

Post-COVID: behandelopties voor specifieke klachten



Marloes Dankers

Dr. M. Dankers, apotheker,
Instituut Verantwoord
Medicijngebruik, lid
Post-COVID Netwerk
Nederland Platform 4



Marloes Beljaars

Drs. M. Beljaars, huisarts,
adviserend huisarts,
C-Support, lid Post-COVID
Netwerk Nederland
Platform 4

Willem Pieters

Dr. W. Pieters, longarts en
adviserend longarts,
C-Support, lid Post-COVID
Netwerk Nederland
Werkpakket 7



Michèle van der Vugt

Prof. dr. M. van der Vugt,
internist-infectioloog,
Amsterdam UMC, lid
Post-COVID Netwerk
Nederland Werkpakket 4

Janneke van de Wijgert

Prof. dr. J.H.H.M. van de
Wijgert, hoogleraar en
arts-epidemioloog, Julius
Centrum voor
Gezondheidswet-
enschappen en Eerstelijnsge-
neeskunde, Universitair
Medisch Centrum Utrecht, lid
Post-COVID Netwerk
Nederland Werkpakket 5



Maud Zweers

Drs. M. Zweers,
ervaringsdeskundige, Long
Covid Nederland, lid
Post-Covid Netwerk
Nederland Platform 4

Samenvatting

Post-COVID verwijst naar de aanhoudende gezondheidsproblemen die sommige mensen ervaren na herstel van de acute SARS-CoV-2-infectie. In Nederland zijn er naar schatting circa 450 000 patiënten met post-COVID. Er zijn meer dan 200 verschillende symptomen als gevolg van post-COVID beschreven, met impact op diverse organsystemen. De meest voorkomende symptomen na zes maanden zijn uitputtende vermoeidheid, post-exertionele malaise (PEM) en cognitieve disfunctie. Patiënten ervaren uitputtende vermoeidheid, ademhalingsproblemen en cognitieve disfunctie als het meest invaliderend. Hoewel er voor post-COVID als ziektebeeld geen geregistreerde behandelingen beschikbaar zijn, is behandeling van symptomen of symptoomclusters wel mogelijk. Bij patiënten met PEM is pacing een belangrijke strategie. Posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) en andere vormen van orthostatische intolerantie kunnen worden behandeld met bewegingsadviezen (mits dit lukt met andere symptomen), voedingsadviezen, compressiekousen en geneesmiddelen gericht op het beheersen van de hartslag, het verhogen van de perifere vasoconstrictie en intravasculair volume. Bij het idiopathisch mestcelactivatiesyndroom (MCAS) zijn vermijden van uitlokkende factoren en antihistaminica de eerstelijns therapie.

Leerdoelen

Na het bestuderen van dit artikel:

- kunt u de verschillende hypothesen van de pathofysiologie van post-COVID beschrijven;
- kunt u de criteria voor het stellen van de diagnose post-COVID toelichten;
- herkent u de meest voorkomende klachten bij patiënten met post-COVID;
- kunt u uitleggen in hoeverre vaccinatie en behandeling van acute COVID-19 beschermen tegen het ontwikkelen van post-COVID;
- kunt u de kenmerken en behandelopties beschrijven van de symptomen en symptoomclusters PEM, POTS en MCAS.

Casus Elize Janssen

Elize Janssen, 45 jaar, meldt zich bij de huisarts. Ze heeft geen significant medische voorgeschiedenis, rookt niet en heeft geen chronische aandoeningen. Maart 2023 testte ze positief op SARS-CoV-2. De aanvankelijke klachten bestonden uit koorts, vermoeidheid, hoesten, verlies van reuk en smaak. Na de acute infectie bleef zij last houden van diverse symptomen (> 12 weken). Zo was ze extreem vermoeid, wat leidde tot een aanzienlijke vermindering van dagelijkse activiteiten. Ze rapporteerde een gevoel van uitputting zelfs na lichte inspanning. Ze was aanhoudend kortademig, vooral bij inspanning, zoals traplopen of wandelen. Ze ervoer concentratieproblemen, geheugenverlies en een algemeen gevoel van mentale 'mist' (cognitieve disfunctie

(hersennist)). Er was aanhoudend pijn op de borst, soms beschreven als een drukkend of branderig gevoel. Elize meldde episodes van hartkloppingen (palpaties), vooral in rust of tijdens lichte inspanning. Ze had moeite met inslapen en doorslapen, wat resulteerde in slaapgebrek.

De patiënt onderging een reeks diagnostische tests om andere mogelijke oorzaken van haar symptomen uit te sluiten en werd verwezen naar een longarts en een cardioloog voor aanvullend specialistisch onderzoek:

- bloedonderzoek: normale bloedwaarden zonder tekenen van infectie, ontsteking of anemie;
- X-thorax: geen aanwijzingen voor longontsteking of andere pulmonale pathologie;

- longfunctieonderzoek spirometrie: normale longfunctie;
- echocardiografie: geen structurele hartafwijkingen; normale linkerventrikelfunctie;
- holtermonitoring: aanhoudend sinusritme met sporadisch episodes van tachycardie, maar zonder onderliggende aritmieën.

