

# Farmacotherapie bij post-COVID-syndroom

23 februari 2022

## Post-COVID-syndroom

Volgens een consensusdefinitie van de WHO treedt het post-COVID-syndroom op bij personen met een vermoedelijke of aangetoonde infectie met SARS-CoV-2, gewoonlijk 3 maanden na het ontstaan van COVID-19, waarbij de symptomen  $\geq 2$  maanden aanhouden en niet verklaard kunnen worden door een alternatieve diagnose. Veelbeschreven klachten zijn vermoeidheid, kortademigheid, hoofdpijn, vergeetachtigheid, moeite met concentreren, reukverlies, hartkloppingen, spierpijn en angst- en stemmingsklachten. De WHO stelt dat ongeveer 10 tot 20% van de mensen met COVID-19 na drie maanden nog aanhoudende of nieuwe symptomen ervaart (ongeacht de aanvankelijke ernst van de ziekte). Schattingen van de incidentie en prevalentie van het post-COVID-syndroom lopen echter uiteen, mede vanwege verschillen in de definities van het post-COVID-syndroom, onderzoekspopulaties en follow-up. De meeste onderzoeken naar het post-COVID-syndroom zijn uitgevoerd in de periode vóór de delta- en omikronvariant van SARS-CoV-2 dominant werden ([Gezondheidsraad, 2022](#); [Franssen, 2022](#)).

## Pathofysiologie

Twee veelgenoemde mogelijke oorzaken van het post-COVID-syndroom zijn weefselschade en een aanhoudende verstoring van het immuunsysteem. Ook aanhoudende aanwezigheid van virusfragmenten wordt genoemd. Er bestaat echter maar beperkt bewijs voor de beschreven theorieën ([Gezondheidsraad, 2022](#); [Franssen, 2022](#)).

## Behandelingen

De inzet van geneesmiddelen bij het post-COVID-syndroom wordt bemoeilijkt door onduidelijkheid over de pathofysiologie. Er zijn weinig gepubliceerde klinische studies en geen geregistreerde behandelingen naar geneesmiddelen bij het post-COVID-syndroom. In [clinicaltrials.gov](#) zijn anno februari 2022 56 studies gevonden naar geneesmiddelen bij het post-COVID-syndroom ([clinicaltrials.gov, 2022](#)). Het type bestudeerde middelen varieert sterk. Grofweg richt onderzoek zich op de volgende gebieden:

- Vaccinatie ter bescherming of behandeling.
- Optimale behandeling tijdens de symptomatische fase van COVID-19 ter bescherming van het post-COVID-syndroom (4 studies in [clinicaltrials.gov](#)).
- Geneesmiddelen gericht op verbetering/herstel longfunctie (20 studies in [clinicaltrials.gov](#)).
- Geneesmiddelen gericht op immunoregulatie en/of herstel weefselschade (4 studies in [clinicaltrials.gov](#)).
- Geneesmiddelen tegen specifieke klachten, zoals cardiovasculaire complicaties, neurologische klachten, cognitieve klachten en geur- en smaakstoornissen (12 studies in [clinicaltrials.gov](#)).

- Geneesmiddelen tegen algemene klachten van het post-COVID-syndroom (16 studies in [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)).

Niet-medicamenteuze behandelopties, zoals fysiotherapie, cognitieve gedragstherapie en longrevalidatie zijn in deze analyse buiten beschouwing gelaten.

### Vaccinatie

Aangezien vaccinatie beschermt tegen COVID-19, biedt het indirect ook bescherming tegen het post-COVID-syndroom. Of vaccinatie ook beschermt tegen het post-COVID-syndroom bij doorbraakinfecties is nog onduidelijk. Een Britse studie wijst in de richting van een beschermend effect. Andere studies vinden echter geen effect ([Gezondheidsraad, 2022](#)).

Het is eveneens onduidelijk of vaccinatie effect heeft op bestaande klachten bij nog ongevaccineerde mensen met het post-COVID-syndroom. Uitgaande van de hypothese dat aanhoudende klachten mede veroorzaakt worden door aanwezigheid van virusfragmenten, zou de opgewekte immuunrespons de virusfragmenten kunnen elimineren en daarmee klachten verminderen. Of dit ook daadwerkelijk optreedt, is echter onbekend ([Gezondheidsraad, 2022](#)).

In [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) zijn geen studies aangemeld naar vaccinatie bij long-covid. Via andere bronnen zijn wel lopende studies gevonden:

- Een Spaanse studie naar Comirnaty® als behandeling van mensen met het post-COVID-syndroom ([EU Trialsregister, 2022](#)).
- Twee Nederlandse onderzoeken vanuit het Spaarne ziekenhuis naar het effect van vaccinatie op het post-COVID-syndroom bij kinderen van 5-18 jaar ([COVIDkids, 2022](#)).

### Optimale behandeling tijdens symptomatische fase

Het is nog onduidelijk of een betere behandeling tijdens de symptomatische fase van COVID-19 beschermt tegen het post-COVID-syndroom ([Gezondheidsraad, 2022](#)).

In [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) zijn 4 studies gevonden die zich richten op de gevolgen van optimale behandeling tijdens de symptomatische fase van COVID-19 voor het post-COVID-syndroom. Deze studies richten zich op imatinib, infliximab, remdesivir en monoklonale antilichamen.

