Helpt Long COVID chronisch vermoeidheidssyndroom te doorgronden? Of omgekeerd?

Fons van Dijk

(...) I held two opposite ideas in my head: the need to convalesce, and that I could truncate the recovery by pushing my limits. But it was as if I was being followed by phantom speed cameras. You don't know the speed limit and you don't know when the penalties will arrive. You find out that when they do they are harsh, stopping you in your tracks for days. I have had to reframe my life practically, psychologically, and spiritually.¹
(Paul Garner, Long-COVID-patiënt, hoogleraar infectieziekten)

Long COVID is de term voor een situatie na herstel van een corona-infectie met ongrijpbaar lijkende klachten en verrassend ernstige beperkingen, weken tot maanden, mogelijk jaren durend.² Het beeld toont overeenkomsten met chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS). “Gaat Long COVID ons helpen CVS te doorgronden?”, vroeg iemand mij. Chronisch vermoeidheidssyndroom is een van mijn passies³, dus nee, dat vond ik niet vanzelfsprekend. Maar ik wilde de uitdaging aannemen. Ik bespreek eerst verschillende met COVID-19-geassocieerde langdurige condities. Daarna benoem ik overeenkomsten en verschillen tussen CVS en Long COVID op basis van literatuurstudie.

Langdurige condities geassocieerd met COVID-19

In de literatuur vond ik enkele vormen van langdurige condities geassocieerd met COVID-19:

- I.** Milde COVID-19 gevolgd door Long COVID.
- II.** Ernstige COVID-19 gevolgd door langdurige of permanente orgaanschade, eventueel Post Intensive Care Syndroom, en/of Long COVID.
- III.** Long COVID zonder rapportage van of bevestiging van obligaet voorafgaande COVID-19.
- IV.** Alle drie kunnen vergezeld gaan van psychische en/of psychiatrische klachten, als reactie op de

ziekte-episode en/of als gevolg van neurologische schade en/of als gevolg van neuro-immunologische ontregeling.

- V.** Alle drie maar met name ernstige COVID-19 kunnen beschouwd worden als een syndemie, de interactie tussen COVID-19 en een reeks andere ziekten typisch voor gebieden met sociale en economische ongelijkheid waar de negatieve consequenties van deze ziektes elkaar versterken.⁴

I. Milde COVID-19

De eerste verdediging in een normale herstelreactie is ontstekingsreactie. De tweede verdediging is zorgen dat ons gebruikelijke gedrag in dienst van herstel komt te staan, door activatie van de zogenaamde *sickness response*⁵. Deze dwingt tot een set van gedragingen waaronder inactiviteit en terugtrekking. Dit spaart energie, nodig voor het geactiveerde immuunsysteem.⁶ Bij milde COVID-19 leidt de ontstekingsreactie samen met deze aansturing van herstelbevorderend gedrag meestal tot genezing. Deze verschillende gedragsaspecten werden vroeger gezien als toevallige en lastige aspecten van ziek-zijn. Nu worden ze gezien als een *motivational state*⁷, en als een *functioneel biologische cluster*⁸ gericht op herstel.

II. Ernstige COVID-19

De belangrijkste organen aangedaan bij ernstige COVID-19 betreffen longen^{9,10}, hart en bloedvaten¹¹, centraal en perifeer zenuwstelsel,^{12,13} nieren¹⁴ en lever¹⁵. Orgaanschade kan optreden door rechtstreekse interactie met het virus, maar ook indirect, bijvoorbeeld door

Dr. A.J. (Fons) van Dijk is revalidatiearts niet-praktiserend. Tot begin 2019 werkzaam bij praktijk Lijf & Visie, Soest. Vanaf 1996 - 2015 werkzaam bij Het Roessingh, afdeling chronische pijn en vermoeidheid. Lid van de Commissie advies ME/CVS van de Gezondheidsraad (2016 - 2018).
Correspondentieadres: fvdijk@xs4all.nl

hemodynamische veranderingen, veranderde immuunrespons, of door uitgebreide veranderingen in het lichaam zelf bij *critical illness*. Daarnaast lijkt het immuunsysteem bij een aantal patiënten heftig te ontsporen in een soort positieve feedbackloop die abnormaal veel orgaanschade geeft. Irreversibele schade zal klachten en met name beperkingen laten bestaan. Soms is de schade niet meer te verenigen met leven. Bij ernstige COVID-19 is de lange duur van de problemen gerelateerd aan orgaanschade en in principe verklaart de (complexe) schade ook de (complexe) klachten.

