

# Neuropsychiatrische aspecten van long COVID

D.S. Everaerd, S. Biere-Rafi

- Achtergrond** Aanhoudende klachten na COVID-19 zijn wereldwijd een groot probleem, waarbij steeds duidelijker wordt dat ook neuropsychiatrische klachten hier onderdeel van uitmaken.
- Doel** Overzicht van huidige stand van kennis over de klinische presentatie, risicofactoren, preventie en behandeling van neuropsychiatrische symptomen en stoornissen na COVID-19.
- Methode** PRISMA-literatuuronderzoek.
- Resultaten** Veelvoorkomend na COVID-19 zijn angst, depressie en posttraumatische stresssymptomen. Cognitieve symptomen komen ook veel voor en vertonen een ongunstig natuurlijk beloop, waarbij er nog weinig zicht is op risicofactoren waardoor men deze klachten kan krijgen. Vrouwen en patiënten na IC-opname, delier of met somatische comorbiditeit hebben een hoger risico op aanhoudende neuropsychiatrische klachten na COVID-19. Vaccinatie heeft mogelijk een beschermend effect tegen het ontstaan van aanhoudende cognitieve klachten na COVID-19. Er is nauwelijks bewijs voor effectieve behandelingen voor post-COVID-gerelateerde neuropsychiatrische klachten.
- Conclusie** Er is meer onderzoek noodzakelijk naar risicofactoren, diagnostiek en met name effectieve behandelingen voor aanhoudende neuropsychiatrische klachten na COVID-19. Tot die tijd kunnen mogelijk richtlijnen over bekende aandoeningen met soortgelijke klachten een rol spelen in zowel de diagnostiek als behandeling van aanhoudende neuropsychiatrische klachten na COVID-19.

Hoewel de COVID-19-pandemie wereldwijd in rustiger vaarwater lijkt te komen, kampt nog steeds een groot aantal mensen met de gevolgen van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie. De World Health Organization (WHO) telde op 1 maart 2023 wereldwijd ruim 675 miljoen gevallen van COVID-19, wat waarschijnlijk een onderschatting is vanwege beperkte testcapaciteiten.<sup>1</sup> Onderzoek toont aan dat ongeveer 15% van de patiënten met COVID-19 in enige mate klachten houdt 4 weken na het doormaken van de infectieziekte, wat daalt naar 5% na 4 weken en 2% na 12 weken.<sup>2</sup> Voor persisterende klachten na COVID-19 wordt ook wel de term 'long COVID' gebruikt, waarbij de term 'aanhoudende symptomatische COVID-19' wordt gebruikt wanneer de klachten 4 tot 12 weken aanhouden en de term 'post-COVID-syndroom' wanneer de klachten langer dan 12 weken aanhouden.<sup>3</sup> De WHO definieerde het post-COVID-19-syndroom onlangs als symptomen die meestal binnen 3 maanden na COVID-19 ontstaan, minimaal 2 maanden aanhouden en niet verklaard kunnen worden door een alternatieve diagnose.<sup>4</sup>

De klachten van long COVID kunnen sterk variëren en bestaan onder andere uit kortademigheid, hoesten, druk of pijn op de borst, palpitations, vermoeidheid, pijn, slaapproblemen, duizeligheid, sensorische en motorische symptomen, maag-darmklachten, gewrichtsklachten, keel-, neus- en oorklachten, verlies van reuk en smaak, huiduitslag en haaruitval.<sup>3</sup> Aanhoudende (neuro)psychiatrische klachten zijn ook veelvoorkomend en worden mogelijk in de eerste fase van de pandemie niet altijd herkend als long COVID, maar bijvoorbeeld geïdentificeerd als burn-out. Taquet e.a. waren een van de eersten die in grootschalig onderzoek aantoonde dat 33% van de patiënten met COVID-19 in de 6 maanden na een COVID-19-diagnose een neurologische of psychiatrische diagnose kreeg, variërend van bijvoorbeeld een angststoornis (17%) tot psychose (1%).<sup>5</sup> De literatuur over (neuro)psychiatrische aspecten van long COVID staat nog in de kinderschoenen en ontwikkelt zich snel. Met dit literatuuroverzicht willen wij een update geven over de actuele stand van zaken over de klinische symptomen van aanhoudende klachten na

## AUTEURS

**Daphne Everaerd**, (ouderen)psychiater en onderzoeker bij Radboudumc, Nijmegen, voorzitter landelijk casusregister CoviP.

**Sara Biere-Rafi**, huisarts, medisch adviseur C-Support, 's-Hertogenbosch.

### Correspondentie

Dr. Daphne Everaerd (daphne.everaerd@radboudumc.nl).

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-5-2023.

### Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(6):347-353

COVID-19 die relevant is voor de praktijk van de psychiater. Ons tweede doel is om een overzicht te geven over de huidige beschikbare kennis over risicofactoren, preventiemogelijkheden en behandelstrategieën van (neuro)psychiatrische symptomen bij long COVID.

## METHODE

We verrichtten een systematische literatuurstudie in PubMed conform de PRISMA-richtlijnen (figuur 1 en supplement). Studies tot 1 januari 2023 werden geïncludeerd. Voor dit literatuuroverzicht zullen we de term 'long COVID' gebruiken voor alle klachten die na 3 maanden na het doormaken van COVID-19 nog aanwezig zijn.

Op basis van eerdere literatuur en onze klinische ervaring definieerden we een aantal zoektermen.<sup>6,7</sup> De MeSH-term 'post-acute COVID-19 syndrome' werd gecombineerd met de overige zoektermen. Neuropsychiatrische symptomen werden in de zoekstrategie gedefinieerd als stemmingsklachten, angstklachten, posttraumatische stressklachten, psychotische klachten en cognitieve klachten, maar we zochten ook in het algemeen op mentale gezondheid, waarbij we bijvoorbeeld suicidaliteit en verslaving ook meenamen. Vermoeidheid (fatigue) werd bewust niet apart opgenomen als zoekterm, omdat dit in de afwezigheid van andere (neuro)psychiatrische symptomen in de context van long COVID niet als primair (neuro)psychiatrisch probleem wordt beschouwd. Naast (neuro)psychiatrische symptomen en aandoeningen zochten we ook breed op een aantal behandelingen voor (neuro)psychiatrische problematiek, zoals psychotherapie, (cognitieve) revalidatie, farmacotherapie en neurostimulatie. Vanwege het belang van het kunnen includeren van zeer recente publicaties waar mogelijk nog geen MeSH-termen aan zijn toegekend, breidden we de zoekopdracht uit met losse zoektermen in PubMed, waarbij we opnieuw naar de combinatie long COVID-19 (hier breed gedefinieerd) en overige zoektermen zochten (supple-

ment). In de zoekstrategie zelf werden aanvankelijk geen restricties of filters toegepast, behoudens dat enkel studies gepubliceerd in 2020 of later werden geïncludeerd. Studies met 'pandemic' of 'epidemic' in titel of samenvatting werden niet meegenomen in de zoekstrategie om artikelen over de psychologische gevolgen van de pandemie uit te sluiten. Artikelen met de combinatie van 'memory immune' of 'memory T cell' in titel of samenvatting namen we eveneens niet op. Dit leverde dermate veel resultaten op voor de zoekstrategie naar klinische symptomen (2993) dat we een extra selectie maakten voor onderzoeksartikelen, ter uitsluiting van bijvoorbeeld case reports en editorials (zie figuur 1A). Vervolgens selecteerden we artikelen na bestudering van het abstract op basis van de volgende criteria: Engelse of Nederlandse taal, onderzoekspopulatie volwassenen of ouderen, inhoudelijke geschiktheid waaronder follow-upduur van minimaal 3 maanden na doormaken van COVID-19 en focus op (neuro)psychiatrische klachten. Deze selectie werd gemaakt door een van de auteurs, waarbij de andere auteur een tweede controle deed. Met een handmatige zoekactie voegden we op basis van onze kennis nog enkele relevante, maar door de zoekopdracht gemiste artikelen toe.

Van de geselecteerde artikelen namen we de relevantste artikelen uiteindelijk mee in de resultaten. Het overzicht van alle gescreende artikelen met daarbij de toewijzing naar inclusie of exclusie is toegevoegd als supplement.

