

Farmacotherapie bij post-COVID-syndroom

18 augustus 2022

Inhoud

Post-COVID-syndroom	2
Pathofysiologie.....	2
Behandelingen	2
Vaccinatie.....	3
Optimale behandeling tijdens symptomatische fase	3
Verbetering/herstel longfunctie	3
Immuunregulatie/herstel weefselschade	4
Specifieke klachten	4
Algemene klachten	4
Ontwikkelingen	4
Overwegingen.....	5
Bijlage 1: Overzicht afgeronde klinische studies.....	6
Bijlage 2: Methode.....	11

Post-COVID-syndroom

Het post-COVID-syndroom is een overkoepelende term om klachten van COVID-19 te beschrijven die persistenten na meer dan 4 weken tot meer dan 3 maanden na het begin van de ziekte. Alhoewel de symptomen divers zijn, blijken zwakte, algehele malaise, vermoeidheid, verminderde concentratie en kortademigheid het meest voor te komen. Schattingen over 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 incidentie lijkt bij de omikronvariant lager dan bij eerdere varianten ([RIVM, 2022](#); [Antonelli, 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 geen geregistreerde behandelingen voor het post-COVID-syndroom. Er zijn 9 afgeronde klinische studies gevonden naar geneesmiddelen bij het post-COVID-syndroom (zie bijlage 1). De kwaliteit van de studies is over het algemeen matig. In diverse studies ontbreken controlegroepen of zijn uitkomsten subjectief en/of niet eenduidig gerapporteerd. Bij veel onderzochte middelen is ook het potentiële werkingsmechanisme onduidelijk. In [clinicaltrials.gov](#) zijn 240 lopende studies naar de behandeling van het post-COVID-syndroom gevonden, waarvan 76 studies geneesmiddelen onderzoeken ([clinicaltrials.gov, 2022](#)). De overige lopende studies beschrijven niet-medicamenteuze behandelopties, zoals fysiotherapie, cognitieve gedragstherapie en longrevalidatie. Deze niet-medicamenteuze behandelopties zijn in deze analyse buiten beschouwing gelaten.

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 lopende studies in [clinicaltrials.gov](#)).
- Geneesmiddelen gericht op verbetering/herstel longfunctie (1 afgeronde klinische studie; 19 lopende studies in [clinicaltrials.gov](#)).
- Geneesmiddelen gericht op immunoregulatie en/of herstel weefselschade (5 studies in [clinicaltrials.gov](#)).
- Geneesmiddelen tegen specifieke klachten, zoals cardiovasculaire complicaties, neurologische klachten, cognitieve klachten en geur- en smaakstoornissen (3 afgeronde studies naar reukklachten; 24 lopende studies in [clinicaltrials.gov](#)).
- Geneesmiddelen tegen algemene klachten van het post-COVID-syndroom (5 afgeronde studies; 24 lopende studies in [clinicaltrials.gov](#)).

Vaccinatie

Aangezien vaccinatie beschermt tegen COVID-19, biedt het indirect ook bescherming tegen het post-COVID-syndroom. Daarnaast lijkt de kans op het post-COVID-syndroom kleiner bij doorbraakinfecties na vaccinatie dan na doorgemaakte COVID-19 bij niet-gevaccineerde personen ([Al-Aly, 2022](#); [Ayoubkhani, 2022](#)). Andere studies vinden echter geen of destructief effect ([Sivan, 2022](#)). De observationele opzet van deze studies bemoeilijkt de conclusie over het mogelijke effect van vaccinatie.

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. Een lopende grootschalige Britse studie onderzoekt of, en welk verband bestaat tussen vaccinaties en het post-COVID-syndroom ([Gezondheidsraad, 2022](#); [NIHR, 2022](#)).

In [clinicaltrials.gov](#) zijn geen studies aangemeld naar vaccinatie bij het post-COVID-syndroom. 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

Er zijn geen afgeronde klinische studies gevonden naar het effect van optimale behandeling tijdens de symptomatische fase op het post-COVID-syndroom. Volgens de Gezondheidsraad 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](#) 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 en infliximab, remdesivir, een immunomodulator (plitidepsine) en een voedingssupplement.

Verbetering/herstel longfunctie

Er is één afgeronde klinische studie gevonden naar hoge en lage dosering prednisolon op verbetering/herstel longfunctie. Deze studie bij 130 patiënten vond geen verschil tussen hoge en lage dosering prednisolon op klinische, radiologische en fysiologische uitkomsten ([Dhooria, 2021](#)).