III. Long COVID

Long COVID is in tegenstelling tot ernstige COVID-19 een conditie waarbij de klachten eigenlijk niet goed te verklaren zijn uit orgaan- of systeemschade.

Is Long COVID een onverwachte complicatie?

Eigenlijk niet. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) kende ook zo'n complicatie.¹⁶ Het is daarom niet onbegrijpelijk dat mensen nu de term postvirale vermoeidheid of postviraal vermoeidheidssyndroom gebruiken. Maar hetzelfde beeld komt ook voor bij niet-virale infecties bijvoorbeeld *Borrelia* bij Lyme-ziekte¹⁷, plasmodium bij malaria, verwonding⁵, chirurgische ingrepen, chemotherapie, perifere zenuwbeschadiging en hartinfarct⁶. Door de tijd heen worden verschillende namen gebruikt: postvirale vermoeidheid, postviraal vermoeidheidssyndroom, *post-infective syndrome*¹⁷, *systemic inflammatory syndrome*⁵⁵, *exaggerated neuroinflammation*⁶, *maladaptive sickness response*¹⁸, *negative neuro-inflammation*.¹⁹

Welke mechanismen kunnen we vermoeden?

De aanname van een *maladaptive sickness response*¹⁸, het *eerste* mogelijke mechanisme, impliceert dat het opgeroepen herstelgedrag niet langer adaptief is aan het proces van genezing.⁶ De gedragsveranderingen kunnen daardoor veel storender en langduriger worden. In plaats van geheugenproblemen diverse cognitieve problemen, in plaats van somberheid een depressie, en in plaats van inactiviteit vermoeidheid of uitputting.

De kernsymptomen passend bij *maladaptive sickness response* zijn als volgt samen te vatten^{6,18,20} (zie ook citaat van Garner bovenaan artikel):

1. Moeheid met gevoel van uitputting; verminderd vermogen tot volhouden van fysieke, cognitieve, en psychische activiteiten; meer uitputting dan past bij eventueel conditieverlies door ziekte. Daarbij een verlaagde grens van belastbaarheid, waarvan kenmerkend is dat bij het (ongemerkt of bewust) over de grenzen van belastbaarheid gaan, leidt tot nieuwe of toename van bestaande klachten ('tol betalen'). Deze extra klachten kunnen met vertraging optreden; uren of dagen na feitelijke overbe-

lasting. Frequentie overbelasting doet de grenzen verder verlagen. De Nederlandse term inspannings-intolerantie beduidt een specifiek onvermogen. De Engelse term *post-exertional malaise* (PEM) beduidt specifieke klachten.

2. Cognitieve klachten: problemen met concentratie, geheugen, overzicht, dubbeltaken, hoofdrekken, woorden vinden (onder andere).

Voor de orgaangeassocieerde klachten bij Long COVID zoals kortademigheid, spier- en gewrichtspijnen, keelpijn, hartkloppingen, buikpijn en diarree, hoesten, pijn op de borst, verlies van geur en smaak (onder andere) wordt vaak geen verklaring gevonden in feitelijke orgaanafwijkingen.^{21,22} Denkbaar is een *tweede* mogelijk mechanisme, beschreven door Van Doornen⁸, waar bij mede op basis van een centraal pijngeheugen en immuungeheugen een kruissensitisatie bestaat tussen pijnactiviteit en immuunactiviteit. Activiteit in het ene systeem, bijvoorbeeld immuunsysteem, kan door deze kruissensitisatie een symptoomspecifieke pijnervaring oproepen die gerelateerd kan zijn (via pijngeheugen) aan eerdere aandoeningen die nu niet meer bestaan. Paul Garner geeft ook een plaats aan *memory* als hij schrijft:

*'I learnt that in convalescence after a severe assault, the body goes into protect mode, so if it isn't getting space to recover, it shuts you down by bringing an embodied memory of the illness.'*¹