Uiteindelijk werd de diagnose post-COVID gesteld. De behandeling richt zich op symptoombeheer en revalidatie. Om de spierkracht te verbeteren en kortademigheid te verminderen, werd de patiënt verwezen naar een fysiotherapeut voor een op maat gemaakt eerstelijns revalidatieprogramma. Er werd aandacht gegeven aan 'pacing' (activiteiten uitvoeren binnen eigen grenzen en afgewisseld met een rustperiode) gedurende de behandeling. Om de cognitieve klachten te verlichten, nam de patiënt deel aan counseling door de praktijkondersteuner huisarts geestelijke gezondheidszorg (POH-GGZ) in de huisartsenpraktijk en kreeg ze adviezen over geheugenstrategieën.

Als medicatie werd een lage dosering van antidepressiva (amitriptyline) gegeven voor slaapproblemen en pijnbestrijding. Bètablokkers (eerst gestart met metoprolol) dienden om de episodes van hartkloppingen te verminderen.

Als leefstijladviezen kreeg patiënt:

- stapsgewijze opbouw van fysieke activiteit om terugval te voorkomen;
- aanpassingen in het dieet met de nadruk op voeding die energie kan verbeteren en inflammatie kan verminderen;
- pacing om terugval te voorkomen;
- psychologische ondersteuning: doorverwijzing naar een psycholoog voor counseling om te helpen omgaan met sombere gevoelens als gevolg van de impact van post-COVID op het dagelijks leven.

Follow-up en prognose

De patiënt werd gedurende een periode van zes maanden regelmatig gevolgd. Geleidelijk was er een verbetering van de vermoeidheid en kortademigheid. De cognitieve symptomen bleven echter aanwezig, wel was er wat verbetering. De algemene prognose is voorzichtig optimistisch; hoewel ze nog beperkt belastbaar is en nog niet volledig gere-integreerd bij haar werkgever. Naar alle waarschijnlijkheid moet ze bij haar werkgever op zoek naar een andere, minder belastende functie.

Inleiding

Post-COVID, ook wel long-COVID of *postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection* (PASC) genoemd, verwijst naar de aanhoudende gezondheidsproblemen die sommige mensen ervaren na herstel van de acute SARS-CoV-2-infectie. Patiënten met post-COVID rapporteren diverse aanhoudende symptomen, zoals vermoeidheid, kortademigheid en

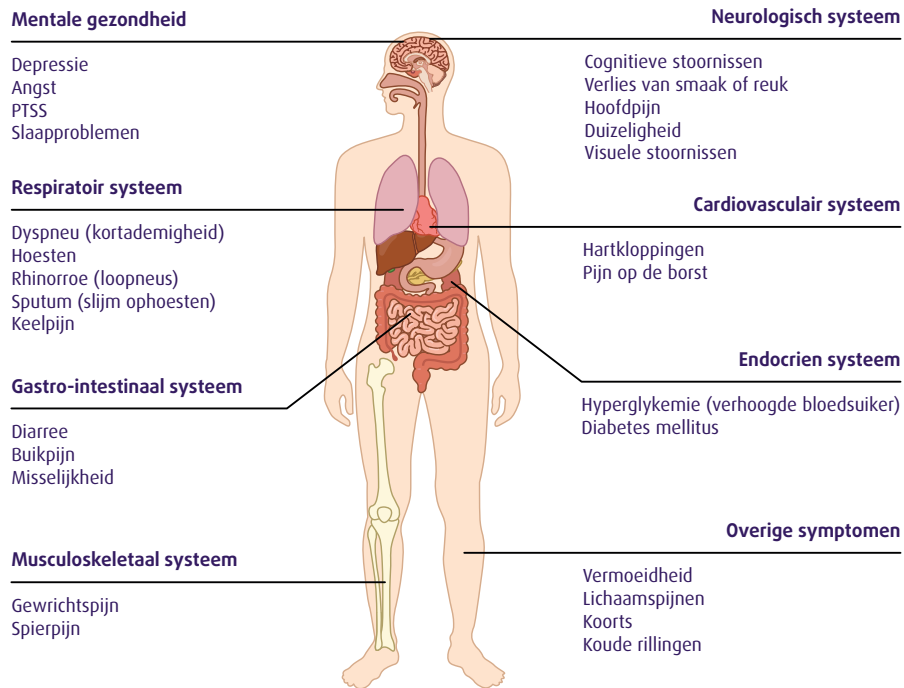
concentratieproblemen, evenals objectiveerbare effecten zoals schade aan hart, longen en hersenen. Onderzoek wijst uit dat één op de acht mensen langdurig klachten houdt na COVID-19. In Nederland zijn er naar schatting circa 450 000 patiënten met aanhoudende klachten. Ongeveer 90 000 mensen hebben dusdanige klachten dat zij ernstige beperkingen ervaren in hun deelname aan de samenleving. Ook kinderen kunnen post-COVID krijgen. Het exacte aantal kinderen met post-COVID in Nederland is niet goed bekend. Op basis van extrapolatie van onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk zijn er naar schatting ruim 15 000 kinderen in Nederland in de leeftijd van 2 t/m 16 jaar die langer dan drie maanden beperkingen door post-COVID houden. In de groep 17 t/m 24 jaar zijn dit er ruim 20 000.¹

Post-COVID komt voor bij mensen van alle leeftijden, geslachten en etniciteiten. Observationeel onderzoek heeft wel een aantal risicofactoren geïdentificeerd. Het gaat hierbij onder andere om demografische kenmerken (vrouwen van 35-50 jaar, lage sociaaleconomische status, bepaalde etniciteiten), bepaalde medische aandoeningen in de voorgeschiedenis (o.a. diabetes mellitus type 2, auto-immuunaandoeningen, allergieën, astma, bindweefselaandoeningen en hartfalen), ernstig verloop van COVID-19, hoge body-mass index (BMI) en ongevaccineerden. De studies naar risicofactoren moeten echter terughoudend geïnterpreteerd worden, gezien de wisselende kwaliteit van de onderzoeken. Ook kunnen factoren die het beloop van de pandemie beïnvloed hebben (zoals nieuwe virusvarianten, opgebouwde immuniteit en volgorde van vaccineren van risicogroepen) de resultaten vertekenen.²

