

Reactie op VGCT magazine (sept 23): CGT en vermoeidheid door COVID-19?

Lisbeth Utens

De redactie van VGCT magazine ben ik zeer erkentelijk voor de mogelijkheid tot reageren en reflecteren op het interview met Tanja Kuut en Hans Knoop in VGCT magazine 3-2023, naar aanleiding van hun publicatie in *Clinical Infectious Diseases* (Volume 77, Issue 5, 1 Sept. 2023, Pgs. 687–695).

Introductie

Na de uitbraak van de coronapandemie in 2020 bleek al snel dat COVID-19 kan resulteren in zeer invaliderende langdurige lichamelijke klachten. Het was wereldwijd in noodtempo acuut, alle hens aan dek, voor behandeling en onderzoek om zo snel mogelijk vaccinaties en curatieve behandeling te ontwikkelen.

Het is prijzenswaardig dat Kuut et al. (2023) zich als eersten inspanden met een trial voor post-COVID-patiënten, in een tijd waarin er nog nauwelijks iets bekend was over post-COVID. Tot op de dag van vandaag duurt de enorme, complexe zoektocht naar behandeling voor post-COVID-patiënten voort. Het roept veel gevoelens van machteloosheid, onzekerheid en frustratie op bij patiënten én hun behandelaren, aangezien er nog geen eenduidig zicht is op de biomedische oorzaken en effectieve curatieve remedies van post-COVID.

Leven met post-COVID en noodzaak van meer kennis

Met name de groep met ernstige post-COVID patiënten die al meer dan twee jaar ziek is – ca. 90.000 patiënten in Nederland (Maatschappelijk Impact Team long covid, Rijksoverheid 2023) – wacht vaak wanhopig, zonder duidelijk perspectief, op genezing.

Deze categorie patiënten wordt geconfronteerd met een chronische aandoening met ernstige beperkingen in fysiek, dagelijks en gezins-functioneren, verlies van werk/afkeuring, verlies van hobby's, sociale contacten en financiële problemen (verlies van inkomen, zelf betalen van fysiotherapie, psycholoog etc.). Verder worden zij naast hun ernstige invaliderende ziekte geconfronteerd met het feit dat ze nauwelijks terecht kunnen met hun specifieke zorgvragen, die expertise vergen. Huisartsen ontbreekt het vaak aan specifieke kennis, zijn zoekend op dit terrein en weten bij langdurige en ernstige aanhoudende klachten vaak geen raad. Waar er in Duitsland expertiseklinieken voor post-COVID zijn (17 specifiek voor kinderen en 109 voor volwassenen), ontbreken in Nederland speciaal ingerichte post-COVID-poliklinieken en worden patiënten wanhopig van het kastje naar de muur gestuurd. Patiënten worden geregeld geconfronteerd met misdiagnoses ('burn-out,' aanhoudende lichamelijke klachten (ALK)), en verliezen recht op uitkeringen en bestaanszekerheid (Zembla, 2023).

Juist omdat er nog zoveel onduidelijk is omtrent COVID-19, ligt psychologisering van deze aandoening op de loer, ondanks dat er steeds meer evidente biomedische afwijkingen worden gevonden die ten grondslag liggen aan de klachten (Davis et al., 2023; Li et al., 2023).

Er is nog veel biomedisch onderzoek nodig om de oorzaak, onderliggende biomedische mechanismen en effectiviteit van biomedische trials voor post-COVID in kaart te brengen en daarmee targets te identificeren voor effectieve behandeling.