IV. Psychische problemen door COVID-19

Psychische problemen betreffen bijvoorbeeld angst voor een slechte afloop van de aandoening, schaamte de aandoening te hebben opgelopen, frustratie vanwege eventuele beperkingen.²³ Bij Long COVID bestaat vaak angst voor de heftige beperkingen en klachten waar vanuit de gezondheidszorg nogal eens met onbegrip op wordt gereageerd.^{21,24} Psychische problemen kunnen optreden als onderdeel van het Post Intensive Care Syndroom: angst, depressie, PTSS.²⁵ Schade aan de hersenen door coronavirus kan een psychiatrische beeld geven.^{26,27} Somberheid en depressie bij Long COVID kunnen voorkomen, niet alleen als reactie op een verstoord leven, maar ook als gevolg van ontspoorde neuro-immuunprocessen in het brein. Gebrek aan erkenning van de aandoening en/of impact van de aandoening kan tot forse stress en gevoel van eenzaamheid en van uitstoting leiden.²⁸

V. Syndemie

Een beetje een *outlier* aspect. De *Lancet* besteedt sinds 2017 aandacht aan dit begrip. Syndemie is het samen voorkomen van twee of meer aandoeningen (bijvoorbeeld COVID-19 met ziektes als hypertensie, obesitas, diabetes, cardiovasculaire en chronisch respiratoire ziektes en kanker) tegen de achtergrond van sociale en economische

ongelijkheid, waardoor de negatieve gevolgen van elk van de ziektes elkaar kunnen versterken. Een syndemische benadering gebruikt biologische en sociale wisselwerkingen die van belang zijn voor prognose en behandeling en ook voor gezondheidsbeleid.⁴

Opnieuw Paul Garner, die als Long COVID-patiënt én hoogleraar infectieziekten veel directer beschrijft wat met syndemie wordt bedoeld:

(...) Society is acknowledging the long haulers (patients with Long COVID, FvD) but part of the picture is missing. What about people less privileged than us articulate middle classes mobilising ourselves, writing to MPs, and talking to journalists? What about the minority groups, the single parent households, people on zero hours contracts, where long convalescence is not an option? These people are trying to navigate an illness that bites back like a demon if you overdo it, batters you physically and mentally, and leads you to doubt your own sanity. Pushing themselves because they have no choice will lead to further illness, suffering, and distress. They are being left behind.¹

Verschillen en overeenkomsten tussen Long COVID en CVS

De term chronisch vermoeidheidssyndroom gebruik ik op de volgende manier:

- Ter aanduiding van patiënten die voldoen aan de beschrijving en criteria uit het rapport *Beyond Myalgic Encephalomyelitis – Chronic Fatigue Syndrome. Redefining an Illness*, van de National Academy of Medicine (NAM), voorheen Institute of Medicine²⁰, én
- bij wie een uitlokkende factor aanwijsbaar is zoals beschreven door de auteur³ (zie onder 7. Prognose), én
- bij wie chronisch vermoeidheidssyndroom niet geassocieerd is met infectie, omdat het bij deze vergelijking tussen Long COVID en CVS juist gaat over de tegenstelling met of zonder infectie.

1. Wat gaat vooraf?

Bij Long COVID is per definitie sprake van voorafgaande COVID-19 als initiërende episode. In die episode heeft dus een situatie bestaan waarin klachten en verschijnselen berustten op manifestatie van zowel een ontstekingsreactie als van de bevordering van herstelgedrag (sickness response).

Aan de CVS gaat een moment of episode van fysieke, emotionele en/of cognitieve stress vooraf, in dat stadium nog niet gekenmerkt door ontstekingsmechanismen of door herstelgedrag.