Post-COVID is een relatief nieuw ziektebeeld en daarmee zijn er nog weinig evidence-based behandelingen beschikbaar. Tegelijk zijn er wel diverse handvatten te geven aan behandelaars met name op het gebied van symptomatische behandeling (*treatable traits*). De kennis hierover is met name gebaseerd op recente onderzoeken bij post-COVID, bestaande richtlijnen over klachten die ook bij post-COVID voorkomen en ervaringen bij andere postinfectieuze ziektebeelden, zoals Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS), post-lyme-ziektesyndroom en myalgische encefalomyelitis/chronischevermoeidheidssyndroom ME/CVS. Dit artikel geeft een overzicht van de huidige kennis op het gebied van post-COVID, met een focus op behandelmogelijkheden bij drie specifieke symptomen die regelmatig voorkomen bij post-COVID: post-exertionele malaise (PEM), posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) en andere vormen van orthostatische intolerantie en idiopathisch mestcelactivatiesyndroom (MCAS).

Diagnose

De door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) vastgestelde definitie voor post-COVID luidt:



Afbeelding is geïnspireerd op de afbeelding uit het artikel 'Epidemiology, clinical presentation, pathophysiology, and management of long COVID'.⁷

'de voortzetting of ontwikkeling van nieuwe symptomen 3 maanden na de oorspronkelijke SARS-CoV-2-infectie, waarbij deze symptomen gedurende ten minste 2 maanden aanhouden zonder andere verklaring.'³ Deze diagnose is in de praktijk echter vaak verwarrend en kan op verschillende manieren geïnterpreteerd worden. Er zijn daarom diverse pogingen gedaan om de definitie aan te scherpen. In juni 2024 is de Amerikaanse National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) gekomen met een nieuw voorstel voor de definitie (zie kader).⁴ In deze definitie ligt de focus meer op de multimorbiditeit en veelheid aan potentieel aangedane organen en systemen.

De diagnose post-COVID wordt gesteld op basis van het klinische beeld. De NHG-Standaard *Langdurige klachten na COVID-19* (2022) beschrijft 'Klachten passend bij langdurige klachten na COVID-19' als klachten bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 ≥ 4 weken na de start van de klachten (of ≥ 4 weken na een positieve PCR-test bij een asymptomatische acute infectie), waarbij het herstel stagneert en/of onvoldoende verdere verbetering laat zien. De richtlijn hanteert geen duidelijk diagnostische criteria voor het vaststellen van post-COVID. Een betrouwbare biomarker is nog niet beschikbaar.⁵

Er zijn meer dan 200 verschillende symptomen als gevolg van post-COVID beschreven, met impact op diverse orgaansystemen. Een onderzoek op basis van vragenlijsten bij ruim 3500 patiënten concludeerde dat patiënten gemiddeld 55,9 symptomen ervaren die 9,1 orgaansystemen aandoen.⁶ Een recenter review maakt op basis van diverse meta-analyses onderscheid in de volgende aangedane

Post-COVID Netwerk Nederland (PCNN)

De auteurs van dit artikel zijn allen betrokken bij het Post-COVID Netwerk Nederland (PCNN). PCNN is een Nederlands samenwerkingsverband, waarin patiënten, wetenschappers, zorgprofessionals en maatschappelijke partners samenwerken om wetenschappelijk onderzoek en patiëntenzorg voor mensen met post-COVID onderling en op elkaar af te stemmen. Door deze afstemming wordt systematisch en efficiënt kennis opgebouwd die nodig is om post-COVID beter te begrijpen, een betere diagnose te stellen en betere behandelmogelijkheden te ontwikkelen. Het netwerk bevordert actief benutting van alle relevante kennis om de zorg voor mensen met post-COVID voortdurend te verbeteren.

orgaansystemen (tussen haakjes de meest gerapporteerde symptomen):⁷

- respiratoir (kortademigheid, hoest, rinorroe);
- cardiovasculair (pijn op de borst, palpitations);
- musculoskeetaal (vermoeidheid, gewrichtspijn, myalgie);
- gastro-intestinaal (diarree, buikpijn, misselijkheid);
- endocrien (veranderd glucosemetabolisme, insuline-resistentie, abnormale cytokineprofielen);
- neurologisch (cognitieve problemen, zoals hersenmist, problemen met geheugen, aandacht en concentratie, verlies van reuk of smaak, hoofdpijn, dysautonomieën, zoals orthostatische intolerantie en POTS);
- mentaal (depressie, angst, posttraumatische stressstoornis, slaapproblemen);
- overig (PEM, pijn, koorts, rillingen, huidklachten, haarverlies, seksuele disfunctie).

Officiële definitie post-COVID volgens de NASEM

Onderstaande definitie is een vertaling van de nieuwe definitie van post-COVID die is opgesteld door het Amerikaanse NASEM:

Post-COVID is een infectie-geassocieerde chronische aandoening die optreedt na een SARS-CoV-2-infectie en die ten minste drie maanden aanhoudt als een continue, terugkerende of remitterende, of progressieve ziekte die één of meer orgaansystemen aantast.

