

Psychiatrische symptomen en COVID-19: resultaten uit een landelijk register

V. van Dee, E.A.M. Janssen, R.M. Blom, W. Cahn, H.C. van Mierlo, R. Mihaescu, J. van Wullften Palthe, R. Zijlstra, R.M. Kok, D.S. Everaerd¹, A. Schellekens¹, CoviP-consortium

- Achtergrond** Psychiatrische aandoeningen worden in verband gebracht met een ernstiger beloop van COVID-19. COVID-19 kan daarnaast leiden tot de novo psychiatrische symptomen.
- Doel** Doel van het casusregister COVID-19 en Psychiatrie (CoviP) is inzicht te krijgen in zowel kwetsbaarheden als beschermende factoren voor het beloop van COVID-19 in een Nederlandse (neuro)psychiatrische populatie.
- Methode** De patiënten werden ingedeeld in drie groepen: patiënten met pre-existente psychiatrische aandoeningen zonder en met nieuwe (neuro)psychiatrische symptomen (NPS) bij patiënten met COVID-19 en patiënten zonder pre-existente psychiatrische aandoeningen die NPS kregen bij COVID-19. We vatten de kenmerken per groep samen en vergeleken de subgroepen.
- Resultaten** Er werden 186 patiënten in het casusregister geïncludeerd. NPS kwamen vaker voor bij een ernstig COVID-19-beloop. Patiënten met pre-existente psychiatrische aandoeningen met NPS tijdens COVID-19 overleden vaker dan patiënten met NPS zonder pre-existente psychiatrische aandoeningen. De meest voorkomende NPS tijdens COVID-19 waren delier (46-70%), angstklachten (53-54%) en insomnie (18-42%).
- Conclusie** NPS zijn mogelijk een uiting van een ernstige COVID-19-episode. Onder de patiënten die NPS kregen bij COVID-19 vonden wij aanwijzingen voor een verhoogd risico op overlijden bij patiënten met pre-existente psychiatrische stoornissen. Aandacht voor de novo psychiatrische symptomen ten tijde van een COVID-19-episode is aangewezen.

Mensen met psychiatrische aandoeningen hebben een verhoogd risico op een ernstiger beloop van COVID-19, met hogere kans op ziekenhuisopname en mortaliteit (Vai e.a. 2021). Als mogelijke bijdragende factoren voor een ernstiger beloop van COVID-19 bij mensen met psychiatrische aandoeningen worden onder andere somatische comorbiditeit, ongezondere leefstijl, slechtere toegang tot somatische zorg en veranderingen in het immuunsysteem beschreven (Vai e.a. 2021). Besmetting met SARS-CoV-2 gaat bij mensen zonder psychiatrische voorgeschiedenis in de acute fase in 20-40% van de gevallen gepaard met (neuro)psychiatrische symptomen (NPS) (Kumar e.a. 2021). De meest voorkomende vorm van NPS bij COVID-19 conform de definitie van neuropsychiatrisch syndroom is een delier, maar ook psychose, stemmingsstoornissen en katatonie

zijn beschreven (Butler e.a. 2020; Varatharaj e.a. 2020). Daarnaast is in de maanden na het doormaken van een SARS-CoV-2-infectie de incidentie van NPS sterk verhoogd (33%), waarbij vooral vermoeidheid, cognitieve stoornissen, angst, somberheid en posttraumatische stressklachten voorkomen (Morin e.a. 2021; Taquet e.a. 2021a). Vanwege verschillen in onder andere behandelstrategieën en beleidskeuzes kunnen beloop en impact van COVID-19 bij patiënten met pre-existente psychiatrische aandoeningen tussen landen verschillen. Ook verschillen landen in hoe de psychiatrische zorg is ingericht. Daarom is het van belang om ook voor de Nederlandse situatie zicht te krijgen op psychiatrische problematiek in relatie tot COVID-19.

AUTEURS

Violet van Dee, arts in opleiding tot psychiater, UMC Utrecht.

Eva A.M. Janssen, arts niet in opleiding tot psychiater, Pro Persona.

Rianne M. Blom, psychiater, Amsterdam UMC.

Wiepke Cahn, psychiater, UMC Utrecht.

Hans C. van Mierlo, psychiater, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht.

Raluca Mishaescu, psychiater, Catharinaziekenhuis, Eindhoven.

Janette van Wulfften Palthe, arts-onderzoeker, Parnassia, Den Haag.

René Zijlstra, psychiater, Centrum Vela, Utrecht.

Rob M. Kok, psychiater, Parnassia, Den Haag.

Daphne S. Everaerd¹, psychiater, Radboudumc, Nijmegen.

Arnt Schellekens¹, psychiater, Radboudumc, Nijmegen.

¹Gedeeld laatste auteur

COVIP-consortium:

Astrid Dirks, psychiater, ggz Oost-Brabant.

Daniëlle C. Cath, psychiater, GGZ Drenthe

Margot Metz, senior wetenschappelijk onderzoeker, GGz Breburg.