2. Beeld

Long COVID: Carfi et al.²⁹ deden onderzoek naar aard en frequentie van klachten bij Long COVID. Mijns inziens ten onrechte ontbreekt in zijn studie de categorie cog-

nitieve klachten. Verder komen zijn resultaten ruwweg overeen met andere beschrijvingen. In de volgorde van de vier kernklachten sluit ik aan bij een nieuwsbericht van de NHS. Daarin staat: *The condition, which is thought to affect more than 60,000 people in the UK, can cause continuing fatigue, brain fog, breathlessness and pain.*³⁰ De drie overeenkomende kenmerkende klachten of klachtcategorieën maken begrijpelijk dat de beelden met elkaar in verband worden gebracht. Bij Long COVID komen, anders dan bij chronisch vermoeidheidssyndroom, regelmatig (wisselende) orgaan-specifieke klachten voor, die niet op aantoonbare schade lijken te berusten, maar zoals eerder gesuggereerd op neuro-immunologische mechanismen. In tabel 1 worden kernklachten van CVS en Long COVID samengevat. Kolom 3 en 4 bevatten respectievelijk minder frequent en niet frequent genoemde klachten bij Long COVID

3. Prevalentie

Uit literatuur blijkt dat tussen de 10% en 35% van de COVID-19 patiënten na 3-8 weken nog klachten heeft passend bij deze beschrijving van Long COVID.^{2,28} In Nederland zijn intussen ongeveer 450.000 mensen positief gebleken. Dat zou betekenen dat er ongeveer 45.000 tot 150.000 mensen een Long COVID-beeld hebben. Als we uitgaan van een prevalentie van 5,5% zoals geschat met antilichaamonderzoek onder 7000 bloeddonoren in juni 2020³¹, dan zouden er tussen de 90.000 en 300.000 Long COVID-patiënten zijn. Mogelijke onder-rapportage van deze klachten²⁸ kan bestaan omdat nogal wat patiënten geen test hebben (kunnen) laten doen, waardoor een eventueel Long COVID-beeld ten onrechte niet gediagnosticeerd werd. Verder zullen mensen zich bij vage klachten mogelijk niet zo snel melden.

CVS: de prevalentie werd in 2005 geschat door Gezondheidsraad tussen 30.000 en 40.000. Amerikaanse gegevens (IoM-rapport²⁰) vertaald naar de Nederlandse situatie leveren een schatting op tussen de 44.000 en 130.000.

4. Aanleiding tot verergering van klachten

Bij CVS hangt verergering van klachten bij de patiëntengroep die ik ken eigenlijk onveranderlijk samen met over grenzen van (fysieke, cognitieve en/of emotionele) belastbaarheid gaan.

Bij Long COVID lijkt ook klachtenverergering te bestaan door (fysieke, cognitieve en/of emotionele) overbelasting, zoals past bij inspanningsintolerantie en *post-exertional malaise* PEM. De klachten kunnen overeenkomen met die van de voorgaande COVID-19-episode, of met de bestaande Long COVID-klachten. Ook niet eerder opgetreden klachten kunnen voorkomen. Verergering bij Long COVID lijkt ook voor te komen zonder duidelijke aanleiding.^{28,2}

Zowel bij Long COVID als bij chronisch vermoeidheidssyndroom is het overschrijden van grenzen bij fysieke

Tabel 1.

Vergelijking van Long COVID-klachten met CVS-klachten

Chronisch vermoeidheidssyndroom Kenmerkende klachten zoals genoemd door Van Houdenhove ¹⁸	Long COVID Kenmerkende klachten ruwweg in volgorde van frequentie van genoemd worden	Long COVID Minder frequent genoemd; ruwweg volgorde van frequentie van genoemd worden	Long COVID Niet frequent genoemd
<ul style="list-style-type: none"> • moeheid, fysieke en mentale inspanningsintolerantie, met post-exertional malaise • cognitieve klachten 	<ul style="list-style-type: none"> • moeheid, fysieke en mentale inspannings-intolerantie, met post-exertional malaise • cognitieve problemen/breïn-mist 	<ul style="list-style-type: none"> • stemmingsproblemen, • hoofdpijn, • hoest • koorts • orthostatische intolerantie / versnelde hartslag • autonome verschijnselen • angst • pijn in de borst • uitval van smaak en/of geur • buikpijn/diarree • slaapproblemen 	<ul style="list-style-type: none"> • droge huid • pijn over het hele lichaam • prikkelingen en tintelingen in een of meer ledematen • vergrote lymfeklieren
	<ul style="list-style-type: none"> • kortademigheid 		
<ul style="list-style-type: none"> • (alleen fibromyalgie?) 	<ul style="list-style-type: none"> • musculoskeletale pijn/gewrichtspijn 		
<ul style="list-style-type: none"> • overgevoeligheid voor zintuiglijke prikkels 			
<ul style="list-style-type: none"> • beperkingen: ernstig; toename door over grenzen gaan 	<ul style="list-style-type: none"> • beperkingen: ernstig; toename door over grenzen gaan; 		
	<ul style="list-style-type: none"> • óók spontane toename/wisseling in klachten, dus niet altijd relatie met overbelasting • orgaanspecifieke klachten zonder orgaanafwijkingen 		

In de blauwe kaders staan de opvallende overeenkomsten. In het groene kader een mogelijke (vandaar lichtgroen) parallel tussen de met pijn gepaard gaande vorm van CVS genaamd fibromyalgie, en de pijnklachten bij Long COVID. In de rode kaders staan opvallende verschillen

overbelasting gemakkelijker te herkennen dan bij cognitieve of emotionele. Om die reden kan het soms lijken alsof de verergering zonder aanleiding optreedt.

5. Mechanisme van de klachten

Bij CVS lijkt op basis van de klachten en beperkingen enerzijds, en verschillende aanvullende onderzoeken anderzijds, voornamelijk sprake van (een ontspoorde?) *sickness response* met voorafgaand een equivalent van op de tenen lopen.^{3,18}

Bij Long COVID is in elk geval in de voorafgaande COVID-19-episode sprake van zowel *sickness response* als ontstekingsreactie. Het is denkbaar dat niet alleen *sickness response pushed too far* een rol speelt, maar ook een verstoring en/of verlenging van het ontstekingsmechanisme zonder dat het virus zelf nog aanwezig is. Hiermee zouden de orgaanachtige klachten en de eerder genoemde kruissensitisatie tussen het immuun- en pijnsysteem kunnen samenhangen.⁸

6. Diagnostische criteria en differentiële diagnose

Voor de diagnose chronisch vermoeidheidssyndroom bestaan adequate beeldcriteria die een scherpe afbakening vormen ten opzichte van andere aandoeningen met deels vergelijkbare klachten en verschijnselen.^{18,20} Naast de beeldcriteria is een criterium over de uitlokkende (initierende) factor zinnig.³ Dit maakt onderscheid mogelijk

tussen bijvoorbeeld CVS bij overbelasting en CVS bij infectie. Het dient subgroepenresearch.

Voor de diagnose Long COVID bestaan nog geen criteria, maar vooralsnog is het belangrijk een onderscheid met CVS te kunnen maken (zie tabel 2). Verschillen betreffen:

1. kenmerkende klachten (zie ook 2. Beeld);
2. klachten die bij over grenzen gaan gelijkenis tonen met orgaanschadeklachten zoals in de primaire COVID-19-episode, maar zonder of met opvallend weinig orgaanschade;
3. de wisselingen in ernst en aard van klachten;
4. de initiërende COVID-19; een positieve PCR-test is echter niet altijd beschikbaar. Mogelijk kan dan een antistoffentest meer duidelijkheid brengen.

Bij voorheen ernstige COVID-19 met mogelijk langdurige orgaanschade, zal het lastiger zijn de wisselingen in ernst van de op neuro-immunologische mechanismen gebaseerde orgaanachtige klachten te onderscheiden van de klachten op basis van feitelijke orgaanschade.

7. Prognose

Een voorlopig bericht veronderstelde dat Long COVID langer duurt en ernstiger verloopt als de primaire COVID-19 ernstig is verlopen. Andere bronnen spreken dit tegen^{33,34} (zie ook artikel Baadjou et al. pag. 24 – red.). Mijn indruk uit de patiëntverhalen is dat de prognose van

Tabel 2.

Kenmerken van CVS en Long COVID voor differentiële diagnose

Diagnostische criteria voor chronisch vermoeidheidssyndroom	Voorlopige vorm klinische bevestiging van Long COVID
Beeld-criteria	Beeld-criteria
Ernstige en wisselende beperkingen in het dagelijks leven, in samenhang met onderstaande stoornissen, vergezeld van ernstige en wisselende moeheid	Ernstige en wisselende beperkingen in het dagelijks leven, in samenhang met onderstaande stoornissen, vergezeld van ernstige en wisselende moeheid
Inspanningsintolerantie en post-exertional malaise	Inspanningsintolerantie en post-exertional malaise
Patroon van wisselingen in klachten door overbelasting	Patroon van wisselingen in klachten: deels door overbelasting.
	Dyspneu en andere orgaan-achtige klachten zonder orgaan-afwijkingen minder duidelijk geassocieerd met overbelasting
Cognitieve klachten	Cognitieve klachten
Overgevoeligheid voor zintuiglijke prikkels	Musculoskeletale en gewrichtspijn
Uitlokkende factor-criterium	Uitlokkende factor-criterium
Episode van fysieke, emotionele en/of cognitieve overbelasting	Vooraf COVID-19; bevestiging niet altijd beschikbaar

Overeenkomstige kenmerken staan in blauwe cellen. Verschillen in kenmerken staan in rode cellen

Long COVID na ernstige en milde COVID-19 door de bank genomen gelijk is.

Spelen onderhoudende factoren een rol zoals bij CVS? Ik onderscheid vier categorieën onderhoudende factoren bij chronisch vermoeidheidssyndroom³:

1. Onbekendheid met aandoening en behandeling kan leiden tot averechts uitwerkende keuzes die herstel belemmeren.
2. Onvoldoende bedreven met de spelregels van herstel. Deze zijn: (a) acceptatie van/niet vechten tegen de klachten; (b) activiteiten onderbreken zolang volhouden niet goed lukt; (c) inspanning (fysiek, mentaal, emotioneel) onder een bepaalde grens houden.
3. Emoties (negatief en/of onverwerkt), drijfveren (leidend tot op de tenen lopen) en stress (door omstandigheden, wijze van coping, aandoening).
4. Te veel focus op lichamelijke sensaties en/of catastroferen.

Aanwijzingen dat die factoren bij Long COVID inderdaad een rol zouden kunnen spelen:

- a. Aanwijzingen voor sickness response bij zowel CVS als Long COVID,
- b. Veel patiënten vertellen dat een deel van de opleving van hun klachten samenhangt met fysieke en/of mentale overbelasting.
- c. Enkele patiënten rapporteren een opleving van de klachten van Long COVID door stress.

Zijn andere mechanismen dan bij CVS denkbaar?

Naast de ontregeling van de sickness response zou ook ontsparing van de ontstekingsreactie een onderhoudende rol kunnen spelen.

8. Behandeling

Een rol voor dezelfde onderhoudende factoren als bij chronisch vermoeidheidssyndroom maakt behandeling van Long COVID geënt op het stressadaptatiemodel van Houdenhove¹⁸ een rationele keuze.

De Royal College of Occupational Therapists adviseert bij Long COVID 3 P's: *Pace, Plan, Prioritise*. Omslachtig vertaald: (1) de dagelijkse activiteiten uitvoeren met regelmatig pauzeren op geleide van klachttoename, (2) activiteiten verspreid over de dag plannen, weer op geleide van klachttoename, en (3) alleen dat per dag te plannen wat echt die dag moet. Deze behandeling sluit aan bij de eerste van de hierboven genoemde vier categorieën onderhoudende factoren.

Als acceptatie problematisch is, de drijfveren heel sterk geworteld of negatieve emoties sterk verankerd zijn, of als er sprake is van PTSS, dan kan ook psychotherapie geïndiceerd zijn. Anders omgaan met stress kan geïndiceerd zijn. Soms kan stress door adequate informatie worden weggenomen. Richtlijnontwikkeling: in Engeland wordt gewerkt aan een richtlijn voor Long COVID. Deze komt eind van het jaar uit, en zal ook internationaal beschikbaar zijn.³⁵

Ten slotte

Nog een laatste keer Paul Garner, met een oproep tot erkenning van de aandoening Long COVID:

*(...) This stuff is real. People are ill. Doctors need to stop diagnosing this as anxiety. We have messed up before, lets' not do it again with long term covid-19 illness.*¹

Ik deel zijn oproep.

De literatuurverwijzingen kunnen bij de redactie worden opgevraagd: TBVredactie@BSL.nl.