### Verbetering/herstel longfunctie

Een groot deel van de lopende klinische studies (20) uit [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) richt zich op herstel/verbeteren van de longfunctie. Bij een deel van de middelen betreft het specifiek de behandeling van longfibrose, andere zijn meer algemeen gericht op verminderen van respiratoire klachten. Middelen in onderzoek zijn onder andere corticosteroïden, colchicine, sirolimus, LYT-100, pirfenidon, montelukast en hyperbare zuurstoftherapie.

### Immuunregulatie/herstel weefselschade

Vier van de aangemelde klinische studies in [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) richten zich op herstel van de immuunregulatie en mede als gevolg daarvan op herstel van de weefselschade. Drie studies doen onderzoek naar stamcellen. Ook RSLV-132, een middel dat RNA verwijdert en daarmee auto-immuunziekten zou kunnen voorkómen, wordt onderzocht.

## Specifieke klachten

Twaalf van de lopende klinische studies uit [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) richt zich op specifieke klachten bij het post-COVID-syndroom. Er zijn middelen in onderzoek tegen geur- en smaakstoornissen (o.a. fluvoxamine, gabapentine en ivermectine), neurologische en/of cognitieve klachten (o.a. vortioxetine en atorvastatine), cardiovasculaire klachten (metoprolol) en oogklachten (glycocalyx). Aanvullend op de studies uit [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) is een studie gevonden vanuit het UMC Utrecht naar prednisolon bij geurstoornissen ([UMCU, 2022](#)).

Er zijn nog weinig gepubliceerde resultaten bekend. Een abstract, gepresenteerd op de European College of Neuropsychopharmacology meeting, vermeldt dat SSRI's mogelijk effectief zijn bij een post-COVID depressie. 53 van de 58 patiënten met SSRI's reageerde op de behandeling. De studie was niet placebogecontroleerd ([Mazza, 2021](#)).

Hoewel het wellicht niet strikt onder de definitie van post-COVID-syndroom valt, wordt ook het effect van antistolling na ziekenhuisopname door COVID-19 onderzocht. Uit een Braziliaanse studie met 320 patiënten blijkt dat herstelde COVID-19 patiënten die na ontslag uit het ziekenhuis tromboseprofylaxe krijgen, een grotere kans hebben op overleving. Bij patiënten die gedurende 35 dagen na ontslag 10 mg rivaroxaban kregen, was de kans op trombose 3%. Zonder profylaxe was de kans 9%. In beide groepen was er geen verhoogd risico op grote bloedingen (zie ook tabel) ([Ramacciotti, 2021](#)).

## Algemene klachten

Naast bovengenoemde middelen zijn er ook studies lopend naar voornamelijk supplementen die zich niet specifieke baseren op één hypothese of klacht. Het betreft vaak bestaande voedingssupplementen (en in enkele gevallen geneesmiddelen) waarbij onderzocht wordt of klachten als vermoeidheid door het post-COVID-syndroom verbeteren. Aanvullend op de 16 studies uit [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) is ook een studie gevonden vanuit het Franciscus Gasthuis en Vlietland naar lactoferrine bij het post-COVID-syndroom ([Franciscus ziekenhuis, 2022](#)).

## Overwegingen

- De pathofysiologie van het post-COVID-syndroom is nog grotendeels onduidelijk.
- De meeste onderzoeken naar het post-COVID-syndroom dateren uit de periode vóór de delta- en omikronvariant van het coronavirus dominant werden.
- Het is nog onduidelijk of vaccinatie beschermt tegen het post-COVID-syndroom na doorbraakinfecties.
- Het is nog onduidelijk of optimale behandeling tijdens de symptomatische fase van COVID-19 beschermt tegen het post-COVID-syndroom.
- Onderzoek naar medicamenteuze behandeling van het post-COVID-syndroom richt zich onder andere op verbetering/herstel longfunctie, immuunregulatie/herstel weefsel schade, specifieke klachten, zoals cardiovasculaire complicaties en neurocognitieve klachten en algemene klachten.
- Er zijn geen gepubliceerde gerandomiseerde klinische studies naar de behandeling van het post-COVID-syndroom, op een studie naar het effect van antistolling na ziekenhuisopname na.

Study	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Comparison/ Control	Outcome measured and effect size	Conclusions	Conflict of interests	Comments
<b>Publications</b>								
<a href="#">Ramacciotti, E</a>	<p><u>Study type</u> open-label, multicentre, randomised trial</p> <p><u>Setting</u> Hospital discharge</p> <p><u>Country</u> Brazil</p> <p><u>Financial support</u> Bayer</p>	<p>Patients hospitalised with COVID-19 at increased risk for venous thromboembolism (IMPROVE VTE score of <math>\geq 4</math> or 2–3 with a D-dimer <math>&gt;500</math> ng/mL) at hospital discharge</p>	<p>Rivaroxaban 10 mg/day for 35 days (n=160)</p>	<p>No anticoagulation (n=160)</p>	<p><u>symptomatic or fatal venous thromboembolism, asymptomatic venous thromboembolism on bilateral lower-limb venous ultrasound and CT pulmonary angiogram, symptomatic arterial thromboembolism, and cardiovascular death at day 35</u> Intervention: 5/159 (3%) Control: 15/159 (9%) RR=0,33; 95%CI=0.12-0.90.</p> <p><u>Major bleeding</u> Intervention: 0/159 Control: 0/159</p>	<p>In patients at high risk discharged after hospitalisation due to COVID-19, thromboprophylaxis with rivaroxaban 10 mg/day for 35 days improved clinical outcomes compared with no extended thromboprophylaxis.</p>	<p>Most authors declare conflicts of interest with a number of pharmaceutical companies.</p>	