Post-COVID manifesteert zich op verschillende manieren. Een volledige opsomming van mogelijke symptomen, klachten en diagnosticeerbare aandoeningen van post-COVID zou honderden vermeldingen bevatten. Elk orgaansysteem kan betrokken zijn, en post-COVID-patiënten kunnen zich presenteren met:

- Enkele of meerdere symptomen, zoals kortademigheid, hoesten, aanhoudende vermoeidheid, malaise na inspanning, concentratieproblemen, geheugenveranderingen, terugkerende hoofdpijn, duizeligheid, snelle hartslag, slaapproblemen, smaak- of reukproblemen, opgeblazen gevoel, obstipatie en diarree.
- Enkele of meerdere diagnosticeerbare aandoeningen, zoals interstitiële longziekte en hypoxemie, cardiovasculaire aandoeningen en hartritmestoornissen, cognitieve stoornissen, stemmingsstoornissen, angst, migraine, beroertes, bloedstolsels, chronische nierziekte, posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) en andere vormen van dysautonomie, myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CVS), mestcelactivatiesyndroom (MCAS), fibromyalgie, bindweefselziekten, hyperlipidemie, diabetes en auto-immuunziekten, zoals lupus, reumatoïde artritis en het syndroom van Sjögren.

Belangrijke kenmerken zijn:

- Post-COVID kan volgen op een asymptomatische, milde of ernstige SARS-CoV-2-infectie. Eerdere infecties kunnen herkend of niet herkend zijn.
- Post-COVID kan continu aanwezig zijn vanaf de acute SARS-CoV-2-infectie of vertraagd optreden, weken of maanden na een ogenschijnlijke volledige genezing van de acute infectie.
- Post-COVID kan zowel kinderen als volwassenen treffen, ongeacht gezondheid, handicap, sociaaleconomische status, leeftijd, geslacht, gender, seksuele geaardheid, ras, etniciteit of geografische locatie.

Patiënten ervaren uitputtende vermoeidheid, ademhalingsproblemen en cognitieve disfunctie als het meest invaliderend.⁶

Pathofysiologie post-COVID

De precieze pathofysiologie van post-COVID is onbekend. Het brede scala aan klachten en aangedane orgaansystemen maakt het aanwijzen van een oorzaak complex. Biomedisch onderzoek heeft meerdere aanwijzingen opgeleverd voor betrokken pathofysiologische mechanismen. Deels borduurt dit ook voort op bevindingen bij andere postvirale/post-infectieuze aandoeningen.^{2,7,8}

Diverse onderzoeken geven inzicht in mogelijke onderliggende mechanismen bij het ontstaan van post-COVID. De meest genoemde – deels overlappende – hypothesen zijn:

- aanhoudende viruspersistentie en/of reactivatie van onderliggende pathogenen
- auto-immuniteit
- weefselschade als gevolg van microstolsels^{2,7}

Daarnaast zijn er nog enkele andere hypothesen die hierna kort worden toegelicht.

Aanhoudende viruspersistentie

De persisterende aanwezigheid van SARS-CoV-2 (virale eiwitten en/of RNA) na de acute SARS-CoV-2-infectie is geobserveerd tot twaalf maanden na de infectie in verschillende orgaansystemen.⁸ Viraal RNA is (na herstel van de acute infectie) aangetoond in onder andere het cardiale, renale en gastro-intestinale systeem en in spieren, hersenen en lymfeknopen. Een reservoir van SARS-CoV-2 zou een trigger kunnen vormen voor een aanhoudende immuunrespons met weefselschade tot gevolg.⁷ De relatie met klachten is echter niet volledig duidelijk, omdat ook onafhankelijk van de post-COVID-status persisterende virusresten worden gevonden. Indien aanhoudende viruspersistentie inderdaad een belangrijke rol speelt bij de pathofysiologie van post-COVID, is de verwachting dat vaccinatie, virusremmers en nieuwe infecties het beloop van post-COVID kunnen beïnvloeden. In de meeste gevallen lijken virusremmers en vaccinatie geen sterk effect te hebben op de bestaande klachten. Dit kan echter ook veroorzaakt worden door beperkte behandelduur en/of beperkte diffusie van de virusremmers in het reservoir waar het virus zich bevindt.^{7,8}

Een andere hypothese stelt dat aanhoudende viruspersistentie kan leiden tot reactivatie van andere virussen. Er zijn aanwijzingen dat bij post-COVID reactivatie plaatsvindt van onderliggende pathogenen, zoals het Epstein-Barrvirus (EBV) en humaan herpesvirus type 6 (HHV-6).^{2,7,8}

Inflammatie en disregulatie immuunsysteem

De tweede hypothese gaat uit van ontregeling van het immuunsysteem. Er zijn diverse afwijkende immuunreacties (zoals afwijkende concentraties van immuuncellen en cytokinen) aangetoond bij post-COVID die kunnen samenhangen met schade aan organen en weefsels.² Ook zijn er aanwijzingen voor de vorming van autoantistoffen bij post-COVID, waaronder autoantistoffen tegen *G-protein-coupled receptors* (G-proteïnegekoppelde receptoren; GPCR's). Maar ook autoantistoffen tegen weefsel (o.a. bindweefsel, vasculair endotheel, stollingsfactoren en bloedplaatjes), orgaansystemen (longen, centraal zenuwstelsel, huid en gastro-intestinaal stelsel) en immunomodulerende eiwitten (cytokinen, complementfactoren, cel oppervlakte-eiwitten) zijn beschreven.^{7,8}