Indira Tendolkar, psychiater Radboudumc, Nijmegen

Janneke R. Zinkstok, psychiater, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentie

Violet van Dee (v.vandee@umcutrecht.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-8-2022.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(9):000-000

Met dit doel is in 2020 met steun van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) het casusregister COVID-19 en Psychiatrie (CoviP) opgericht. Een artikel over de achtergrond en de opzet van het casusregister en de CoviP-studie werd eerder gepubliceerd in dit tijdschrift (van Helvoort e.a. 2020). In dit artikel geven we een overzicht van de stand van zaken van het casusregister op dit moment en presenteren we de (demografische) kenmerken van de geïncludeerde patiënten. Om inzicht te krijgen in potentiële kwetsbaarheden en beschermende factoren voor het ontstaan van NPS bij mensen met pre-existente psychiatrische aandoeningen met COVID-19, vergeleken we de groepen met pre-existente psychiatrische aandoeningen met en zonder NPS tijdens COVID-19. Om inzicht te krijgen in de mogelijke invloed van pre-existente psychiatrische aandoeningen op NPS en het beloop van COVID-19 vergeleken we de groepen met NPS met en zonder pre-existente psychiatrische aandoeningen.

METHODE

Studieopzet en populatie

Het huidige onderzoek betrof een retrospectief cohort-onderzoek. Het casusregister werd op 1 april 2020 geopend. Inclusiecriteria waren een doorgemaakte COVID-19-episode bij: 1. patiënten met een pre-existente psychiatrische aandoening, of 2. patiënten (zowel met als zonder pre-existente psychiatrische aandoening) met NPS tijdens de COVID-19-episode. De minimale leeftijd voor inclusie was 16 jaar. In het register werd enkel informatie over het acute beloop van de COVID-19-episode opgenomen, waarbij aan instellingen werd

gevraagd welke symptomen en complicaties naar hun inschatting toe te schrijven waren aan COVID-19. Middels nieuwsbrieven van de NVvP, het aanschrijven van ggz-bestuurders en psychiaters, en publicaties over CoviP wierven we zo veel mogelijk organisaties die zorg verlenen aan mensen met psychiatrische aandoeningen in Nederland voor deelname aan het register. De CMO regio Arnhem-Nijmegen verklaarde het onderzoeksprotocol (protocolnummer 2020-6595) niet WMO-plichtig.

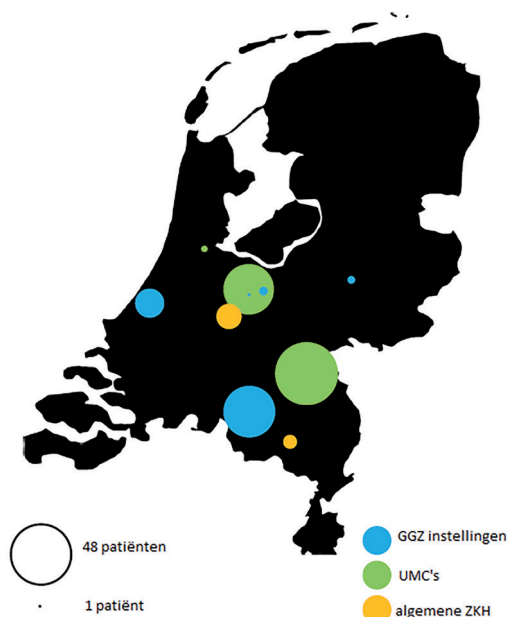
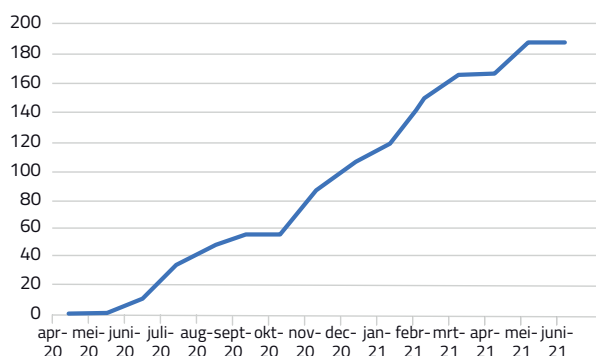
Datacollectie

De data werden verzameld middels een vragenlijst over demografische kenmerken, gegevens over de COVID-19-episode, de psychiatrische aandoening en de behandeling daarvan (zie onlinesupplement voor de vragenlijst). Data werden door behandelaars en medische studenten bij deelnemende instellingen geëxtraheerd uit elektronische medische dossiers en gepseudonimiseerd ingevoerd in de onlinedatabase Castor. De pseudonimatielijst met code per proefpersoon werd per instelling bijgehouden en was niet beschikbaar voor de onderzoekers.

Metingen

COVID-19 werd vastgesteld middels een positieve PCR-test of antigeentest volgens de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO 2020). Ook patiënten bij wie behandelaars een werkdiagnose COVID-19 stelden op basis van sterk klinisch en radiologisch vermoeden waarbij er geen PCR-test beschikbaar was ten tijde van de klachten in de beginfase van de pandemie (n = 4) of bij zeer sterk klinisch vermoeden op basis van klinische en radiologische kenmerken ondanks negatieve PCR-test ten tijde van de klachten (n = 3) werden geïncludeerd.

