

Folia Pharmacotherapeutica mei 2023

Blijvende symptomen na COVID-besmetting: zijn er therapeutische opties?

Er is in de voorbije jaren veel aandacht gegaan naar de behandeling van een acute COVID-19 infectie. Al snel bleek dat er ook een grote patiëntengroep was die blijvende symptomen had na een acute fase van de besmetting. Dit ziektebeeld wordt long-COVID (synoniemen: post-COVID, langdurige COVID) genoemd.

Meerdere geneesmiddelen worden onderzocht ter preventie of behandeling van long-COVID-19. Er verschijnen ook studies naar het preventief effect van COVID-19-vaccinatie op optreden van long-COVID en naar het effect van vaccinatie bij personen die reeds long-COVID hebben. Voorlopig is er zowel in verband met de behandeling als preventie van long-COVID geen bewezen effectieve medische benadering.

Wat is post-COVID en hoe vaak komt het voor?

Long-COVID (synoniemen: 'post COVID', langdurige COVID) wordt door NICE (National Institute for Health and Care Excellence) gedefinieerd als één of meer symptomen die zich tijdens of tot 3 maanden na een acute COVID-19 infectie ontwikkelen, gedurende minstens 3 maanden aanhouden en niet kunnen verklaard worden door een andere aandoening¹.

De prevalentie van long-COVID is in onderzoek lastig te bepalen omdat er verschillende definities gebruikt worden en geen algemeen geaccepteerde criteria zijn voor de diagnosestelling. Dit bemoeilijkt het onderscheid met andere postvirale syndromen of aandoeningen met gelijkaardige symptomen. Bijkomend zijn deze studies observationeel en de meeste ontbreken een controlegroep.

Ook Belgisch onderzoek (COVIMPACT studie van Sciensano) bestudeert de prevalentie en impact van langdurige COVID in de algemene populatie. Volgens de door Sciensano gehanteerde definities van langdurige COVID, rapporteert 47% van de deelnemers (n = 2 092) na 3 maanden nog minstens één symptoom gerelateerd aan hun besmetting, en 32% blijft dit rapporteren na 6 maanden. 33% van de deelnemers met langdurige COVID meldde na 3 maanden nog niet volledig hersteld te zijn van de infectie, en 26% meldde na 6 maanden nog niet volledig hersteld te zijn. Een causale relatie tussen een COVID-19 infectie en langdurige COVID kan echter niet vastgesteld worden omwille van het observationele design van de studie (Sciensano, Resultaten van 3 en 6 maanden opvolging na besmetting, juni 2022). Dit onderzoek includeerde patiënten die tussen 30/04/2021 en 01/22/2021 besmet waren met COVID-19. Het gaat dus niet over besmettingen met de huidige varianten².

In de NICE rapid guideline (update november 2022) wordt er naar studies gerefereerd met gelijkaardige prevalentiecijfers als deze Belgische studie. Een belangrijke notie is dat al deze studies een heel hoog risico op bias vertonen en bijna steeds gaan over besmettingen met oudere COVID-19 varianten¹.

Preventie van post-COVID

Er bestaan verschillende hypothesen over de behandeling van long-COVID, waaronder de hypothese dat een behandeling van de acute fase van COVID-19 long-COVID zou kunnen voorkómen. De hypothese is dat behandeling tijdens de acute fase van COVID-19 het risico op viruspersistentie en/of aanhoudende ontsteking vermindert en daarmee de kans op long-COVID verkleint. Onderzoek hiernaar richt zich onder andere op **virusremmers** (o.a. nirmatrelvir + ritonavir). In een recent observationele studie verminderde nirmatrelvir (in combinatie met ritonavir) bij toediening binnen de 5 dagen het risico van long-COVID. De incidentie na 180 dagen was 12,99% (95% BI van 12,52 tot 13,49) in de nirmatrelvir groep en 17,51% (95%BI van 17,08 tot 17,94) in de controle groep³.

Er is tot nu toe geen overtuigend bewijs voor deze hypothese omdat goed opgezette, gepubliceerde klinische studies ontbreken⁴.

Studies naar het preventief effect van **COVID-19-vaccinatie** op optreden van long-COVID leveren

tegenstrijdige resultaten op. Enkele observationele studies tonen een lager risico op long-COVID bij gevaccineerde patiënten ten opzichte van niet-gevaccineerde patiënten. Het effect verschilt echter zeer sterk per studie, en door de observationele opzet (met risico van bias en niet-gecorrigeerde *confounding factors*) zijn er geen conclusies te trekken over de causaliteit. De meeste studies zijn uitgevoerd vóór de omikron-variant (Zie meer info)⁴⁻⁶.