Weefselschade

Een andere hypothese voor de pathofysiologie van post-COVID zet weefselschade centraal. Diverse onderzoeken hebben cerebrale abnormaliteiten aangetoond bij patiënten met post-COVID, vaak samenhangend met cognitieve symptomen. Ook *microclots* van amyloïd zijn genoemd als potentiële oorzaak.⁷ SARS-CoV-2 kan endotheelcellen infecteren en daarmee mogelijk een systemische endothelitis veroorzaken.⁸ Chronische inflammatie zou kunnen leiden tot endotheelschade, hypercoagulabiliteit, vorming van microstolsels en geactiveerde bloedplaatjes, die ten grondslag kunnen liggen aan de post-COVID-klachten.^{2,8}

Overige hypothesen

Het onderzoek naar het ontstaan van post-COVID is nog volop in ontwikkeling, en naast de hiervoor genoemde drie belangrijke hypothesen (die deels ook overlappen) zijn er meerdere potentiële oorzaken van post-COVID geïdentificeerd. Onderzoeken wijzen bijvoorbeeld op de rol van autonome disfunctie, neuromusculaire afwijkingen, mitochondriële disfunctie en een afwijkend darmmicrobioom. Deze effecten lijken echter secundair te zijn aan de drie genoemde mechanismen.^{2,7,8} De exacte pathofysiologie van post-COVID is nog onduidelijk. Wel lijkt er een centrale rol te zijn voor ontregeling van het immuunsysteem, uitmondend in diverse processen die uiteindelijk leiden tot symptomen in meerdere organen en systemen.^{2,7,8}

Preventie van post-COVID

Preventie van acute COVID-19 leidt automatisch ook tot preventie van post-COVID. Vaccinatie lijkt op basis van diverse observationele studies geassocieerd met een kleinere kans op post-COVID. Door methodologische beperkingen is er echter geen zekerheid over een causaal verband. De Gezondheidsraad concludeerde mede daardoor begin 2024 dat er nog te veel onzekerheden zijn om vaccinatie op grote schaal beschikbaar te stellen om post-COVID te voorkomen.⁹

Over het effect van medicamenteuze behandeling tijdens acute COVID-19 op het ontstaan van post-COVID is weinig bekend. Sommige potentiële behandelingen, zoals de virusremmer nirmatrelvir/ritonavir en metformine, hebben in een enkele studie positieve resultaten laten zien.^{12,13} Het effect is echter nog allerminst zeker. De resultaten zijn vaak tegenstrijdig en ook zitten er behoorlijke beperkingen aan de studies. Daarnaast zijn de studies uitgevoerd bij verschillende virusvarianten, wat de conclusies ook bemoeilijkt.¹⁴ Over behandelingen die worden toegepast in de tweedelijnszorg, zoals immunosuppressiva, is ook nog weinig bekend. Momenteel is dus nog onduidelijk of behandeling van acute COVID-19 de kans op post-COVID beïnvloedt.

Behandeling van post-COVID

Er zijn geen geregistreerde behandelingen beschikbaar voor post-COVID. De focus wat betreft behandeling ligt op symptoomverlichting met ondersteuning van paramedische zorg.

Niet-medicamenteuze behandelingen

Voor post-COVID-patiënten is een groot aantal niet-medicamenteuze behandelingen beschikbaar. Dit betreft zowel reguliere (paramedische) behandelingen als niet-reguliere therapieën, waarvan vaak weinig bekend is over de balans effectiviteit/veiligheid.

Patiënten met post-COVID konden tot halverwege 2024 gebruikmaken van paramedische herstellzorg. Halverwege 2024 is echter geadviseerd deze behandeling niet meer te vergoeden, vanwege gebrek aan bewijs.¹⁵ Zorg door individuele paramedici blijft uiteraard wel mogelijk, waarbij het type klacht centraal staat. De NHG-Standaard *Langdurige klachten na COVID-19* (2022) adviseert op grond van specifieke klachten doorverwijzing naar paramedische zorg, zoals logopedie, fysiotherapie, ergotherapie, psychotherapie en diëtiek. Bij matig ernstige, samenhangende klachten die langer dan zes weken na COVID-19 aanhouden, valt een multidisciplinaire behandeling in de eerste lijn te overwegen. Hierbij is het van belang dat de verschillende (para) medici onderling op de hoogte zijn van elkaars behandeling en die waar nodig samen afstemmen.⁵

Naast de reguliere paramedische behandelingen proberen patiënten diverse andere, vaak weinig onderzochte, behandelingen uit. Uit een (niet-representatieve) peiling van PostCovid NL blijkt dat 95% van alle deelnemende patiënten met post-COVID naast vergoede paramedische zorg (zoals fysiotherapie en/of ergotherapie) iets anders heeft geprobeerd om het herstel te bevorderen. Deels gaat het hier om niet-medicamenteuze en alternatieve behandelingen en interventies, zoals acupunctuur, ademtherapie, chiropractie, lasertherapie, mindfulness, het laten plaatsen van een oorpiërcing, osteopathie, yoga en zangtherapie.¹⁶ Onderzoek

naar de effectiviteit en veiligheid van deze therapieën is beperkt of afwezig.