Figuur 1. Aantal inclusies in CoviP per maand, cumulatief (a); inclusies per type zorginstelling



Psychiatrische aandoeningen, zowel pre-existent als tijdens COVID-19 ontstaan, werden geclassificeerd volgens de DSM-5, op basis van (hetero)anamnestische gegevens, dossierinformatie en/of klinische diagnose. (Neuro)psychiatrische symptomen werden geïnventariseerd op basis van de Acute Respiratory Infection Clinical Characterisation Data Tool (WHO 2020), aangevuld met (neuro)psychiatrische symptomen die op basis van literatuur in verband werden gebracht met COVID-19 (Rogers e.a. 2020). In dit onderzoek verstaan we onder NPS alle ten tijde van een COVID-19-episode nieuw ontstane (neuro)psychiatrische symptomen en aandoeningen en/of toename van pre-existente (neuro)psychiatrische symptomen bij COVID-19, inclusief traumagerelateerde klachten.

Statistische analyse

We verdeelden de patiënten in drie groepen:

1. patiënten met één of meer pre-existente psychiatrische aandoening(en) die COVID-19 doormaakten zonder NPS (P+NPS-);

2. patiënten met één of meer pre-existente psychiatrische aandoening(en) die COVID-19 doormaakten met NPS (P+NPS+);

3. patiënten zonder pre-existente psychiatrische aandoeningen met NPS bij COVID-19 (P-NPS+).

Om de overeenkomsten en verschillen tussen de groepen inzichtelijk te maken gaven we de (demografische) kenmerken en ernst van COVID-19 per groep weer middels prevalentie met 95%-betrouwbaarheidsintervallen. Om inzicht te krijgen in potentiële kwetsbaarheden en beschermende factoren voor het ontstaan van NPS bij mensen met pre-existente psychiatrische aandoeningen met COVID-19, vergeleken we de P+NPS--groep met de P+NPS+-groep. Per groep berekenden we de prevalentie van pre-existente psychiatrische aandoeningen, somatische aandoeningen en COVID-19-kenmerken (symptomen en complicaties) en gaven dit weer in percentages met betrouwbaarheidsintervallen.

Om inzicht te krijgen in de mogelijke invloed van pre-existente psychiatrische aandoeningen op NPS en het beloop van COVID-19 vergeleken we de P+NPS+-groep met de P-NPS+-groep, tevens door per groep de prevalenties te weer te geven.

Alle analyses werden gedaan in R versie 4.0.3. Verschillen werden statistisch significant geacht bij een $p < 0,05$.

RESULTATEN

Inclusies casusregister april 2020-juni 2021

In 2020 toonden 45 zorginstellingen interesse voor deelname, 19 zorginstellingen meldden zich formeel aan bij het casusregister en 10 zorginstellingen leverden data aan. In totaal werden in de periode april 2020-juni 2021 186 patiënten geïncludeerd in het casusregister (figuur 1a), van wie 47% door universitaire medische centra (UMC's), 38% door ggz-instellingen en 15% door algemene ziekenhuizen (figuur 1b).

Kenmerken van geïncludeerde groepen

In totaal includeerden wij 186 patiënten: 56 patiënten met pre-existente psychiatrische aandoeningen die COVID-19 doormaakten zonder NPS (P+NPS-), 87 patiënten met pre-existente psychiatrische aandoeningen die COVID-19 doormaakten met NPS (P+NPS+) en 43 patiënten zonder pre-existente psychiatrische aandoeningen met NPS bij COVID-19 (P-NPS+). De karakteristieken worden per groep weergegeven in tabel 1.

Patiënten met pre-existente psychiatrische aandoeningen met vs. zonder NPS

Wat betreft type psychiatrische problematiek kwamen in de groep patiënten met pre-existente psychiatrische aandoening zonder NPS tijdens COVID-19 (P+NPS-) vaker psychotische stoornissen voor dan in de groep met NPS (P+NPS+). Er was geen verschil tussen de groepen voor andere psychiatrische of somatische aandoeningen (tabel 2).

Tabel 1. Kenmerken geïnccludeerde patiënten in het landelijke CoviP-register

	P+NPS--groep (n = 56) % (95%-BI) (n/totaal)	P+NPS+-groep (n = 87) % (95%-BI) (n/totaal)	P-NPS+-groep (n = 43) % (95%-BI) (n/totaal)
Gem. leeftijd (SD)	59 jaar (19)	62 jaar (14)	58 jaar (11)
Leeftijd ≥ 65 j	39% (0,26-0,52) (22/56)	47% (0,36-0,57) (41/87)	26% (0,13-0,39) (11/43)
Geslacht, man	46% (0,33-0,59) (26/56)	49% (0,38-0,60) (43/87)	77% (0,64-0,90) (33/43)
Etniciteit, blank	88% (0,79-0,97) (49/56)	87% (0,79-0,95) (65/75)	84% (0,72-0,96) (32/38)
Roker	56% (0,41-0,71) (25/45)	32% (0,20-0,44) (20/63)	0% (0/27)
Overgewicht (BMI > 25)	54% (0,40-0,68) (26/48)	61% (0,50-0,72) (48/79)	70% (0,56-0,84) (28/40)
Psychiatrische behandelsetting			
Ambulant	13% (0,04-0,22) (7/54)	8% (0,02-0,14) (7/85)	0% (0/42)
Klinisch	76% (0,65-0,87) (41/54)	36% (0,26-0,46) (31/85)	2% (0,00-0,06) (1/42)
Consultatief	11% (0,03-0,19) (6/54)	55% (0,44-0,66) (47/85)	98% (0,94-1,00) (41/42)
Incluserende instelling			
Ggz	77% (0,66-0,88) (43/56)	41% (0,31-0,51) (36/87)	0% (0/43)
Algemeen ziekenhuis	4% (0,00-0,09) (2/56)	14% (0,07-0,21) (12/87)	9% (0,00-0,18) (4/43)
UMC	20% (0,10-0,30) (11/56)	45% (0,29-0,49) (39/87)	91% (0,82-1,00) (39/43)