Resultaten van de systematische review van Byambasuren et al.⁴ die het **preventief** en therapeutisch effect van vaccinatie op long-COVID onderzocht:
Twaalf observationele studies rapporteerden over het preventief effect van vaccinatie op optreden van long-COVID en melden een odds ratio voor de ontwikkeling van long COVID tussen 0,22 en 1,03 na 1 vaccindosis; tussen 0,25 en 1 na 2 doses; 0,16 na 3 doses; en tussen 0,48 en 1,01 na eender welke aantal doses. Meta-analyse was niet mogelijk door de heterogeniteit tussen de studies. Risico van bias en confounding factoren was hoog.

Behandeling van long-COVID

Er is op heden geen medicamenteuze behandeling, behalve een symptomatische behandeling voor long-COVID.

Long-COVID wordt meestal multidisciplinair behandeld met de samenwerking van verschillende zorgverleners zoals een kinesitherapeut, ergotherapeut, diëtist, logopedist en/of psycholoog. Dit advies om multidisciplinair te behandelen is tot nu toe bijna uitsluitend gesteund op expertopinie.

In België kan de huisarts een zorgtraject 'post-COVID-19' starten en een behandelplan opstellen in samenspraak met de andere zorgverleners en de patiënt op basis van het klachtenpatroon (+ Meer info): voor meer informatie, zie [website RIZIV](#).



Wat zijn enkele veelvoorkomende klachten waar patiënten zich mee presenteren na het doormaken van Covid en waarvoor het verband met deze infectie onderzocht wordt?

- Vermoeidheid of uitputting
- Hoofdpijn
- Geheugen-of concentratieproblemen
- Spierpijn
- Kortademigheid
- Verlies van reukzin
- Slaapstoornissen
- Gewrichtspijn
- Verlies van smaak

Geneesmiddelen in onderzoek

Voor een aantal geneesmiddelen (onder andere **corticosteroiden**, **antihistaminica**, **naltrexon**) zijn er studies die een positief resultaat suggereren bij de behandeling van long-COVID. De studies zijn echter observationeel van studie-opzet, te klein en/of zonder controlegroep, zodat meer onderzoek nodig is vooraleer enig bewijs van effect kan aanvaard worden⁴.

Ook over het effect van **COVID-19-vaccinatie** bij personen die long-COVID hebben, verschijnen studies⁴⁻⁶. Ze zijn allemaal observationeel van opzet en uitgevoerd vóór de omikronvariant. Sommige, maar niet alle studies suggereren een voordeel (De grootte van het effect schommelde zeer sterk in deze studies : zie meer info) van vaccinatie op de evolutie van long-COVID, maar het risico van bias is groot en er was weinig correctie voor *confounders*.

In de NICE rapid guideline (update november 2022) wordt de evidentie rond de veiligheid en de

effectiviteit van COVID-19 vaccinatie ter behandeling van long-COVID als ontoereikend beschouwd. NICE geeft bij gebrek aan evidentie van werkzaamheid geen positieve aanbeveling voor COVID-19 vaccinatie bij personen met langetermijneffecten na een acute COVID-19 infectie ¹.



Resultaten van de systematische review van Byambasuren et al.⁴ die het preventief en **therapeutisch** effect van vaccinatie op long-COVID onderzocht: Vijf observationele studies rapporteerden over het effect van vaccinatie na een acute infectie en meldden een odds ratio die sterk varieerde tussen 0,38 en 0,91. Een meta-analyse was niet mogelijk door de heterogeniteit tussen de studies. Risico van bias en confounding factoren was hoog.

Conclusie van het BCFI

Long-COVID is een syndroom waarbij er tot 3 maanden na een acute COVID-19 infectie een persistent klachtenpatroon blijft bestaan. Het momenteel beschikbaar onderzoek naar zowel preventieve als curatieve behandeling van long-COVID toont voorlopig geen bewijs van effect. Er zijn goed uitgevoerde klinische studies nodig om het effect en de plaats van de voorgestelde behandelingen en preventiestrategieën te kunnen bepalen.

Algemene bronnen

1 NICE COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. November 2022.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>

2 Sciensano. COVIMPACT - Long COVID en de fysieke, mentale en sociale gevolgen. WebsiteSciensano en website

<https://www.health.belgium.be/nl>

3 Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition [published online ahead of print, 2023 Mar 23]. *JAMA Intern Med.* 2023;e230743. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0743

4 Nederlandse "Instituut Verantwoord Medicijngebruik" (IVM): Coronanieuws 3 februari (journaal en PDF) en Coronanieuws 3 maart 23 (journaal en PDF)

5 Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med.* 2023;2(1):e000385. Published 2023 Feb 1. doi:10.1136/bmjmed-2022-000385

6 Francis Edwards, Fergus W. Hamilton. Editorial. Impact of covid-19 vaccination on long covid. Some beneficial effects are likely but estimating the size of the effect currently remains a challenge. *BMJ Med.* 2023;2:e000470. Published 2023 Feb 28.

doi:10.1136/bmjmed-2022-000470

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.