Behandelingen bij specifieke klachten

Hoewel post-COVID een nieuw ziektebeeld is, zijn sommige klachten en/of symptomencusters wel al langer bekend. Dat betekent dat voor de behandeling ook gekeken kan worden naar andere richtlijnen en/of ervaringen bij andere aandoeningen. In dit artikel focussen we op drie veelvoorkomende klachten bij post-COVID: post-exertionele malaise (PEM), posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) en idiopathisch mestcelactivatiesyndroom (MCAS). Uiteraard geldt ook voor andere klachten dat deze behandeld kunnen worden conform richtlijnen en adviezen voor dezelfde of vergelijkbare klachten voorkomend bij andere aandoeningen.

Post-exertionele malaise

Post-exertionele malaise (PEM) is een vorm van inspanningsintolerantie. Bij patiënten met PEM verergeren de bestaande klachten en/of ontstaan nieuwe klachten na lichamelijke, cognitieve en/of emotionele inspanning. Voorbeelden van klachten zijn uitputtende vermoeidheid, spier- en gewrichtspijn en geheugenproblemen. De verslechtering kan direct optreden of 12 tot 48 uur na de inspanning. De ernst en de duur van de klachten die ontstaan, staan niet in verhouding tot de mate van geleverde inspanning. PEM is voor patiënten met post-COVID een van de meest invaliderende klachten.¹⁷ Diagnostiek van PEM gebeurt voornamelijk op basis van een goede anamnese. Sommige richtlijnen adviseren een inspanningstest of submaximale test als ondersteuning bij de diagnose. Hieraan zitten echter ook nadelen en risico's (verslechtering van klachten), en met een goede anamnese is de toegevoegde waarde beperkt.¹⁸ De *DePaul Symptom Questionnaire* (DSQ)-PEM-vragenlijst (afgenomen door een ervaren behandelaar) kan ook worden gebruikt als indicatie voor de diagnose.¹⁷

Hoe ontstaat post-exertionele malaise?

Hoe PEM ontstaat is niet bekend. Disfunctie van mitochondriën en/of het endotheel speelt mogelijk een rol.¹⁸ Nederlands onderzoek heeft aangetoond dat bij patiënten met PEM bij post-COVID diverse afwijkingen in de mitochondriën in het spierweefsel en beperkt herstel van spiervezels voorkomen.¹⁹

Wat is de aanbevolen behandeling bij post-exertionele malaise?

Bij PEM is het van belang een cyclus van *push and crash* te voorkómen. Fysieke of gedoseerd opbouwende inspanning die leidt tot erge vermoeidheid of verergering van klachten moet worden vermeden. Indien patiënten stabiel zijn, kan passend bij het energieniveau en de persoonlijke grenzen geleidelijk en voorzichtig gewerkt worden aan het hervatten van dagelijkse activiteiten. De belangrijkste strategie bij PEM bestaat uit pacing. Bij pacing voeren patiënten een activiteit

uit in een rustig tempo, binnen de eigen grenzen en afgewisseld met een rustperiode.¹⁷ Afhankelijk van de ernst van de klachten kan het uitvoeren van een activiteit verschillen van een aantal uur werken tot basale algemeen dagelijkse levensverrichtingen (ADL). Het doel van pacing is een betere balans te bereiken en malaise na inspanning te voorkomen. Hartslagmonitoring tijdens inspannende activiteiten kan ondersteuning bieden bij het bewaken van de grenzen en PEM voorkómen.¹⁸

Orthostatische intolerantie en posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom

Orthostatische intolerantie is een overkoepelende term voor het ontstaan van klachten bij houdingsverandering (gaan zitten/opstaan) door verandering in bloeddruk of hartslag. Voorbeelden van orthostatische intolerantie zijn orthostatische hypotensie, orthostatische hypertensie en 'inappropriate' sinustachycardie.

Het posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) is een van de andere verschijningsvormen van orthostatische intolerantie. Patiënten met POTS voldoen aan de volgende drie criteria:

1. verhoging van de hartslag van ≥ 30 slagen per minuut (bij kinderen en jongeren ≥ 40 slagen per minuut) tussen 30 seconden en 10 minuten na opstaan vanuit liggende positie;
2. geen bloeddrukdaling;
3. symptomen zoals licht in het hoofd, hoofdpijn, vermoeidheid, hartkloppingen, angst en zweten.²⁰

De 'gouden standaard' voor het stellen van de diagnose POTS is een kanteltafeltest of *head-up tilt test*. Hierbij wordt een patiënt vanuit liggende houding passief omhoog gekanteld, op 20° of 30° na verticaal, met niet-invasieve hemodynamische bewaking.^{18,20} Deze test is echter erg belastend voor veel patiënten en is niet overal beschikbaar. Alternatieven zijn de 'actieve sta-test', waarbij de bloeddruk en hartslag worden gemeten na tien minuten liggen en vervolgens op verschillende momenten na opstaan.¹⁸ Een tweede alternatief is de 'NASA Lean Test', waarbij de parameters worden gemeten, terwijl de patiënt vanuit liggende positie gaat staan en tegen een muur gaat leunen.²⁰

Een aandachtspunt is dat niet alle patiënten voldoen aan de eisen voor POTS, maar wel dusdanige klachten ervaren van orthostatische intolerantie dat begeleiding en behandeling noodzakelijk zijn. In de komende paragrafen focussen we op de behandeling van POTS, aangezien hiernaar het meeste onderzoek gedaan is. Het is echter van belang te realiseren dat er meerdere vormen van orthostatische intolerantie bestaan die ook vragen om herkenning, begeleiding en behandeling.

Hoe ontstaan orthostatische intolerantie en POTS?