Onderzoek Kuut et al. (2023)

Kuut et al. (2023) onderzochten in hun onlangs gepubliceerde *randomised controlled trial* (RCT) de effectiviteit van (online) cognitieve gedragstherapie (CGT, 17 weken) voor vermoeidheid ten opzichte van *care-as-usual* bij 114 patiënten na COVID-19. Effecten werden gemeten tot zes maanden na de behandeling bij 114 patiënten na COVID-19, waarbij ze concluderen dat deze vorm van online CGT een effectieve behandeling is voor vermoeidheid na COVID-19. Op dit onderzoek valt het nodige af te dingen (voor eerdere kritiek, zie: Biere- Rafi et al. 2023; Crawford et al. 2023). Elk wetenschappelijk onderzoek kent tekortkomingen en het feit dat hun onderzoek startte in een periode waarin het zaak was om in tijdnood een trial snel op te zetten en cliënten snel hulp te bieden, kan de wetenschappelijke kwaliteit in de weg hebben gezeten. In het hiernavolgende bespreek ik de belangrijkste methodologische bedenkingen, om te laten zien dat hun conclusie onvoldoende onderbouwd kan worden.

Uitgangsaannames

In de introductie van Kuut et al. wordt te eenzijdig gefocust op vermoeidheid en gedragsmatige factoren die vermoeidheid in stand lijken te houden. Kuut et al. benoemen in hun discussie kort dat het “toepassen van een CGT-benadering niet impliceert dat de oorzaak psychologisch is, noch dat het een mogelijke somatische oorzaak ontkent.” Echter, hun korte aanbeveling voor onderzoek naar (neuro)biologische mechanismen en andere behandeling is wel heel summier. Dit doet de complexe biomedische mechanismen bij post-COVID sterk tekort. Er verschijnt namelijk steeds meer literatuur (Davis et al., 2023; Li et al., 2023) waarin evidente multisysteemafwijkingen gevonden worden in deze patiëntengroep. De quote van Kuut en Knoop in VGCT magazine (“gedrag en opvattingen ervoor zorgen dat een deel niet herstelt”) is in het licht van de huidige toenemende kennis omtrent biologische mechanismen steeds moeilijker hard te maken.

Patiëntenselectie en karakterisering

De deelnemers aan de studie waren gemiddeld zes maanden na hun acute COVID-19 infectie, dus pas relatief kort, ziek. Inmiddels is bekend dat in het eerste jaar, ongeacht behandeling, 85% van de patiënten met post-COVID herstelt. In het onderzoek werd de post-COVID voornamelijk toegeschreven aan chronische vermoeidheid, waarbij andere belangrijke probleem domeinen die typerend zijn voor post-COVID en andere postinfectieuze ziektebeelden onderbelicht bleven. Zo is er niet gedegen systematisch onderzocht of er post-exertionele malaise (PEM) en/of orthostatische intolerantieklachten spelen – problemen die frequent voorkomen en specifieke begeleiding behoeven (Pagen et al. 2023; Vernon et al., 2023; Twomey et al., 2022; Wulf Hanson 2022). Met name moet bij PEM een goede energieverdeling worden beoogd om de kans op verbetering en herstel zo groot mogelijk te maken.

Blinding

De onderzoekers melden dat “due to the nature of the intervention, *research assistants*, participants and therapists were not blinded to randomization outcomes”, wat inherent aan dit type interventie onderzoek zou zijn. Het is bij RCTs naar gedragsmatige interventies echter een vuistregel dat onderzoeksassistenten, die bijvoorbeeld *informed consents* versturen en/of contact leggen met cliënten, wél geblindeerd zijn, om sociaal wenselijke antwoorden (ook op online

lijsten) van cliënten te voorkomen (Wade, Smeets & Verbunt, 2010). In hoeverre dit een rol speelde in dit onderzoek, is onduidelijk.

Treatment integrity

Alle therapeuten (psychologen) werden getraind in een vierdaagse cursus in het CGT-protocol en kregen eens per twee weken supervisie van Knoop en Kuut (H.K., T.A.K.) to “assure protocol adherence”. Het was zuiverder en sterker geweest om audio/video-sessies te laten scoren door *onafhankelijke* beoordelaars, wat *common practice* is.