## RESULTATEN

### Klinische presentatie

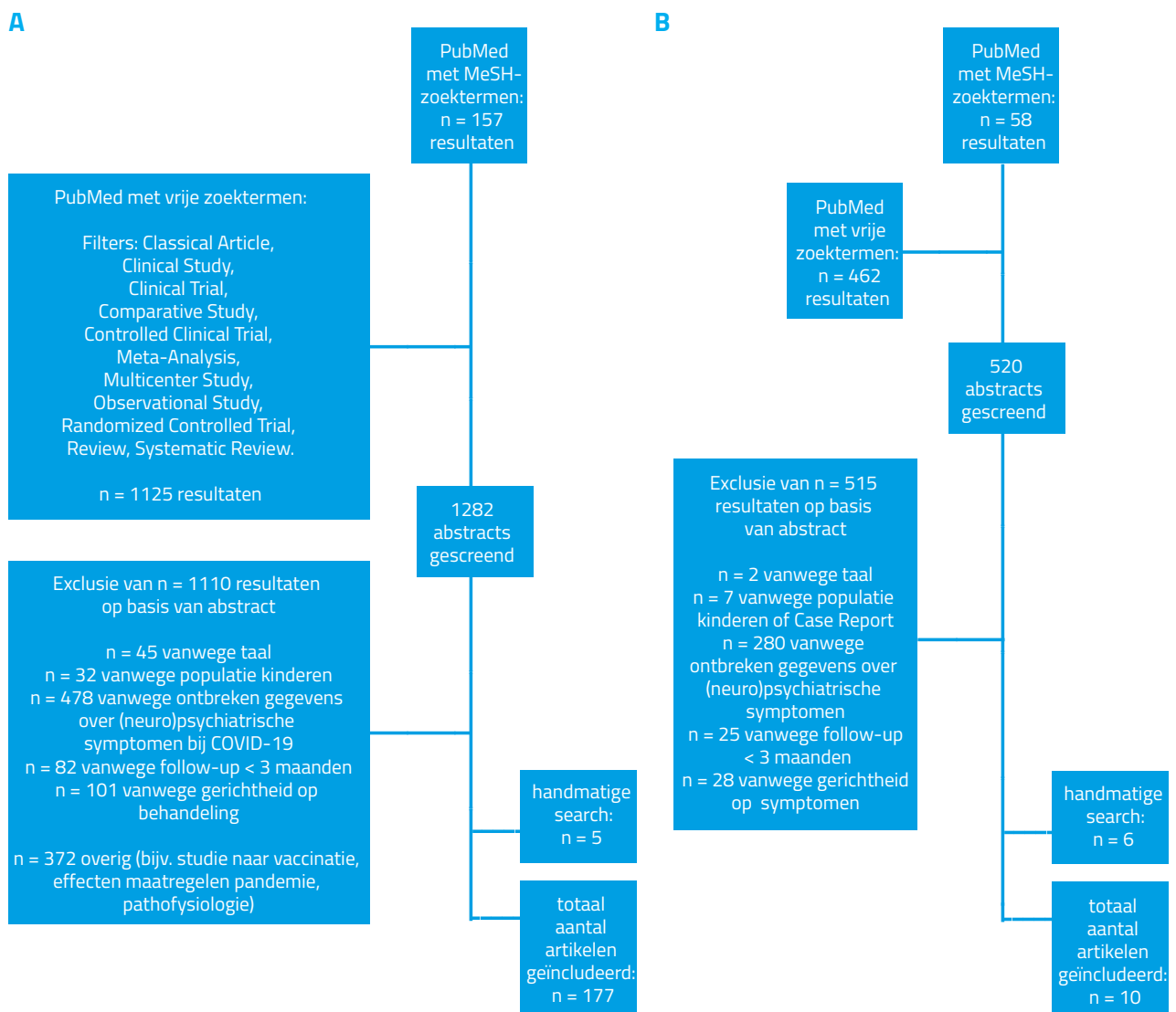
Psychische klachten na COVID-19 komen frequent voor en bestaan met name uit affectieve en cognitieve symptomen en stoornissen. In een Britse prospectieve cohortstudie bij opgenomen patiënten met COVID-19 bleek bijvoorbeeld 25% van hen klinisch significante symptomen van angst en depressie te rapporteren 2 tot 7 maanden na ontslag uit het ziekenhuis.<sup>8</sup> 12,2% rapporteerde posttraumatische stressklachten. Interessant

Tabel 1. Mogelijke risicofactoren voor (neuro)psychiatrische symptomen bij long COVID

AFFECTIEVE SYMPTOMEN	COGNITIEVE SYMPTOMEN
IC-opname	Ernstige depressieve symptomen
Delier	Mate van systemische inflammatie*
Obesitas	Delta-variant en omikron-variant
Somatische comorbiditeit	
Kortademigheid	
Vermoeidheid	
Ernstige COVID-19*	
Vrouwelijk geslacht	
Hogere leeftijd (ouderen)**	
Delta-variant en omikron-variant***	

\*Literatuur is hierover niet eenduidig  
 \*\*Alleen voor depressieve symptomen  
 \*\*\*Alleen voor angststoornissen

Figuur 1. Stroomdiagram systematisch PRISMA-literatuuronderzoek: A. naar klinische presentatie van (neuro)psychiatrische symptomen; B. naar behandeling van (neuro-)psychiatrische symptomen



genoeg leken neurocognitieve symptomen, gedefinieerd als een score op de *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) lager dan 23, los te staan van de andere clusters van (somatische) symptomen. Dit bevestigt de hypothese dat andere mechanismen dan de mate van acute longschade tijdens COVID-19 betrokken zijn bij het ontstaan van deze langdurige klachten.