Bij orthostatische intolerantie is er sprake van disfunctie van het autonome zenuwstelsel. Bij gezonde personen reguleert het autonome systeem de bloeddrukregulatie in verschillende houdingen. Het autonome zenuwstelsel corrigeert de verminderde veneuze terugkeer naar het hart in staande houdingen, door registratie via baroreceptoren en vervolgens afgifte van (nor)adrenaline. Hierdoor ontstaat tachycardie en perifere vasoconstrictie. Bij orthostatische intolerantie is dit compensatiemechanisme ontregeld en veroorzaakt de afgifte van (nor)adrenaline een heftige tachycardie, waardoor patiënten hartkloppingen, kortademigheid en pijn op de borst ervaren. Ook tonen onderzoeken aan dat de cerebrale bloedtoevoer verminderd is ten opzichte van gezonde controles.^{21,22} Mensen met orthostatische intolerantie kunnen hierdoor rechtop niet goed functioneren. Dit maakt dat zij genoodzaakt zijn een groot gedeelte van de dag liggend door te brengen.²⁰ Orthostatische intolerantie kan verergeren door hypovolemie (bijvoorbeeld als gevolg van een infectie). Ook deconditionering door bedrust kan orthostatische intolerantie verergeren.¹⁸ Dit hoeft echter niet te betekenen dat deconditionering ook de oorzaak is van POTS, een misverstand waar patiënten vaak tegenaan lopen.

Wat is de aanbevolen behandeling bij POTS?

De behandeling bij orthostatische intolerantie en POTS bestaat allereerst uit goede voorlichting, uitleg en geruimtelijke. Niet-medicamenteuze adviezen kunnen bestaan uit gestructureerde, geleidelijk opgebouwde en begeleidde beweegprogramma's (mits de patiënt dit verdraagt en geen PEM heeft), voedingsadviezen (dagelijkse inname ≥ 10 mg natrium en $\geq 2,5$ liter vocht) en gebruik van compressiekousen klasse 2 (> 30 mmHg).¹⁸

Voor de medicamenteuze behandeling zijn geen geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar. Off-label farmacotherapie valt desondanks te overwegen bij patiënten die ondanks drie maanden optimale leefstijl klachten houden, of bij patiënten bij wie de klachten dusdanig ernstig zijn dat leefstijladviezen niet mogelijk zijn.²³ Geneesmiddelen bij POTS richten zich bijvoorbeeld op beheersen van de hartslag, verhogen van de perifere vasoconstrictie of verhogen van het intravasculair volume.¹⁸ Het bewijs voor de werking van geneesmiddelen is zeer beperkt.²³⁻²⁵ Een systematische review uit 2023 vond 17 verschillende studies naar farmacologische behandeling van POTS, die volgens *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)* allemaal van lage tot zeer lage kwaliteit waren. Op basis van deze review is midodrine het best bestudeerd bij POTS. Andere middelen waarvoor enig bewijs bestaat, zijn bètablokkers, ivabradine, fludrocortison, pyridostigmine, desmopressine, droxidopa en de stimulantia modafinil en methylfenidaat.²⁴ Voor alle middelen geldt dat voorschrijven

bij voorkeur gebeurt in overleg met een specialist met kennis van orthostatische intolerantie, zoals een neuroloog, cardioloog of internist.¹⁸

Idiopathisch mestcelactivatiesyndroom

Bij idiopathisch mestcelactivatiesyndroom (MCAS) is er sprake van aanvalsgewijze afgifte van mestcelmediatoren, leidend tot bijbehorende symptomen, waarbij er geen sprake is van een IgE-gemedieerde allergie of systemische mastocytose. MCAS gaat gepaard met een breed scala aan klachten die te linken zijn aan de verschillende mestcelmediatoren. Voorbeelden van klachten zijn dermale klachten (bijvoorbeeld flushing en jeuk), klachten veroorzaakt door de circulatie (bijvoorbeeld hypotensie en syncope), gastro-intestinale klachten (bijvoorbeeld buikkrampen en diarree), respiratoire klachten (bijvoorbeeld verstopte neus of jeuk in de neus) en overige klachten (bijvoorbeeld vermoeidheid en algehele malaise). De diagnose MCAS kan worden gesteld bij de volgende vier criteria:^{26,27}

1. recidiverende en aanvalsgewijze symptomen van de uitstoot van mestcelmediatoren van ≥ 2 orgaansystemen zonder aanwezigheid van een aantoonbare specifieke allergie;
2. symptomen verdwijnen of verbeteren na behandeling met antimestcelmediatormedicatie, zoals antihistaminica, leukotriënenreceptorantagonisten of mestcelstabilisatoren;
3. tijdens aanval is er sprake van een significante stijging van markers van mestcelactivatie in het bloed of de urine (tryptasegehalte in serum of histaminemetaboliëten in urine);
4. andere bekende oorzaken van mestcelactivatie, zoals (IgE-gemedieerde) allergie zijn uitgesloten.

MCAS is een diagnose die enerzijds regelmatig gemist wordt en anderzijds soms ten onrechte wordt vermoed of gesteld. Belangrijkste oorzaak van zowel onder- als overdiagnostiek is het brede scala aan mogelijke klachten die vaak aspecifiek zijn.²⁶ Net als bij POTS geldt dat er bij MCAS patiënten zijn die ernstige symptomen ervaren, maar niet aan alle diagnostische criteria van MCAS voldoen. Ook voor deze groep geldt dat (h)erkenning belangrijk is en dat begeleiding conform de volgende informatie mogelijk is.

Hoe ontstaat MCAS?