De onderzoeker mede de supervisiesessies laten uitvoeren, kan tot vermenging van belangen en onbedoelde, ongewenste beïnvloeding van resultaten leiden. Al in 2010 meldden Wade, Smeets & Verbunt, 2010 in hun methodologisch paper dat onderzoekers nooit cliënten met hun behandelaars moeten bespreken noch met hen daarin samenwerken. Zo kan mogelijke beïnvloeding immers voorkomen worden. Supervisie geven kan (hoewel onbedoeld) nog een sterkere beïnvloeding geven.

Self-referrals en selectiebias

De meerderheid van de geïncludeerde patiënten heeft zichzelf aangemeld voor het onderzoek, en zal daardoor bovengemiddeld gemotiveerd zijn geweest om aan een gedragsinterventie deel te nemen ten opzichte van “patiënten die routinematig een polikliniek bezoeken”. Auteurs melden: “zelfverwijzingen kunnen echter beter de doelgroep van patiënten vertegenwoordigen voor de implementatie van CGT in de klinische praktijk.” Dit valt voor de groep met ernstige post-COVID-patiënten te betwijfelen.

Treatment adherence

Verbazingswekkend is verder dat slechts kleine percentages van de cliëntengroep specifieke COVID-gerelateerde onderdelen van de CGT volgden, zoals omgaan met COVID (n=12), angst en zorgen over COVID (n=19) en pijn (n=6). Betekent dit dat de gemotiveerde groep die zich aanmeldde minder worstelde met ernstige post-COVID problematiek, maar meer behoefte had aan ondersteuning van algehele mentale welzijn? Met andere woorden: had deze onderzochte groep relatief minder ernstige COVID-klachten? Het feit dat een groot deel van de aangemelde patiënten werd geëxcludeerd, met name een grote groep die revalidatie kreeg (n=113), lijkt deze gedachtegang te ondersteunen. De auteurs geven zelf ook aan dat ze hun resultaten niet kunnen generaliseren naar patiënten die een ziekenhuis- of IC-opname hebben ondergaan.

Zelfrapportage en uitkomstmaten

Auteurs beschrijven dat “omdat men niet over betrouwbare biomarkers voor vermoeidheid beschikte, zij *patient-reported outcomes* gebruikten.” In hun *trial design*-artikel vermeldden ze eerder wél gebruik van een objectieve uitkomstmaat (de actiegraaf) voor het meten van het activiteitenpatroon. Deze belangrijke uitkomstmaat werd echter, zonder nadere uitleg, in het artikel achterwege gelaten. Pas nadat Crawford (2023) kritiek geuit had, reageerden Kuut et al. summier dat er geen significant verschil gevonden was tussen de CGT en de *care-as-usual* groep in toename in fysieke activiteit gemeten met de actiegraaf. Kortom, er werd geen meerwaarde van de CGT gevonden op deze objectieve maat: een belangrijke bevinding die conform het trialprotocol vermeld had moeten worden. Daarnaast hadden ook andere objectievere uitkomstmaten, zoals werkhervatting en slaap, onderzocht kunnen worden.

Verder melden Kuut et al. (2023) dat ze gevalideerde lijsten gebruiken, maar kan de complexe vermoeidheids- en prikkelverwerkingsproblematiek bij post-COVID daadwerkelijk sensitief en valide gemeten worden met respectievelijk vijf en acht items op een generieke schaal? Tenslotte: wat is de reden dat er geen enkele proxy-maat meegenomen is? Partners en ouders kunnen zeer zinvolle informatie geven, omdat het voor patiënten heel moeilijk kan zijn in een lang ziekteproces met prikkelverwerkings- en concentratieproblemen zelf nog kleine veranderingen te registeren. Een *multi-informant* benadering wordt vaak aanbevolen (Achenbach et al., 2005). Meten met meer specifieke post-COVID items was wenselijk en ook mogelijk geweest. In het *trial design*-artikel werd ook het gebruik van meerdere zelf-ontwikkelde items vermeld. Knoop's opmerking in zijn reactie: "symptoms can only be assessed by asking the patient" is mijns inziens een simplificatie van de werkelijkheid. Ook bijvoorbeeld bij kinderen met post-COVID is proxy-rapportage onontbeerlijk.