Neuropsychiatrische klachten lijken nog lang aan te houden na de ziekenhuisopname. Een recente studie met langdurige follow-up van post-IC-patiënten laat zien dat 1 jaar na IC-opname nog 26,2% psychische klachten ervaart, waarbij 17,9% van de patiënten angstklachten rapporteert, 18,3% depressieve klachten, 9,8% post-traumatische stressklachten en 16,2% had cognitieve symptomen, waarbij echter in een niet-COVID-19-cohort vergelijkbare getallen werden gevonden.<sup>9</sup> Cognitieve symptomen lijken van alle long-COVID-klachten het ongunstigste natuurlijk beloop te vertonen en zijn na 1 jaar nog aanwezig bij bijna een kwart van de patiënten.<sup>10</sup> In een retrospectieve studie bij bijna anderhalf miljoen patiënten laten affectieve symptomen een gunstig beloop zien, maar cognitieve symptomen en psychotische symptomen komen na 2 jaar follow-up nog steeds vaker voor bij patiënten die COVID-19 doormaakten, vergeleken met een gematchte controlegroep die andere respiratoire infecties hadden.<sup>11</sup>

Het is opvallend dat psychotische symptomen en verslavingsproblemen beperkt worden genoemd in de artikelen. Taquet e.a. zijn de enige auteurs die in een retrospectieve cohortstudie onder meer dan 200.000 patiënten een toegenomen incidentie van psychotische stoornissen en een onveranderde incidentie van verslavingsstoornissen rapporteren.<sup>5,12</sup>

## Risicofactoren

Vrouwen hebben waarschijnlijk een hoger risico op psychische klachten na COVID-19 dan mannen (zie [tabel 1](#)). Ouderen lijken specifiek een groter risico op depressieve symptomen te hebben.<sup>13</sup> Waar onderzoek aantoont dat de ernst van COVID-19, IC-opname en encefalopathie of delier in de acute fase samenhangen met een grotere kans op symptomen van depressie en angst, lijkt deze samenhang niet duidelijk te zijn voor neurocognitieve symptomen.<sup>13,14</sup> Het gebruik van corticosteroiden lijkt vooral samen te hangen met acute symptomen van delier, manie en psychose. Of dit ook tot langdurige symptomen leidt, is vooralsnog onduidelijk.<sup>14</sup> Somatische factoren lijken ook van invloed te zijn. Psychische klachten hingen in een clusteranalyse in een grote Britse prospectieve cohortstudie sterk samen met lichamelijke gezondheid na COVID-19. Met name obesitas, comorbiditeit, kortademigheid en vermoeidheid hingen samen met de ernst van de psychische symptomen. In tegenstelling tot de bevindingen bij de eerdergenoemde studies hingen psychische klachten in deze studie niet samen met de ernst van de acute COVID-19-episode.<sup>8</sup>

Over risicofactoren voor cognitieve symptomen na COVID-19 is minder bekend. De ernst van depressieve symptomen zou mogelijk cognitieve disfunctie kunnen voorspellen. Daarnaast zijn er enkele aanwijzingen dat markers voor systemische inflammatie, zoals CRP, cognitief functioneren na COVID-19 kunnen voorspellen.<sup>15</sup> Ten slotte zijn er ook aanwijzingen dat de delta- en de omikron-variant van SARS-CoV-2 tot meer cognitieve problemen en angststoornissen leiden dan de alfa-variant.<sup>12</sup> De bevinding dat cognitieve symptomen niet samen lijken te hangen met de ernst van de doorge maakte COVID-19-episode is vrij consistent over de verschillende studies.

## Behandeling

Over de behandeling van neuropsychiatrische klachten bij long COVID vonden we slechts 10 artikelen (zie [figuur 1B](#)).

### De paramedische herstellzorg

Fysieke activiteit wordt doorgaans als vanzelfsprekend gezien voor herstel na ziekte en naast een positieve invloed op conditie en fysieke klachten, zijn de mentale voordelen ook aangetoond. Al vrij snel in de pandemie werd derhalve de paramedische herstellzorg opgetuigd, zoals fysiotherapie of oefentherapie, ergotherapie, logopedie en diëtiëk. Hoewel goede onderzoeken naar de effectiviteit momenteel ontbreken, hechten patiënten doorgaans veel waarde aan revalidatie (lieft in een multidisciplinaire setting). Mogelijk spelen hierbij de opgedane kennis en expertise door deze zorgverleners en de herkenning en erkenning van de klachten ook een rol.<sup>16</sup> Hoewel met name de ergotherapeut in de praktijk veel ondersteuning biedt voor neurocognitieve klachten, is het onduidelijk in hoeverre de herstellzorg daadwerkelijk bijdraagt aan het herstel van deze klachten.

In onder meer het Verenigd Koninkrijk zijn er inmiddels ruim 90 poliklinieken opgericht voor diagnose, behandeling en revalidatie van klachten van long COVID. Naast behandeling van fysieke klachten is hierin de behandeling van cognitieve en psychologische klachten, veelal uitgevoerd door een ergotherapeut of psycholoog, ook opgenomen.<sup>17</sup>

Helaas liet een review verschenen in november 2021 zien dat er maar beperkt aandacht was voor behandeling van cognitieve klachten in deze revalidatieprogramma's. In slechts 13 van de 48 artikelen werd psychologische ondersteuning en in 3 artikelen cognitieve revalidatie aanbevolen als onderdeel van de therapie.<sup>18</sup>

In een Britse studie met een onlinevragenlijst (april-mei 2021) met 477 deelnemers werd een overwegend negatieve impact van fysieke activiteit beschreven op long-COVID-klachten in het algemeen. In dit onderzoek verbeterde de mentale gezondheid (bijvoorbeeld stemmingsklachten) echter juist wel als gevolg van fysieke activiteit (in 7,55%; 36/477).<sup>19</sup>

In mei 2022 werd in een systematische review in slechts 1 van de 5 geïncludeerde RCT's, de invloed van revalida-

tie op stemmingsklachten onderzocht.<sup>20</sup> Hier werd een significante reductie gezien van angstklachten na het doorlopen van een zes weken durend longrevalidatieprogramma, ten opzichte van geen interventie.

### Cognitieve revalidatie

In de dagelijkse praktijk is er voor patiënten met neurocognitieve klachten naast ergotherapie vanuit paramedische herstellingsregeling geen behandeling beschikbaar. In de literatuur is er slechts één studie beschikbaar die de effecten van een neuropsychologisch revalidatieprogramma onderzoekt op neurocognitieve klachten na COVID-19. Tussen juni 2020 en september 2021 onderzochten 91 patiënten met long COVID die cognitieve klachten hadden, gedurende 8 weken een neuropsychologisch revalidatieprogramma (naast fysiotherapie en ademhalingstherapie).<sup>21</sup> Bij neuropsychologisch onderzoek was er een significante verbetering in het kortetermijngeheugen en vermindering van klachten van angst en depressie. De effecten waren groter dan gemeten in de controlegroep (n = 23) zonder objectieerbare cognitieve klachten die geen neurorevalidatie hadden ondergaan.

Er zijn nog geen resultaten bekend van onderzoeken naar cognitieve gedragstherapie bij long COVID. In het verleden is deze therapie onderzocht bij patiënten met ME/CVS en patiënten met Q-koortsvermoeidheidssyndroom waarbij er kritiek is geweest op de kwaliteit van de onderzoeken (o.a. te kleine omvang met niet duidelijk vooraf gedefinieerde en discutabele uitkomstmaten die niet representatief waren voor het daadwerkelijk functioneren van de patiënten).<sup>22</sup> Hierop is o.a. de NICE-guideline voor ME/CVS aangepast en is deze behandeling niet langer als curatieve optie, maar als ondersteunde behandeling opgenomen in de richtlijn. Omdat sommige patiënten reeds scepsis ervaren vanuit de samenleving over de diagnose long COVID en ondervinden dat ook zorgverleners hun klachten dikwijls psychologiseren, is deze behandeling onder sommige patiënten met long COVID omstreden.

### Overige interventies

In een kleinschalige Israëlische studie werden 73 patiënten gerandomiseerd om dagelijks 40 sessies hyperbare zuurstoftherapie (5 sessies per week gedurende 2 maanden) of placebo te krijgen.<sup>23</sup> 1 tot 3 weken na de laatste behandeling was er een significante verbetering van cognitieve functies (met name aandacht en executieve functies) en psychiatrische klachten (met name depressie). Deze verbetering was geassocieerd met op MRI verbeterde perfusie en veranderingen van de microstructuur van de betreffende hersengebieden. Helaas is het nog onduidelijk of deze verbetering van de klachten ook op lange termijn aanhoudt en voor welke patiënten deze behandeling aan te bevelen zou zijn.

We concluderen dat in de praktijk vooral revalidatie wordt toegepast als behandeling voor aanhoudende klachten na COVID-19; echter, hier is nog onvoldoende

wetenschappelijke onderbouwing voor. In de weinige onderzoeken die er zijn, worden neuropsychiatrische klachten als uitkomstmaat maar zeer beperkt meegenomen. Overige interventies zoals cognitieve revalidatie of farmacotherapie zijn nog onvoldoende onderzocht.

### Preventie

Vanwege het gebrek aan behandelopties voor neuropsychiatrische klachten na COVID-19 is preventie hiervan des te belangrijker. Aangezien vaccinatie tegen COVID-19 het risico op symptomatische COVID-19 verkleint, kunnen hiermee mogelijk ook neuropsychiatrische klachten die onderdeel zijn van long COVID worden voorkomen. Studies naar het effect van vaccinatie zijn door hun observationele studieopzet in combinatie met een heterogene definitie van long COVID van matige kwaliteit. In een review waarin 15 studies tot januari 2022 waren meegenomen, was er een beschermend effect van vaccinatie tegen het ontstaan van long COVID (variërend van 50-80% reductie).<sup>24</sup> In maar twee studies werd ingegaan op afzonderlijke long-COVID-klachten, waarvan maar één studie de invloed op cognitieve klachten betrof. In deze crosssectionele studie met 951 deelnemers was er een beschermend effect van vaccinatie tegen klachten van concentratieverlies voor deelnemers die twee of drie doses van het vaccin hadden gekregen, ten opzichte van ongevaccineerden (RR = 0,59 (95%-BI: 0,17-2,06; p = 0,41)). Hoewel vaccinatie het risico op SARS-CoV-2-infectie en zodoende op long COVID mogelijk verkleint, kunnen doorbraakinfecties nog steeds leiden tot aanhoudende klachten. Daarom blijft het van belang naast preventie aandacht te houden voor behandelopties. Daarnaast kan onderzoek naar de invloed van vaccinaties, die de klachten mogelijk gunstig zou beïnvloeden, bijdragen aan inzichten over de onderliggende pathofysiologische mechanismen.

Ook de invloed van antivirale middelen zoals het combinatiepreparaat nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid) in het acute stadium van de ziekte op het voorkomen van long COVID wordt momenteel nog onderzocht. Een positief effect hiervan zou de hypothese van virale persistentie verder kunnen onderbouwen.

## DISCUSSIE

Psychische klachten na COVID-19 komen veel voor, waarbij met name angst, depressie en posttraumatische stresssymptomen worden gezien. Cognitieve symptomen komen ook veel voor en vertonen een ongunstig natuurlijk beloop, waarbij er nog weinig zicht is op risicofactoren voor deze klachten. Vrouwen en patiënten na IC-opname, delier of met somatische comorbiditeit hebben een hoger risico op aanhoudende psychische klachten na COVID-19. Er is nog nauwelijks bewijs voor effectieve behandelingen voor post-COVID-gerelateerde neuropsychiatrische klachten. Hoewel er een overwegend beschermend effect van vaccinaties wordt beschre-



ven tegen het ontstaan van aanhoudende klachten na COVID-19, zijn de studies van matige kwaliteit. De impact van aanhoudende klachten na COVID-19 op de patiënt, maar ook op de samenleving is enorm. In een cohortstudie onder meer dan 1000 opgenomen patiënten met COVID-19 kon bijna 20% van de patiënten 2 tot 7 maanden na ontslag uit het ziekenhuis geen arbeid meer verrichten zoals voor de ziekte-episode.<sup>8</sup> Ook in eigen land hebben er in 2022 ruim 2000 mensen, die inmiddels na 2 jaar ziekte niet of minder in staat zijn te werken, via de Wet Werk en inkomen naar Arbeidsvermogen (WIA), een arbeidsongeschiktheidsuitkering aangevraagd. In het merendeel van de gevallen zijn de mensen volledig arbeidsongeschikt verklaard. Hoewel exacte gegevens ontbreken, maken in de praktijk cognitieve klachten onderdeel uit van de aanhoudende beperkingen die patiënten ervaren.

### Hypotheses over long COVID

Vanuit immunologisch perspectief zijn de belangrijkste hypothesen voor long COVID: de aanhoudende aanwezigheid van virusdeeltjes of antigenen en RNA die leidt tot chronische inflammatie; auto-immuunmechanismen; endotheeldisfunctie en vorming van microclots; autonome disfunctie; dysbiose van het microbioom of viroom; weefselschade.<sup>25</sup> Het mechanisme achter aanhoudende (neuro)psychiatrische klachten na COVID-19 is nog niet geheel opgehelderd, maar wordt verondersteld grotendeels via deze mechanismen te verlopen, mede gezien de toenemende kennis over inflammatie en immunologische veranderingen in de pathofysiologie van psychiatrische aandoeningen en niet-aangeboren hersenletsel. Een recent verschenen review laat o.a. zien dat cellulaire veranderingen die zijn gevonden in de hersenen van patiënten met COVID-19 bestaan onder andere uit T-celinfiltratie en COVID-19-gerelateerde microglia en astrocytensubpopulaties, die lijken op pathologische veranderingen bij neurodegeneratieve aandoeningen.<sup>25</sup>

In welke mate deze pathofysiologische verschijnselen vervolgens kunnen leiden tot aanhoudende klachten wordt nog volop onderzocht. Ook wordt een longitudinaal onderzoek beschreven dat aantoont dat de hersenen van patiënten na het doormaken van COVID-19 een aantal aanzienlijke veranderingen vertoonden ten opzichte van scans voor de infectie met SARS-CoV-2, in voornamelijk de limbische en olfactorische cortex vergeleken met controlepatiënten. Deze veranderingen bestonden uit afname van grijze stof en bleken gedeeltelijk te correleren met versterkte cognitieve achteruitgang bij de patiënten met COVID-19.<sup>26</sup> Naast neurobiologische schade kunnen ook andere, indirecte mechanismen een rol spelen in het ontstaan van (neuro-)psychiatrische klachten na COVID-19, zoals het effect van aanhoudende sociale isolatie, (zorgen over) verlies van inkomen, zorgen voor naasten en zorgen over toegang tot gezondheidszorg.

### Behandeling

Uit dit literatuuroverzicht blijkt dat er helaas nog weinig bewijs bestaat voor effectieve behandelingen voor long COVID. Wel zijn er wat kanttekeningen te plaatsen bij de inmiddels breed geïmplementeerde revalidatieprogramma's. In de praktijk leidt namelijk voor sommige patiënten de doorgaans routinematig gehanteerde tijdccontingente opbouw van fysieke activiteit tijdens een revalidatietraject tot een toename van fysieke en cognitieve klachten. Dit nadelige effect van inspanning op herstel is bekend van patiënten met ME/CVS en Q-koorts en wordt aangeduid als 'post-exertional malaise' (PEM).<sup>27</sup> De ernst en de duur van de klachten die hierbij ontstaan, staan dan niet in verhouding tot de mate van geleverde fysieke inspanning. Bovendien treden de klachten vaak met vertraging op en hebben een onvoorspelbaar beloop, variërend van dagen tot maanden. In de recentste versie van het KNGF-standpunt 'fysiotherapie bij COVID-19'<sup>28</sup> en onlangs in een herzien advies medisch specialistische beweegzorg post-COVID-19 vanuit de Vereniging voor Sportgeneeskunde<sup>29</sup> wordt geadviseerd een individueel trainingsprogramma te hanteren op geleide van de symptomen en de belastbaarheid van de patiënt en met voldoende rustmomenten tussendoor. Deze richtlijnen worden echter niet altijd even goed opgevolgd.

En hoewel in de geldende FMS- en NHG-richtlijnen verwijzing naar o.a. de neuroloog, revalidatiearts, psychiater of psycholoog bij ernstige cognitieve klachten staat opgenomen, blijken in de praktijk de erkenning van de klachten, het objectiveren ervan en het starten van behandeling/ondersteuning vaak uit te blijven. Het vroegtijdig objectiveren van de cognitieve klachten middels gestandaardiseerde onderzoeken zou kunnen bijdragen aan het herstel ervan. Tevens zouden, ondanks het ontbreken van wetenschappelijke onderbouwing, reeds richtlijnen geformuleerd kunnen worden op basis van klinische ervaringen of kennis van aandoeningen die gepaard gaan met soortgelijke klachten.

Gezien de reeds bestaande aanwijzingen in de literatuur voor o.a. neuro-inflammatie als een van de mogelijke oorzaken voor de aanhoudende klachten, is echter wel terughoudendheid geboden om de long-COVID-klachten enkel en alleen middels psychologische modellen te verklaren.

Door het gebrek aan behandelopties en perspectief worden momenteel verschillende offlabeltherapieën, buiten studieverband, ingezet voor de aanhoudende fysieke en cognitieve klachten, waarbij er onvoldoende zicht is op het daadwerkelijke effect en mogelijke bijwerkingen. Voorbeelden van andere behandelingen die patiënten in de praktijk ondergaan zijn o.a. *acceptance and commitment therapy* (ACT), *adult sensory integration Timmerman treatment* (ASITT) voor sensorische integratie, cognitieve revalidatie en het gebruik van antidepressiva (veelal SSRI's). Ook vaccins en antivirale middelen tegen COVID-19 zouden hypothetisch eliminatie van resterende virusdeeltje kunnen bewerkstelligen of de

ontregeling van het immuunsysteem kunnen herstellen. De effecten voor de langdurige klachten van genoemde therapieën zijn echter nog niet onderzocht.

Indien risicofactoren voor het ontstaan van neuropsychiatrische klachten bij long COVID worden geïdentificeerd, kunnen aanhoudende klachten worden voorkomen of vroegtijdig worden behandeld. Dit kunnen factoren zijn die samenhangen met de acute infectie, bijvoorbeeld aanwijzingen voor neuro-inflammatie die behandeld kunnen worden met antivirale middelen, of immunotherapie, afhankelijk van de oorzaken. Zo zou men door behandeling in de acute fase van de ziekte mogelijk langdurige klachten kunnen voorkómen.