Een groot deel van de lopende klinische studies (20) uit [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 corticosteroiden, colchicine, sirolimus, LYT-100, pirfenidon, montelukast, hyperbare zuurstoftherapie en immunomodulatoren ter inhalatie.

Immuunregulatie/herstel weefselschade

Er zijn geen afgeronde klinische studies gevonden naar immuunregulatie/herstel weefselschade. Vijf van de aangemelde klinische studies in clinicaltrials.gov richten zich op herstel van de immuunregulatie en mede als gevolg daarvan op herstel van de weefselschade. Twee studies doen onderzoek naar stamcellen. Ook RSLV-132, een middel dat RNA verwijdert en daarmee auto-immuunziekten zou kunnen voorkómen, en sulodexide worden onderzocht.

Specifieke klachten

Er zijn 3 studies afgerond naar verschillende middelen tegen reukklachten, gericht op mometason neusspray (n=100), reuktraining met voedingssupplement van PEA met luteolin (n=69) en theofylline (n=51) ([Abdelalim, 2021](#); [DeLuca, 2022](#); [Gupta, 2022](#)). Mometason in combinatie met reuktraining had geen effect op reuk- en smaakstoornissen in vergelijking met reukstoornissen alleen ([Abdelalim, 2021](#)). Het voedingssupplement PEA-luteolin had een positief effect op het reukgeheugen ([DeLuca, 2022](#)) en over theofylline konden geen eenduidige conclusies getrokken worden ([Gupta, 2022](#)).

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

Algemene klachten

Naast bovengenoemde middelen zijn er ook studies lopend naar behandelingen die zich niet specifiek 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.

Er zijn 5 afgeronde studies gevonden naar diverse middelen tegen algemene klachten van het post-COVID-syndroom. Dit betreft onderzoeken naar anhydrous enol-oxaloacetate (n=43), essentiële olie (n=40), gefermenteerd fruit (n=132), oxygen-ozone autohemotherapy (n=100) en hyperbare zuurstoftherapie (n=73). De meeste studies vinden positieve effecten op grotendeels subjectieve uitkomstmaten (zelf gerapporteerde vermoeidheid, energieniveau etc.)

Geneesmiddelen die onderzocht worden zijn o.a. ibudilast, pentoxyfilline en leronlimab. Aanvullend op de 24 studies uit clinicaltrials.gov is ook een studie gevonden vanuit het Franciscus Gasthuis en Vlietland naar lactoferrine bij het post-COVID-syndroom ([Franciscus ziekenhuis, 2022](#)).

Ontwikkelingen

Ten opzichte van de vorige analyse (februari 2022) zijn er minimale ontwikkelingen op het gebied van geneesmiddelen bij het post-COVID-syndroom. Hoewel er enkele gepubliceerde studies zijn, is de kwaliteit over het algemeen dermate laag dat er geen duidelijke conclusie uit getrokken kunnen worden. Een duidelijk verschil ten opzichte van de vorige analyse is de uitbreiding in de hoeveelheid studies die niet-medische interventies onderzoeken. Van de 240 geregistreerde studies, zijn er slechts 77 die een geneesmiddel (n=49) of een voedingssupplement (n=28) onderzoeken. Het

onderzoek naar behandelingen van long-COVID blijft bemoeilijkt doordat eenduidige definities, diagnose en uitkomstmaten ontbreken.

Overwegingen

- De pathofysiologie van het post-COVID-syndroom blijft onduidelijk, waardoor ook het onderzoek naar behandelingen bemoeilijkt wordt.
- Het is nog onduidelijk of vaccinatie 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 weefselschade, specifieke klachten, zoals cardiovasculaire complicaties en neurocognitieve klachten en algemene klachten.
- Afgeronde studies hebben zich gericht op behandeling van reukklachten, longklachten en algemene klachten, zoals vermoeidheid. Veel studies vinden geen effect en de gebrekkige kwaliteit van de meeste studies bemoeilijkt definitieve conclusies.
- Ten opzichte van de analyse uit februari 2022 zijn er met name veel studies bijgekomen die niet-medicamenteuze behandelopties onderzoeken.