Statistiek

In het artikel is niet vermeld of de interactie groep*tijd significant was. Dat is van belang voor juiste interpretatie van de resultaten.

Wetenschappelijk weerwoord van Knoop

Tenslotte, in zijn reactie op de eerdere stevige kritiek (Biere- Rafi et al. 2023, Crawford 2023) schrijft Knoop dat de positieve resultaten van de CGT-interventie niet verklaard kunnen worden door verwachtingen van patiënten. Echter, Wade et al. (2010) weerspreken dit: "a control intervention has to raise equal expectations in patients and therapists. Expectation bias is a very probable influence on measured outcomes."

Ter afsluiting

Zoals gezegd, Kuut, Knoop et al. zetten als eersten een trial voor post-COVID-cliënten op in een barre tijd. Echter, op grond van hun niet-geblindeerd onderzoek met enkel subjectieve uitkomstmaten, te eenzijdige focus en onderzoekstechnische problemen, is het ethisch en methodologisch niet gerechtvaardigd om ongenueanceerde, te stellige uitspraken te doen. Mede omdat er nog te weinig bekend is, riep hun quote "We denken dat gedrag en opvattingen ervoor zorgen dat een deel niet herstelt" in het VCGt magazine veel frustratie, woede, verdriet en energieverlies op bij patiënten met post-COVID, patiënteninstanties voor post-COVID en behandelend artsen/specialisten. Op sociale media was er de nodige ophef over deze quote en het onderzoek van Kuut en Knoop. Deze ongenueanceerde uitspraak doet geen recht aan de toenemende biomedische wetenschappelijke evidentie. De kwetsbare, onzekere positie en zorgen over de toekomst van deze patiëntengroep worden hiermee ernstig tekortgedaan.

De VCGt staat voor evidence based werken en nuancering. Een genuanceerde stellingname is cruciaal om ernstige post-COVID patiënten niet te tekort te doen.

CGT is een heel groot goed, *mits* juist geïndiceerd, goed toegepast, gemonitord, degelijk onderzocht, met genuanceerde interpretatie van resultaten. De onderliggende impliciete boodschap lijkt nu dat post-COVID voornamelijk een psychologische aandoening is, waar CGT een curatieve remedie voor zou zijn.

CGT kan waardevolle ondersteuning bieden bij het leren omgaan met COVID gerelateerde beperkingen en co-morbide psychologische problematiek. Vanzelfsprekend is er een wisselwerking tussen lichaam en geest en is een holistische visie hierbij op zijn plaats. Echter, het

te weinig onderkennen van de ernstige biomedische problematiek waar post-COVID patiënten mee worstelen kan, paradoxaal genoeg, hun lijden verergeren en zelfs schadelijk zijn. Zo komen deze patiënten erbarmelijk in de kou te staan.
Dit was zeker niet de bedoeling van de publicatie in VGCT magazine.

Toekomstig onderzoek

Recent heeft Zorg Onderzoek Nederland voor Medische Wetenschappen (ZonMw) een consortium opgericht (in opdracht van het ministerie van VWS) om een overkoepelende kennisagenda voor post-COVID op te stellen. ZonMw acht het noodzakelijk dat er: 1) biomedisch onderzoek naar post-COVID komt en 2) tevens klinisch en zorg-gerelateerd onderzoek. Het is erg inspirerend en hoopvol te ervaren hoe hard alle relevante veldpartijen samen met patiëntorganisaties hierin samenwerken. De komende jaren zal ons dit stapsgewijs hopelijk steeds meer kennis brengen om tot effectieve curatieve remedies voor post-COVID te komen.

Auteur: Lisbeth (E.) Utens is
Emeritus bijzonder hoogleraar cognitieve gedragstherapie voor kinderen en jonger
TOPGGZ expertise centrum Dwang Angst Tics van LEWEL, U
Lid Post-COVID Network Netherlands ZonMw (Work

Referenties

Achenbach T, Krukowski RA, