid van gegevens Gegevens zijn beschikbaar op redelijk verzoek.

Aanvullend materiaal Deze inhoud is geleverd door de auteur(s). Het is niet gecontroleerd door BMJ Publishing Group Limited (BMJ) en is mogelijk niet peer-reviewed. Alle besproken meningen of aanbevelingen zijn uitsluitend die van de auteur(s).
van de auteur(s) en worden niet onderschreven door BMJ. BMJ wijst alle aansprakelijkheid en verantwoordelijkheid af die voortvloeit uit het vertrouwen dat in de inhoud wordt gesteld. Wanneer de inhoud vertaald materiaal bevat, garandeert BMJ niet de nauwkeurigheid en betrouwbaarheid van de vertalingen (met inbegrip van maar niet beperkt tot lokale voorschriften, klinische richtlijnen, terminologie, geneesmiddelennamen en geneesmiddelendoseringen) en is BMJ niet verantwoordelijk voor fouten en/of weglatingen die voortvloeien uit vertaling en aanpassing of anderszins.

Open access Dit is een open access-artikel dat wordt verspreid in overeenstemming met de Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)-licentie, die anderen toestaat om dit werk op niet-commerciële basis te verspreiden, te remixen, aan te passen en erop voort te bouwen, en hun afgeleide werken onder andere voorwaarden in licentie te geven, op voorwaarde dat het oorspronkelijke werk correct wordt geciteerd, de juiste bronvermelding wordt gegeven, eventuele wijzigingen worden aangegeven en het gebruik niet-commercieel is. Zie: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

ORCID-ID's
Regina A Torok http://orcid.org/0009-0002-3128-6905 Jeffrey Lubell http://orcid.org/0000-0002-0463-8496 Lisa Quadt http://orcid.org/0000-0002-5896-916X

REFERENTIES

1 Wereldgezondheidsorganisatie. Een klinische casusdefinitie van post-COVID-19-conditie door een Delphi-consensus. n.d. Beschikbaar: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf? sequence=12021
2 National Academies of Sciences E, and Medicine. Een definitie van langdurige COVID: een chronische, systemische ziekte met ingrijpende gevolgen. Washington, DC: The National Academies Press, 2024.
3 Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, *et al*. Karakterisering van langdurige COVID in een internationaal cohort: 7 maanden symptomen en hun impact. *EClinicalMedicine* 2021;38:101019.
4 Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, *et al*. Long COVID: belangrijkste bevindingen, mechanismen en aanbevelingen. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:133–46.
5 Ford ND, Slaughter D, Edwards D, *et al*. Langdurige COVID en aanzienlijke beperking van activiteiten bij volwassenen, naar leeftijd - Verenigde Staten, juni 1-13, 2022, tot 7-19 juni 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:866–70.
6 Al-Aly Z, Davis H, McCorkell L, *et al*. Wetenschap, onderzoeks en en beleid rond langdurige COVID. *Nat Med* 2024;30:2148–64.
7 Mulvey MR, Macfarlane GJ, Beasley M, *et al*. Bescheiden verband tussen hypermobiliteit van gewrichten en invaliderende en beperkende musculoskeletale pijn: resultaten van een grootschalig onderzoek onder de algemene bevolking. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1325–33.
8 Castori M, Tinkle B, Levy H, *et al*. Een kader voor de classificatie van gewrichtshypermobiliteit en aanverwante aandoeningen. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:148–57.
9 Eccles JA, Thompson B, Themelis K, *et al*. Meer dan alleen botten: de relevantie van varianten van bindweefsel (hypermobiliteit) voor fibromyalgie, ME/CVS en controverses rond diagnostische e classificatie: een observationeel onderzoek. *Clin Med (Lond)* 2021;21:53–8.
10 Bragée B, Michos A, Drum B, *et al*. Tekenen van intracraniële hypertensie, hypermobiliteit en craniocervicale obstructies bij patiënten met myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom. *Front Neurol* 2020;11:828.

Ai vertaling- niet verantwoordelijk voor fouten

BMJ Public Health: voor het eerst gepubliceerd als 10.1136/bmjph-2025-002949 op 17 september 2025. Gedownload van https://bmjpublichealth.bmj.com op 20 november 2025 door gast. Beschermd door auteursrecht, ook voor gebruik in verband met tekst- en datamining, AI-training en soortgelijke technologieën.

11 Castori M, Celletti C, Camerota F, *et al*. Chronisch vermoeidheidssyndroom wordt vaak gediagnosticeerd bij patiënten met het Ehlers-Danlos-syndroom van het hypermobiliteitstype/gewrichtshypermobiliteitssyndroom. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:597–8.
12 Renz-Polster H, Tremblay M-E, Bienzle D, *et al*. De pathobiologie van myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom: het geval van neurogliale insufficiëntie door . *Front Cell Neurosci* 2022;16:888232.
13 Rowe PC, Barron DF, Calkins H, *et al*. Orthostatische intolerantie en chronisch vermoeidheidssyndroom geassocieerd met het Ehlers-Danlos-syndroom. *J Pediatr* 1999;135:494–9.
14 Barron DF, Cohen BA, Geraghty MT, *et al*. Gewrichtshypermobiliteit komt vaker voor bij kinderen met chronisch vermoeidheidssyndroom dan bij gezonde kinderen zonder chronisch vermoeidheidssyndroom. *J Pediatr* 2002;141:421–5.
15 Midtlien JP, Curry BP, Chang E, *et al*. Karakterisering van een nieuw klinisch fenotype: het naast elkaar bestaan van cerebrale veneuze uitstroom en chronische bindweefselaandoeningen. *Front Neurol* 2023;14:1305972.
16 Campen L, Rowe P, Visser F. Patiënten met myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom en hypermobiliteit van de gewrichten vertonen tijdens orthostatische stresstests een grotere afname van de cerebrale bloedstroom dan patiënten zonder hypermobiliteit: een case-controlstudie. *MRAJ* 2021;9.
17 Weigel B, Eaton-Fitch N, Thapaliya K, *et al*. Ziektebeeld en kwaliteit van leven bij myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom en post-COVID-19-syndroom: een Australisch pilot- -onderzoek. *Qual Life Res* 2024;33:2489–507.
18 Eccles JA, Cadar D, Quadt L, *et al*. Is hypermobiliteit van gewrichten gekoppeld aan zelfgerapporteerd niet-herstel van COVID-19? Case-control bewijs uit de Britse COVID Symptom Study Biobank. *BMJ Public Health* 2024;2:e000478.
19 Grach SL, Dudenkov DV, Pollack B, *et al*. Overlappende aandoeningen bij Long COVID in een academisch centrum met meerdere locaties. *Front Neurol* 2024;15:1482917.
20 Hakim AJ, Grahame R. Een eenvoudige vragenlijst om hypermobiliteit op te sporen: een aanvulling op de beoordeling van patiënten met diffuse e musculoskeletale pijn. *Int J Clin Pract* 2003;57:163–6.
21 Singh H, McKay M, Baldwin J, *et al*. Beighton-scores en drempelwaarden gedurende de levensloop: transversaal onderzoek onder een Australische e populatie. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1857–64.
22 Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, *et al*. Risicofactoren geassocieerd met post-COVID-19-conditie. *JAMA Intern Med* 2023;183:566.
23 Muthén L, Muthén B. Statistische analyse met latente variabelen: Mplus gebruikershandleiding. Los Angeles: Muthén & Muthén, 2012.
24 Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute en postacute gevolgen geassocieerd met SARS-CoV-2-herinfectie. *Nat Med* 2022;28:2398–405.
25 Bartlett ML, Sova D, Jain M. Erfelijke bindweefselaandoeningen en risico op post-acute SARS-CoV-2. *Virussen* 2024;16:461.
26 Miller AJ, Stiles LE, Sheehan T, *et al*. Prevalentie van hypermobiel Ehlers-Danlos-syndroom bij posturale orthostatische tachycardie - syndroom. *Auton Neurosci* 2020;224:102637.
27 Smith SJ, Sichlau MJ, Smith BH, *et al*. Verbetering van chronische bekkenpijn, orthostatische intolerantie en symptomen van interstitiële cystitis na behandeling van bekkenveneuze insufficiëntie. *Phlebology* 2024;39:202–13.
28 Monaco A, Choi D, Uzun S, *et al*. Verband tussen mastcelgerelateerde aandoeningen en hypermobiele syndromen: een overzicht van de literatuur. *Immunol Res* 2022;70:419–31.
29 Batiha GE-S, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, *et al*. Pathofysiologie van post-COVID-syndromen: een nieuw perspectief. *Virol J* 2022;19:158.
30 Jahanbani F, Sing JC, Maynard RD, *et al*. Longitudinale cytokine- en multimodale gezondheidsgegevens van een extreem ernstige ME/CVS-patiënt met HSD geven inzicht in immunopathologie en de ernst van de ziekte. *Front Immunol* 2024;15:1369295.
31 Rodgers KR, Gui J, Dinulos MBP, *et al*. Het hypermobiliteitstype van het Ehlers-Danlos-syndroom wordt in verband gebracht met reumatische aandoeningen. *Sci Rep* 2017;7:39636.
32 Chen H-J, Appelman B, Willemen H, *et al*. Overdracht van IgG van patiënten met langdurige COVID veroorzaakt symptomen bij muizen. Cold Spring Harbor Laboratory, 2024.
33 Santos Guedes de Sa K, Silva J, Bayarri-Olmos R, *et al*. Een causaal verband tussen auto-antilichamen en neurologische symptomen bij langdurige COVID. *medRxiv* 2024.
34 Wu L, Zhang Z, Liang X, *et al*. Disfunctie van het glymfatisch systeem bij herstelde patiënten met milde COVID-19: een DTI-ALPS-onderzoek. *iScience* 2024;27:108647.
35 Lubell J. Mensen met een bindweefselaandoening zijn mogelijk extra kwetsbaar voor de endotheelbeschadiging die kenmerkend is voor langdurige COVID vanwege de kwetsbaarheid van hun bloedvaten en trage wondgenezing. *Angiogenesis* 2024;27:123–4.
36 Friedlander RM. Congenitaal en verworven Chiari-syndroom. *N Engl J Med* 2024;390:2191–8.
37 Milhorat TH, Bolognese PA, Nishikawa M, *et al*. Syndroom van occipito-atlanto-axiale hypermobiliteit, craniale verzakking en Chiari-misvorming type I bij patiënten met erfelijke aandoeningen van het bindweefsel van de . *SPI* 2007;7:601–9.
38 Greene C, Connolly R, Brennan D, *et al*. Verstoring van de bloed-hersenbarrière en aanhoudende systemische ontsteking bij personen met langdurige COVID-gerelateerde cognitieve stoornissen. *Nat Neurosci* 2024;27:421–32.
39 VanElzakker MB, Bues HF, Brusaferri L, *et al*. Neuro-inflammatie bij post-acute sequelae van COVID-19 (PASC) zoals beoordeeld door [^{11}C] PBR28 PET, correleert met metingen van vaatziekten. *Brain Behav Immun* 2024;119:713–23.
40 Henderson FC, Schubart JR, Narayanan MV, *et al*. Craniocervicale instabiliteit bij patiënten met Ehlers-Danlos-syndromen: analyse van de resultaten na occipito-cervicale fusie. *Neurosurg Rev* 2024;47.
41 Zhou Z, Zhao T, Sekendiz Z, *et al*. Verminderde klaring van cerebrospinale vloeistof
18F-FEPPA-klaring in langdurige COVID wijst op een veranderde werking van het glymfatisch- systeem. *J Nucl Med* 2024;65(supplement 2):242407.
42 Maxwell AJ. Het complexe pad naar intracraniële hypertensie en CSF-lekkage bij mensen met hypermobiliteit en dysautonomie; de theorie van het spiky-leaky syndroom van de ' '. *MAR Pediatrics* 2024;5.
43 Halverson CME, Penwell HL, Francomano CA. Door clinici ervaren traumatisering als gevolg van moeilijke medische ontmoetingen: resultaten van een kwalitatief interviewonderzoek naar het Ehlers-Danlos-syndroom. *SSM Qual Res Health* 2023;3:100237.

BMJ Public Health: voor het eerst gepubliceerd als 10.1136/bmjph-2025-002949 op 17 september 2025. Gedownload van https://bmjpublichealth.bmj.com op 20 november 2025 door gast. Beschermd door auteursrecht, inclusief voor gebruik in verband met tekst- en datamining, AI-training en soortgelijke technologieën.