Wanneer we keken naar COVID-19 had de P+NPS+-groep meer COVID-19-symptomen dan de P+NPS--groep, waaronder vermoeidheid, hoesten, kortademigheid, koorts, ophoesten van sputum en uitval van smaak en/of reuk. Ook had deze groep vaker complicaties dan de P+NPS--groep, waaronder vaker respiratoir falen, meer cardiologische en inflammatoire complicaties en ontving deze groep vaker zuurstof, en werden deze patiënten vaker opgenomen en geïntubeerd dan patiënten zonder NPS. In de P+NPS+-groep overleden twee keer zoveel mensen als in de P+NPS--groep, maar dit verschil was niet significant.

Patiënten met NPS met vs. zonder pre-existente psychiatrische problematiek

Wanneer we keken naar NPS kwamen in de groep patiënten zonder pre-existente psychiatrische aandoeningen (P-NPS+) vaker delier, slaapproblemen en traumage-relateerde symptomen voor dan in de groep met pre-existente psychiatrische problematiek (P+NPS+) (tabel 3). Wat betreft COVID-19-complicaties kregen patiënten in de P-NPS+-groep vaker extra zuurstof toegediend (98% versus 72%) en werden zij vaker opgenomen in het ziekenhuis (98% versus 64%) en geïntubeerd (77% versus 25%), maar overlijden kwam in deze groep ten opzichte van de P+NPS--groep juist minder vaak voor (16% versus 2%). Alle patiënten die overleden, waren vanwege COVID-19 opgenomen in het ziekenhuis.

DISCUSSIE

In dit artikel beschrijven wij de eerste bevindingen van het COVID-19-casusregister. Het register bevat gegevens van 186 patiënten met psychiatrische aandoeningen en/of (neuro)psychiatrische complicaties van COVID-19 in Nederland.

Pre-existente psychiatrische aandoeningen

Patiënten in de groep met pre-existente psychiatrische aandoeningen die NPS kregen, hadden meer COVID-19-symptomen (voornamelijk verlies van smaak, koorts, vermoeidheid en hoesten), meer (pulmonale) complicaties en waren vaker opgenomen in het ziekenhuis dan patiënten zonder NPS. Er waren aanwijzingen voor hogere mortaliteit bij COVID-19 ten opzichte van de groep patiënten die geen NPS kregen, maar dit verschil was niet statistisch significant.

Deze bevindingen zijn in lijn met eerder onderzoek dat laat zien dat NPS vaker voorkomen bij een ernstiger beloop van COVID-19 (Mao e.a. 2020). Deze bevinding lijkt niet specifiek voor de populatie patiënten met psychiatrische voorgeschiedenis. Infectie met SARS-CoV-2 en de stress die daarmee gepaard gaat, leiden tot een hevige ontstekingsreactie, die ook het zenuwstelsel kan bereiken. Ontstekingseiwitten (pro-inflammatoire cytokines) veroorzaken schade aan neuronen en hersenweefsel en zorgen voor veranderde signalering van neurotransmitters (Jansen van Vuren e.a. 2021). Ditzelfde beeld van neuro-inflammatie is beschreven bij verschillende neuropsychiatrische aandoeningen (Jansen van Vuren e.a. 2021). Andere, indirecte mechanismen die kunnen bijdragen aan het ontstaan van NPS bij ernstige COVID-19 zijn koorts, hypoxie, dehydratie, metabole ontregeling en gebruik van medicatie zoals steroïden, maar ook sociale isolatie en angst (McLoughlin e.a. 2020; Kurushina & Barulin 2022).

Patiënten met pre-existente psychiatrische aandoeningen met en zonder NPS verschilden nauwelijks in premorbide kenmerken, dit gold zowel voor type psychiatrische aandoening (behoudens significant minder frequent psychotische stoornissen in de P+NPS+-groep), als voor somatische problematiek. Vanuit de literatuur zijn verschillende risicofactoren bekend voor een ernstig beloop, waaronder hogere leeftijd, mannelijk geslacht en pre-existente somatische comorbiditeit, zoals sterk

Tabel 2. Patiënten met pre-existente psychiatrische aandoeningen met en zonder (neuro-) psychiatrische symptomen (NPS)