Bijlage 1: Overzicht afgeronde klinische studies

Study	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention	Comparison/ Control	Outcome measured and effect size	Conclusions	Conflict of interests	Comments
Publications								
Abdelalim, 2021	<u>Study type</u> RCT <u>Setting</u> Outpatient <u>Country</u> Egypt <u>Financial support</u> The authors declare no financial support or interest to this study.	Patients who recently recovered from proven (by a positive PCR test) COVID-19 infection and complaining of anosmia or hyposmia.	Mometasone furoate nasal spray, 2 puff (100 µg) once daily in each nostril for 3 weeks with olfactory training. (n=50)	Olfactory training (n=50)	<u>Median smell score after 3 weeks</u> Intervention: 7.0 Control 5.0 <u>Mean duration of anosmia/hyposmia</u> Intervention: 26.41 days Control: 26.15 days	Using mometasone furoate nasal spray offers no benefits over the olfactory training.	The authors declare no conflict of interest.	
Dhooria, 2021	<u>Study type:</u> investigator-initiated, single-centre, open-label, parallel-group, randomised, superiority trial <u>Setting:</u> Outpatient <u>Country</u> India <u>Financial support</u> None declared	Patients at 3–8 weeks from acute COVID-19 symptom onset, confirmed covid-19 and persistent dyspnoea or resting hypoxaemia, and diffuse abnormalities involving ≥20% of the lung parenchyma	High-dose prednisolone in the following scheme: Week 1: 40mg prednisolone Week 2: 30 mg Week 3&4: 20 mg Week 5&6:10mg (n=65)	Low-dose prednisolone (10 mg) for 6 weeks (n=65)	<u>Proportion of subjects with a complete radiological response (≥90% reduction in diffuse lung abnormalities) on CT:</u> Intervention: N=16 Control: N=12	We did not find high-dose prednisolone better than low-dose prednisolone in improving the clinical, radiological, physiological and HRQoL outcomes in PC-DPLAS. (p=0.39)	None declared	
Cash, 2022	<u>Study type</u> Non-randomized controlled clinical, 'Proof of concept' trial <u>Setting</u> Home-based	Long-COVID patients that experienced at least 6 months of fatigue and did not have prior fatigue	<u>Group 1:</u> 500 mg anhydrous enol-oxaloacetate (AEO) capsules BID for 6 weeks (n=22)	Historical placebo group of patients that also used the Chalder Fatigue Score and used an oral placebo. (N=34)	<u>Chalder Fatigue score improvement over 6 weeks</u> 500 mg group: 22.5%	Long COVID fatigue patients achieved clinical efficacy against fatigue with oral anhydrous enol-oxaloacetate	Author David Kaufman has no competing interests. Author Alan Cash is an ofcer in a pharmaceutical	De historische placebogroep bestaat alleen uit ME/CFS patiënten, er is geen historische placebogroep voor

	<u>Country</u> USA <u>Financial support</u> This study is funded by Terra Biological LLC		<u>Group 2:</u> 1000 mg anhydrous enol-oxaloacetate (AEO) capsules BID for 6 weeks (n=21)		1000 mg group: 27.9% Control: 5.9% <u>% Of patients with clinically relevant improvement of the Chalder Fatigue score</u> 500 mg group: 46.8% 1000 mg group: 20.7% Control: N.A.	treatment at 6 weeks.	company that provided the funding for this clinical trial. Funding was provided by Terra Biological LLC.	de long-covid arm van de studie.
DeLuca, 2022	<u>Study type</u> Longitudinal study <u>Setting</u> Outpatient <u>Country</u> Italy <u>Financial support</u> This research received no external funding	Confirmed covid-19 and negative nose swab afterwards, with confirmed anosmia/hyposmia and olfactory impairment persisting at least 6 months	Group 1 (exposed to olfactory training before): PEA-LUT sublingual supplement (co-ultra-micronized PEA 700 mg and luteolin 70 mg) + olfactory training for 90 days (n=?) Group 2A (not exposed to olfactory training before): PEA-LUT + olfactory training (n=?) Group 2B (not exposed to olfactory training): PEA-LUT alone (n=?)	N/A	<u>Change in odour identification scores</u> All patients (n=69): 10.7 ±2.6	The combination of PEA-LUT and olfactory rehab had a positive influence on memory independent of the treatment used before enrollment in the study.	The authors declare no conflict of interest.	