Mestcelactivatie kan plaatsvinden als gevolg van mestcel-aandoeningen, allergische aandoeningen, neoplastische aandoeningen en urticaria. Bij MCAS is de onderliggende oorzaak niet bekend.²⁷ Bij sommige patiënten lijken fysische factoren, zoals temperatuurveranderingen, stress of inspanning te leiden tot een aanval.²⁶ MCAS bij post-COVID zou het gevolg kunnen zijn van een persistente inflammatie. Mestcellen spelen een belangrijke rol in de afweer tijdens acute COVID-19.²⁷

Wat is de aanbevolen behandeling bij MCAS?

Er is weinig onderzoek gedaan naar de behandeling bij MCAS en de behandeladviezen zijn daarom voornamelijk gebaseerd op *expert opinion*.²⁶ Niet-medicamenteuze adviezen bestaan allereerst uit het vermijden van triggers die MCAS kunnen uitlokken. Patiënten geven hierbij regelmatig aan baat te hebben bij een histaminearm dieet, al is de precieze definitie daarvan onduidelijk en het bewijs ervoor beperkt.²⁷ Bij een anafylactische reactie bestaat de behandeling uit intramusculair adrenaline. Bij lichtere klachten worden tweedegeneratie niet-sederende antihistaminica in een hoge dosering aanbevolen. Bij patiënten met een hoge aanvalsfrequentie kan mestcelmediatorblokkerende medicatie overwogen worden als aanvalsbehandeling of profylaxe. Afhankelijk van de precieze symptomen komen dan histamine (H)₁- of H₂-receptorantagonisten in aanmerking. H₂-receptorantagonisten werken vooral bij maagklachten, of om het effect van H₁-receptorantagonisten op bijvoorbeeld jeuk en anafylaxie te versterken. Bij flushing kunnen leukotriëenreceptorantagonisten en een lage dosering acetylsalicylzuur helpen. Natriumcromoglycaat is vooral effectief tegen diarree. Prednison kan eveneens klachten verminderen, maar is vanwege de bijwerkingen vaak onwenselijk. Bij frequente aanvallen van anafylaxie ondanks maximale mestcelmediatorblokkade, blijkt omalizumab effectief. Aandachtspunt bij alle medicatie is dat het off-label gebruik betreft en het bewijs beperkt is.²⁶ Voorschrijven door een arts met ervaring in MCAS en goede monitoring zijn daarom noodzakelijk.

Conclusie

Vanwege het brede scala aan potentiële klachten en symptomen bij post-COVID is de behandeling sterk persoonsafhankelijk. Hoewel er geen bewezen behandelingen zijn voor post-COVID als ziektebeeld in het geheel, kunnen symptomen of symptoomclusters wel behandeld worden conform bestaande richtlijnen en zo de kwaliteit van leven van patiënten verhogen. Er vinden diverse onderzoeken plaats naar de behandeling van post-COVID. Onder andere virusremmers, immunomodulators, metformine, hyperbare zuurstoftherapie en lage dosering naltrexon zijn middelen die mogelijk – op basis van mechanismen, kleine studies en/of eerder onderzoek bij andere aandoeningen zoals ME/CVS – effect zouden kunnen hebben bij post-COVID. Meer onderzoek naar dergelijke therapieën is noodzakelijk om patiënten met post-COVID meer behandelperspectief te bieden. Tot die tijd kunnen zorgprofessionals een belangrijke bijdrage leveren aan het verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten met post-COVID door de veelheid aan symptomen serieus te nemen en per symptoom of symptoomcluster de beschikbare behandelingen af te wegen.

Literatuur

1. Maatschappelijk Impact Team (MIT). Maatschappelijke gevolgen van long Covid, 19 juni 2023.
2. Greenhalgh T, et al. Long COVID: a clinical update. *Lancet* 2024;404(10453):707-24.
3. Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 februari 2023 (www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1).
4. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (NASES). Federal Government, Clinicians, Employers, and Others Should Adopt New Definition for Long COVID to Aid in Consistent Diagnosis, Documentation, and Treatment, 11 juni 2024 (www.national-academies.org/news/2024/06/federal-government-clinicians-employers-and-others-should-adopt-new-definition-for-long-covid-to-aid-in-consistent-diagnosis-documentation-and-treatment).
5. NHG. Langdurige klachten na COVID-19, maart 2022 (richtlijnen.nhg.org/standaarden/langdurige-klachten-na-covid-19).
6. Davis HE, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021;38:101019.
7. Su S, et al. Epidemiology, clinical presentation, pathophysiology, and management of long COVID: an update. *Mol Psychiatry* 2023;28(10):4056-69.
8. Davis HE, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Mar;21(3):133-46.
9. Gezondheidsraad. Advies COVID-19-vaccinatie in 2024, 27 maart 2024 (www.gezondheidsraad.nl/onderwerpen/vaccinaties/documenten/adviezen/2024/03/27/advies-covid-19-vaccinatie-in-2024).
10. Ceban F, et al. COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2023 Jul;111:211-29.
11. Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J, et al. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2023;41(11):1783-90.
12. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med.* 2023 Jun 1;183(6):554-64.
13. Bramante CT, et al. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jun 8;S1473-3099(23)00299-2.
14. Chuang M, et al. Efficacy of nirmatrelvir and ritonavir for post-acute COVID-19 sequelae beyond 3 months of SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2023 Apr;95(4):e28750.

Log voor de volledige literatuurlijst in op www.prelumacademy.nl/.

De auteurs hebben geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangen geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en hebben geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.