	Patiënten zonder NPS (P+NPS-), (n = 56) % (95%-BI) (n/totaal)	Patiënten met NPS (P+NPS+), (n = 87) % (95%-BI) (n/totaal)
Pre-existente psychiatrische aandoeningen*		
Depressieve stoornissen	25% (0,14-0,36) (14/56)	34% (24-0,44) (30/87)
Psychotische stoornissen	45% (0,32-0,58) (25/56)	21% (0,12-0,30) (18/87)
Persoonlijke stoornissen	25% (0,14-0,36) (14/56)	16% (0,08-0,24) (14/87)
Verslavingsstoornissen	23% (0,12-0,34) (13/56)	13% (0,06-0,20) (11/87)
Angststoornissen	7% (0,00-0,14) (4/56)	18% (0,10-0,26) (16/87)
Bipolaire stoornissen	14% (0,05-0,23) (8/56)	14% (0,07-0,21) (12/87)
Traumagerelateerde stoornissen	9% (0,02-0,16) (5/56)	14% (0,07-0,21) (12/87)
Cognitieve stoornissen	13% (0,04-0,22) (7/56)	10% (0,04-0,16) (9/87)
Ontwikkelingsstoornissen	14% (0,05-0,23) (8/56)	8% (0,02-0,14) (7/87)
Overige	23% (0,12-0,34) (13/56)	11% (0,04-0,18) (10/87)
Chronische somatische aandoening†		
Ja	79% (0,68-0,90) (44/56)	84% (0,76-0,92) (73/87)
Hypertensie	29% (0,17-0,41) (16/56)	31% (0,21-0,41) (27/87)
Longaandoeningen	29% (0,17-0,41) (16/56)	38% (0,28-0,48) (33/87)
Astma	9% (0,02-0,16) (5/56)	11% (0,04-0,18) (10/87)
Diabetes mellitus	36% (0,23-0,49) (20/56)	28% (0,19-0,37) (24/87)
Neurologische aandoeningen	27% (0,15-0,39) (15/56)	18% (0,10-0,26) (16/87)
Hartaandoeningen	13% (0,04-0,22) (7/56)	20% (0,11-0,28) (17/87)
Nieraandoeningen	14% (0,05-0,23) (8/56)	16% (0,08-0,24) (14/87)
Maligne tumoren	7% (0,00-0,14) (4/56)	11% (0,04-0,18) (10/87)
COVID-19-symptomen		
Vermoeidheid	54% (0,40-0,68) (25/46)	89% (0,82-0,96) (73/82)
Hoesten	60% (0,46-0,74) (30/50)	86% (0,78-0,94) (70/81)
Kortademigheid	38% (0,25-0,51) (19/50)	76% (0,67-0,85) (65/85)
Koorts	52% (0,38-0,66) (26/50)	75% (0,66-0,84) (63/84)
Ophoesten sputum	23% (0,10-0,36) (9/39)	46% (0,34-0,58) (31/67)
Neusverkoudheid	37% (0,22-0,52) (15/41)	43% (0,29-0,57) (22/51)
Hoofdpijn	28% (0,14-0,42) (11/40)	45% (0,33-0,57) (29/64)
Keelpijn	22% (0,09-0,35) (9/41)	29% (0,17-0,41) (17/59)
Uitval smaak en/of reuk	3% (0,00-0,09) (1/32)	38% (0,24-0,52) (17/45)
Geen	9% (0,02-0,16) (5/56)	3% (0,00-0,07) (3/87)
COVID-19-complicaties		
Ja	14% (0,05-0,23) (8/56)	41% (0,31-0,51) (36/87)
Trombo-embolisch (niet neurologisch)	7% (0,00-0,14) (4/56)	13% (0,06-0,20) (11/87)
Respiratoir falen	9% (0,02-0,16) (5/56)	24% (0,15-0,33) (21/87)
Cardiovasculair	0% (0/56)	9% (0,03-0,15) (8/87)
Nierfunctiestoornis	4% (0,00-0,09) (2/56)	6% (0,01-0,11) (5/87)
Neurologische complicaties	2% (0,00-0,06) (1/56)	5% (0,00-0,10) (4/87)
Inflammatoire complicaties	0% (0/56)	8% (0,02-0,14) (7/87)
Toediening extra zuurstof	29% (0,17-0,41) (16/56)	72% (0,63-0,81) (63/87)
Ziekenhuisopname	21% (0,10-0,32) (12/56)	64% (0,54-0,74) (56/87)
Intubatie	7% (0,00-0,14) (4/56)	25% (0,16-0,34) (22/87)
Overleden	7% (0,00-0,14) (4/56)	16% (0,08-0,24) (14/87)

*Alleen stoornissen weergegeven die in de totale groep > 10% voorkwamen

verminderde afweer, cardiovasculaire aandoeningen, longziekten, chronische nierschade, diabetes mellitus en ernstige obesitas (Zhang e.a. 2022). Als specifieke risicofactoren voor delier bij COVID-19 worden hogere

leeftijd, frailty en mechanische beademing als risicofactoren beschreven (García-Grimshaw e.a. 2021; Callea e.a. 2022). In het casusregister vonden we deze risicofactoren echter niet terug.

Tabel 3. (Neuro)psychiatrische symptomen (NPS) bij patiënten met en zonder pre-existente psychiatrische aandoeningen