<p>Gupta, 2022</p>	<p><u>Study type:</u> RCT <u>Setting:</u> Virtually (de studie is op afstand gedaan) <u>Country:</u> USA <u>Financial support:</u> National Institute of Deafness and Other Communication Disorders; the National Center For Advancing Translational Sciences of the National Institutes of Health and the Clinical Outcomes Research Office in the Department of Otolaryngology–Head & Neck Surgery at Washington University School of Medicine in St Louis</p>	<p>Patients with suspected COVID-19 and persisting olfactory dysfunction for 3 to 12 months</p>	<p>Saline sinus rinse kits with 400 mg theophylline capsules to dissolve into the rinse for 6 weeks. (n=26)</p>	<p>Identical looking treatment with capsules containing 500mg lactose powder (n=25)</p>	<p><u>Rate of responders:</u> Intervention: 13 Control: 10 Absolute difference, 15.6%; 95% CI, -13.2% to 44.5%</p>	<p>The clinical benefit of theophylline nasal irrigations is inconclusive</p>	<p>None reported</p>	
<p>Hawkins, 2021</p>	<p><u>Study type:</u> RCT <u>Setting:</u> Outpatient <u>Country:</u> USA <u>Funding:</u> This trial was funded by Young</p>	<p>Female patients who have had confirmed COVID-19 and continue to experience fatigue more than 5 months after recovery</p>	<p>Longevity™, a proprietary essential oil blend for inhalation, 4 drops on a tester strip in the morning and in the evening for 14 days. (N=20)</p>	<p>? (N=20)</p>	<p><u>Total score on the Multidimensional Fatigue Symptom Inventory:</u> Intervention: 25.42 Control: 37.13 (p=0.020)</p>	<p>A proprietary aromatherapy blend can significantly improve energy levels among women who are experiencing fatigue after</p>	<p>All authors of this study confirm there are no conflicts of interest to declare.</p>	<p>Er is geen beschrijving van de controlegroep in het artikel, er wordt wel aangegeven dat er een controle groep is en dat de flesjes olie gelijk zijn in</p>

	Living Essential Oils.					recovering from COVID-19.		beide groepen c.q. uiterlijk.
Kharaeva, 2022	<u>Study type:</u> RCT, single centre <u>Setting:</u> <u>Country:</u> Russia <u>Funding:</u>	Post-covid patients	Group 1: Fermented fruits supplement twice daily after severe covid (n=64) Group 2: Fermented fruits supplement twice daily after moderate covid (n=68)	Group 1p: Placebo twice daily after severe COVID (N=27) Group 2p: Placebo twice daily after moderate COVID (n=25) Group 3: Healthy blood donors (n=25)				De primaire uitkomstmaat is een puntensysteem op een zelfgemaakte vragenlijst over de subjectieve ervaring van de patiënten. Het resultaat is op alle vlakken vergelijkbaar tussen placebo en interventie. Er wordt gezegd dat er significante verschillen zijn in bloedwaarden, die zijn niet terug te herleiden uit te grafieken.
Tirelli, 2021	<u>Study type:</u> Cohort study <u>Country:</u> Italy	PASC-derived fatigue patients	Oxygen-ozone autohemotherapy (O2-O3-AHT), according to the SIOOT protocol (n=100)	No control	<u>Fatigue reduction:</u> 67%	Ozone therapy is able to recover normal functionality and to relief pain and discomfort in the form of PASC-associated fatigue in at least 67% of patients suffering from post-COVID sequelae, aside from sex and age distribution.	The authors state they have no conflicts of interest	
Zilberman, 2022	<u>Study type:</u> RCT <u>Setting:</u>	Post covid-19 patients with ongoing symptoms	Hyperbaric oxygen therapy daily 40 session	Placebo-procedure (n=36)	<u>Group-by-time interaction in the</u>	HBOT can induce neuroplasticity and improve cognitive,	Amir Hadanny and Efrat Sasson work for AVIV Scientific	

	<u>Country:</u> Israel <u>Funding:</u>	for at least 3 months	(n=37)		<u>global cognitive score:</u> Intervention: 5.8 Control: 2.4 (p=0.038)	psychiatric, fatigue, sleep and pain symptoms of patients suffering from post-COVID-19 condition	LTD. Shai Efrati is a shareholder at AVIV Scientific LTD. LTD. SZI, MC, KES, EL, SF, NP, GF, CK, RS, YP, MS have no competing interests.	
--	--	-----------------------	--------	--	--	--	--	--

Bijlage 2: Methode

Voor dit overzicht is gebruik gemaakt van clinicaltrials.gov en pubmed. Op clinicaltrials.gov zijn alle interventionele studies geselecteerd met zoekterm 'long-covid OR long-covid19 OR post-covid'. Van deze studies zijn de belangrijkste kenmerken, inclusief onderzochte geneesmiddel vermeld. Op pubmed zijn dezelfde zoektermen gebruikt met de filters 'randomized clinical trial' en 'clinical trial' om relevante afgeronde studies te vinden. Tot slot is er met een grove search op google gekeken of er nog belangrijke ontwikkelingen op het gebied van behandeling long-COVID gemist zijn.