### Beperkingen

Een belangrijke beperking in onderzoek naar long COVID is dat vrijwel alle onderzoeken observationeel van aard zijn en er vaak geen controlegroep is meegenomen. Hierdoor is niet aangetoond dat er daadwerkelijk een causaal verband bestaat tussen COVID-19 en long COVID. Er zijn echter wel studies verricht met een controlegroep die sterk wijzen naar COVID-19 als directe oorzaak. Taquet e.a. gebruikten bij hun onderzoek naar neurologische en psychiatrische gevolgen van COVID-19 wel een controlegroep.<sup>5</sup> In een recente studie vond men echter dat de neuropsychiatrische gevolgen na ziekenhuisopname voor COVID-19 vergelijkbaar waren met die na opname voor andere acute ernstige respiratoire infecties.<sup>30</sup> De vraag ontstaat dan hoe specifiek deze klachten zijn voor COVID-19. Toekomstige studies zullen zich moeten richten op nauwkeurige diagnostiek van patiënten voor en na COVID-19 om alternatieve verklaringen voor symptomen uit te kunnen sluiten.

Een andere beperking is dat men in een groot deel van de studies gebruikmaakt van (online)zelfrapportage van symptomen, wat waarschijnlijk een overschatting geeft van de problematiek op stoornisniveau. Heterogeniteit in de definitie van long COVID is een beperkende factor voor onderzoek op dit gebied. Dit hebben we enigszins proberen te ondervangen door enkel studies te includeren met een minimale follow-upduur van 3 maanden. Een exacte definitie van neuropsychiatrische symptomen als onderdeel van long COVID bestaat echter (nog) niet.

Bovendien is er nog maar zeer weinig onderzoek gedaan naar interventies voor aanhoudende klachten na COVID-19, waarbij neurocognitieve klachten zeer beperkt zijn meegenomen als uitkomstmaat. De beperkte behandelrichtlijnen die zijn ontwikkeld voor deze klachten schieten daarom vaak tekort als het gaat om de behandeling van de patiënten met complexere klachten.

### Aanbeveling

In het verleden is er onvoldoende aandacht geweest voor aanhoudende klachten na infectieziekten, een fenomeen dat niet nieuw is. Daarom is juist nu meer onderzoek noodzakelijk naar risicofactoren, diagnostiek en met name effectieve behandelingen voor aanhou-

dende (neuropsychiatrische) klachten na COVID-19. Tot die tijd kunnen mogelijk richtlijnen over bekende aandoeningen met soortgelijke klachten (ME/CVS, depressie en niet aangeboren hersenletsel) een rol spelen in zowel de diagnostiek als behandeling van aanhoudende neuropsychiatrische klachten na COVID-19. Tevens dient er aandacht te zijn voor een tijdige ondersteuning gericht op secundaire oorzaken van de psychische klachten zoals de soms ernstige beperkingen in het dagelijkse functioneren, verlies van werk en inkomsten, sociale isolatie en het gebrek aan perspectief op herstel. Indien expertisecentra voor patiënten met long COVID opgericht worden, dienen ook de diagnostiek en behandeling van neurocognitieve klachten hier een prominente plek te krijgen.

### LITERATUUR

- 1 Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, e.a. Coronavirus pandemic (COVID-19). <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- 2 Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, e.a. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27: 1-20.
- 3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Published online January 20, 2021: 1-35.
- 4 Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, e.a. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: e102-7.
- 5 Taquet M, Geddes JR, Husain M, e.a. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 416-27.
- 6 Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, e.a. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun* 2021; 4: fcab297.
- 7 Nersesjan V, Fonsmark L, Christensen RHB, e.a. Neuropsychiatric and cognitive outcomes in patients 6 months after COVID-19 requiring hospitalization compared with matched control patients hospitalized for non-COVID-19 illness. *JAMA Psychiatry* 2022; 79: 486-97.
- 8 Evans RA, McAuley H, Harrison EM, e.a. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1275-87.
- 9 Heesakkers H, Hoeven JG van der, Corsten S, e.a. clinical outcomes among patients with 1-year survival following intensive care unit treatment for COVID-19. *JAMA* 2022; 327: 559-65.
- 10 Robineau O, Zins M, Touvier M, e.a. Long-lasting symptoms after an acute COVID-19 infection and factors associated with their resolution. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2240985.
- 11 Schou TM, Joca S, Wegener G, e.a. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – a systematic review. *Brain Behav Immun* 2021; 97: 328-48.
- 12 Taquet M, Sillett R, Zhu L, e.a. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry* 2022; 9: 815-27.
- 13 Veazie S, Lafavor B, Vela K, e.a. Mental health outcomes of adults hospitalized for COVID-19: A systematic review. *J Affect Disord Reports* 2022; 8: 100312.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.