	Patiënten met pre-existente psychiatrische aandoeningen (P+NPS+), (n = 87) % (95%-BI) (n/totaal)	Patiënten zonder pre-existente psychiatrische aandoeningen (P-NPS+), (N = 43) % (95%-BI) (n/totaal)
NPS bij COVID-19		
Delier	46% (0,36-0,56) (39/87)	70% (0,56-0,84) (30/43)
Angst	54% (0,44-0,64) (46/87)	53% (0,38-0,68) (23/43)
Cognitieve problemen	24% (0,15-0,33) (20/87)	26% (0,13-0,39) (11/43)
Stemmingsklachten	21% (0,12-0,30) (18/87)	26% (0,13-0,39) (11/43)
Slaapproblemen	18% (0,10-0,26) (15/87)	42% (0,27-0,57) (18/43)
Hallucinaties	11% (0,04-0,18) (9/87)	21% (0,09-0,33) (9/43)
Traumagerelateerde klachten	6% (0,01-0,11) (5/87)	19% (0,07-0,31) (8/43)
Gedragsproblemen (bijv. apathie of agitatie)	19% (0,11-0,27) (16/87)	7% (0,00-0,15) (3/43)
Paniek aanvallen	13% (0,06-0,20) (11/87)	21% (0,09-0,33) (9/43)
Veranderd bewustzijn	12% (0,05-0,19) (10/87)	12% (0,02-0,22) (5/43)
Overig	49% (0,38-0,60) (43/87)	47% (0,32-0,62) (20/43)
Gecompliceerd COVID-19-belooop		
Toediening zuurstof	72% (0,63-0,81) (63/87)	98% (0,94-1,00) (42/43)
Ziekenhuisopname	64% (0,54-0,74) (56/87)	98% (0,94-1,00) (42/43)
Intubatie	25% (0,16-0,34) (22/87)	77% (0,64-0,90) (33/43)
Overleden	16% (0,08-0,24) (14/87)	2% (0,00-0,06) (1/43)

Subgroep met psychotische stoornissen

Een opvallende bevinding was dat er meer patiënten met psychotische stoornissen in de P+NPS--groep dan in de P+NPS+-groep zaten. Dit kan mogelijk worden verklaard doordat het gebruik van antipsychotica zou beschermen tegen het ontstaan van NPS. Het antivirale effect van fenothiazine-antipsychotica bij coronavirussen is al langer bekend (Mueller e.a. 2022). Omdat dit effect pas optreedt bij zeer hoge plasmaconcentraties, wordt het middel echter niet als antiviraal middel ingezet (Mueller e.a. 2022); deze verklaring voor onze bevindingen lijkt niet waarschijnlijk. In laboratoriumonderzoek blijken ook andere, met name klassieke, antipsychotica actief te beschermen tegen SARS-CoV-2, maar klinisch onderzoek is nog beperkt beschikbaar en toont wisselende resultaten (Canal-Rivero e.a. 2021; Hoertel e.a. 2021).

Een alternatieve verklaring is dat NPS moeilijker te herkennen zijn in aanwezigheid van chronische psychotische symptomen of onderdrukt worden door het gebruik van antipsychotica, zoals insomnia of delirante verschijnselen. Dit zou kunnen leiden tot onderrapportage van NPS bij patiënten met psychotische stoornissen of daadwerkelijk lagere incidentie van NPS (Palomar-Ciria e.a. 2020).

Een andere mogelijke verklaring is dat patiënten met psychotische stoornissen vanuit negatieve symptomen of achterdocht, minder blootstelling hadden aan het virus doordat zij een grotere fysieke afstand tot anderen bewaarden met als gevolg een lagere viral load met minder ernstig belooop en minder NPS.

Nader onderzoek naar pre-existente psychiatrische aandoeningen

Om inzicht te krijgen in de mogelijke invloed van pre-existente psychiatrische aandoeningen op NPS en het belooop van COVID-19 vergeleken we de groepen met NPS met en zonder pre-existente psychiatrische aandoeningen. Daarbij viel op dat delier in de P+NPS--groep aanzienlijk minder vaak voorkwam dan in de P-NPS+-groep, terwijl in de literatuur juist van een verhoogde kwetsbaarheid voor NPS wordt gesproken bij patiënten met psychiatrische aandoeningen (van Reekum e.a. 2021).

Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de P+-groep minder ernstig somatisch ziek was dan de P--groep. Dit is op basis van de informatie in het casusregister echter niet te controleren. Daarnaast waren er mogelijk patiënten met psychiatrische aandoeningen die ondanks complicaties niet naar het ziekenhuis werden gestuurd vanwege behandelbeperkingen. Gebruik van psychofarmaca speelt mogelijk ook een rol (Mueller e.a. 2022). Recent onderzoek toonde veelbelovende resultaten voor fluvoxamine ter preventie van een ernstig belooop van COVID-19 (Reis e.a. 2022), waardoor mogelijk het risico op NPS ook verkleind zou kunnen worden.

Een alternatieve verklaring is dat delier minder goed herkend wordt bij mensen met pre-existente psychiatrische aandoeningen, of ten onrechte wordt toegeschreven aan de pre-existente aandoening. Het adequaat en tijdig diagnosticeren van delier bij patiënten met COVID-19 is belangrijk, omdat dit geassocieerd is met langere ziekenhuisopname en hogere mortaliteit (Callea

e.a. 2022) en verslechtering van algemeen functioneren (McLoughlin e.a. 2020).

NPS kunnen de eerste symptomen vormen van een ernstige onderliggende COVID-19-infectie, zeker bij daarvoor kwetsbare doelgroepen zoals patiënten met psychiatrische aandoeningen (van Reekum e.a. 2021). Bij nieuwe en onbegrepen neuropsychiatrische ziektebeelden is het daarom van belang dat klinici COVID-19 opnemen in de differentiaaldiagnose, zodat tijdig adequate behandeling kan starten en verdere verspreiding kan worden voorkomen (Mao e.a. 2020; van Reekum e.a. 2021). Extra waakzaamheid voor het optreden van deze symptomen bij patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis, in het bijzonder bij degenen met een psychotische stoornis, lijkt op grond van onze bevindingen aangewezen.

Mortaliteit COVID-19

De mortaliteit van COVID-19 werd in 2020 in Nederland geschat op 1-6% (COVID-19 | LCI richtlijnen (rivm.nl)). Op basis van onze bevindingen lijkt de mortaliteit in een populatie patiënten met pre-existente psychiatrische aandoeningen hoger te zijn (12%). Omdat NPS vaker voorkomen bij een ernstiger COVID-19-belooop is een hogere mortaliteit bij patiënten met NPS aannemelijk. In deze studie vonden wij inderdaad een hogere mortaliteit in de P+NPS+-groep dan in de P+NPS--groep (16% versus 7%), maar dit verschil was niet significant. Echter, in de P+NPS+-groep was de mortaliteit wel hoger dan in de P-NPS+-groep ($p = 0,02$). Dit duidt er mogelijk op dat pre-existente psychiatrische problematiek bij patiënten met NPS zou kunnen bijdragen aan een hoger risico op overlijden, ondanks een lagere incidentie van andere COVID-19-complicaties. Dit is in lijn met de bevindingen van een meta-analyse waarin een verhoogd risico op mortaliteit bij COVID-19 wordt beschreven bij patiënten met (ernstige) psychiatrische aandoeningen (OR: 2,00; 95%-BI: 1,58-2,54) (Vai e.a. 2021). Op basis hiervan zou men mensen met psychiatrische aandoeningen moeten aanmerken als hoogrisicopopulatie voor een ernstig COVID-19-belooop en is extra aandacht voor preventie en behandeling van deze groep geïndiceerd.

Sterktes en beperkingen van dit onderzoek

Een sterk punt van dit onderzoek is de landelijke opzet, waarbij instellingen uit het hele land in de gelegenheid werden gesteld casuïstiek aan te leveren. Door de inclusie van patiënten vanuit zowel ggz-instellingen, algemene ziekenhuizen en academische ziekenhuizen is geprobeerd een breed beeld te geven van de relatie tussen psychiatrische problematiek en COVID-19.

Het onderzoek heeft ook enkele beperkingen. Ten eerste is er een groot risico op selectiebias. Door de wijze van inclusie zijn mensen met ernstige COVID-19 (geïncludeerd vanuit de ziekenhuizen) en ernstige psychiatrische aandoeningen (waarvoor zij in behandeling waren in de tweede of de derde lijn) oververtegenwoordigd in onze onderzoekspopulatie ten opzichte van patiënten

met lichtere klachten. De wijze van inclusie kan ook hebben bijgedragen aan verschillen in ernst van COVID-19 tussen de drie onderzochte groepen. Patiënten met verstandelijke beperkingen of verslavingsstoornissen en patiënten in forensische instellingen zijn ondervertegenwoordigd. Ook was in sommige inkluderende instellingen specifieke informed consent voor inclusie in dit onderzoek vereist waarbij niet bekend is hoeveel patiënten deelname weigerden en of deze patiënten verschillen van patiënten die wel geïncludeerd zijn.

Dit beperkt de generaliseerbaarheid van de resultaten. De heterogeniteit binnen de onderzoekspopulatie in combinatie met een relatief kleine steekproefomvang beperkt de mogelijkheden om subgroepen te vergelijken, waardoor bevindingen uit deze vergelijkingen moeten worden gezien als exploratief en hypothese-genererend van aard.

Ten tweede zijn er beperkingen die samenhangen met de opzet als casusregister met aanlevering van casuïstiek door verschillende instellingen. De belangrijkste is het ontbreken van een controlegroep (P-NPS-) om de onderzochte groepen mee te vergelijken. Daarnaast zijn de data ingevoerd door verschillende personen, waarbij de interpretatie of symptomen al dan niet aan COVID-19 werden toegeschreven aan de instellingen is gelaten.

Ondanks dat er een gevarieerde groep instellingen verspreid over het land deelnam aan het casusregister is dit nog steeds een kleine selectie van het totale aanbod.

Ten derde beperkt de periode van inclusie, waarin veel mensen nog niet gevaccineerd waren en de alfavariant dominant was, mogelijk de generaliseerbaarheid van de resultaten naar de huidige fase van de pandemie.

Tot slot is het door de retrospectieve opzet van het casusregister, dat enkel informatie bevat over het acute belooop van COVID-19, niet mogelijk om uitspraken te doen over causaliteit of het belooop van de aandoening. Bovendien eindigde de registratie van een ziekte-episode in het casusregister in de ziekenhuizen veelal op het moment dat de patiënt met ontslag ging, waardoor het einde van het acute ziektebelooop niet altijd bekend was. Dit kan bijvoorbeeld hebben geleid tot onderrapportage van mortaliteit en NPS. NPS blijken ook nog op langere termijn na het doormaken van COVID-19 te kunnen ontstaan. In een grote cohortstudie vond men dat bij 33-62% van de patiënten in de eerste 6 maanden na een COVID-19-infectie een neurologische of psychiatrische diagnose werd gesteld (Taquet e.a. 2021b). Ook ontbreekt informatie over het langetermijnbelooop van andere COVID-19-gerelateerde klachten, waaronder bijvoorbeeld long COVID (Taquet e.a. 2021a).

CONCLUSIE

In dit artikel beschreven we de eerste bevindingen van het Nederlandse casusregister voor COVID-19 en psychiatrie. We vonden dat NPS geassocieerd waren met een ernstig COVID-19-belooop en hogere mortaliteit,

ook bij patiënten met pre-existente psychiatrische aandoeningen. We vonden daarnaast aanwijzingen dat het hebben van een pre-existente psychiatrische aandoening mogelijk bijdraagt aan een hogere mortaliteit. Op basis hiervan adviseren we mensen met psychiatrische aandoeningen aan te merken als hoogerisicopopulatie voor een ernstig COVID-19-beloop; extra aandacht voor preventie en behandeling van deze groep is geïndiceerd. Onze bevindingen bieden aanknopingspunten voor vervolgonderzoek naar kwetsbaarheden en beschermende factoren voor het oplopen en het beloop van COVID-19 bij mensen met psychiatrische aandoeningen.

LITERATUUR

- Butler M, Pollak TA, Rooney AG, e.a. Neuropsychiatric complications of covid-19. *BMJ* 2020; 371: m3871.
- Callea A, Conti G, Fossati B, e.a. Delirium in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia: A prospective, cross-sectional, cohort study. *Intern Emerg Med* 2022: 1-8.
- Canal-Rivero M, Catalán-Barragán R, Rubio-García A, e.a. Lower risk of SARS-CoV-2 infection in individuals with severe mental disorders on antipsychotic treatment: A retrospective epidemiological study in a representative Spanish population. *Schizophr Res* 2021; 229: 53-4.
- García-Grimshaw M, Chiquete E, Jiménez-Ruiz A, e.a. Delirium and associated factors in a cohort of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019. *J Acad Consult Liaison Psychiatry* 2022; 63(1): 3-13.
- Helvoort MA van, van Dee V, Dirks A, e.a. Beloop van COVID-19-infecties en impact op mentale gezondheid; opzet van een landelijk casusregister. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 739-42.
- Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, e.a. Observational study of haloperidol in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One* 2021; 16: e0247122.
- Jansen van Vuren E, Steyn SF, Brink CB, e.a. The neuropsychiatric manifestations of COVID-19: Interactions with psychiatric illness and pharmacological treatment. *Biomed Pharmacother* 2021; 135: 111200.
- Kumar S, Veldhuis A, Malhotra T. Neuropsychiatric and cognitive sequelae of COVID-19. *Front Psychol* 2021; 12: 577529.
- Kurushina OV, Barulin AE. Central nervous system lesions in COVID-19. *Neurosci Behav Physiol* 2022: 1-6.
- Mao L, Jin H, Wang M, e.a. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683-90.
- McLoughlin BC, Miles A, Webb TE, e.a. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med* 2020; 11: 857-62.
- Morin L, Savale L, Pham T, e.a. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021; 325: 1525-34.
- Mueller JK, Riederer P, Müller WE. Neuropsychiatric drugs against COVID-19: What is the clinical evidence? *Pharmacopsychiatry* 2022; 55: 7-15.
- Palomar-Ciria N, Blanco Del Valle P, Hernández-Las Heras M, e.a. Schizophrenia and COVID-19 delirium. *Psychiatry Res* 2020; 290: 113137.
- Reekum EA van, Rosic T, Sergeant A, e.a. Delirium and other neuropsychiatric manifestations of covid-19 infection in people with preexisting psychiatric disorders: A systematic review. *J Med Case Rep* 2021; 15: 586.
- Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, e.a. Effect of early treatment with flvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: The together randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health* 2022; 10: e42-e51.
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, e.a. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 611-27.
- Taquet M, Dercon Q, Luciano S, e.a. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med* 2021a; 18: e1003773.
- 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* 2021b; 8: 416-27.
- Vai B, Gennaro Mazza M, Delli Colli C, e.a. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 797-812.
- Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, e.a. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A uk-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 875-82.
- WHO. Acute Respiratory Infection Clinical Characterisation Data Tool. COVID-19 adaptation. WHO 2020.
- Zhang JJ, Dong X, Liu GH, e.a.. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022: 1-18.

SUMMARY

Psychiatric symptoms and COVID-19: results of a national case register

V. van Dee, E.A.M. Janssen, R.M. Blom, W. Cahn, H.C. van Mierlo, R. Mihaescu, J. van Wullften Palthe, R. Zijlstra, R.M. Kok, D.S. Everaerd¹, A. Schellekens¹, CoviP-consortium

Background Psychiatric disorders are associated with a more severe course of COVID-19. COVID-19 can also lead to psychiatric symptoms.

Aim To gain insight into vulnerabilities and protective factors for the course of COVID-19 in a Dutch (neuro)psychiatric population.

Method Patients were divided into three groups: patients with pre-existent mental disorders without and with new (neuro) psychiatric symptoms (NPS) during COVID-19 and patients without pre-existent mental disorders who developed de novo NPS during COVID-19. We summarize the characteristics of each group and compare the subgroups with inferential statistics.

Results 186 patients were included in the case register. Patients with NPS showed a more severe course of COVID-19. Mortality in patients with NPS was higher in patients with pre-existent mental disorders compared to patients without pre-existent mental disorders. The most frequently reported de novo psychiatric symptoms during COVID-19 were delirium (46-70%), anxiety (53-54%) and insomnia (18-42%).

Conclusion NPS might be an expression of a more severe COVID-19 episode. In patients who developed NPS during COVID-19 we found evidence for a higher mortality risk in patients with pre-existent mental disorders. Extra vigilance for neuropsychiatric symptoms during COVID-19 is warranted.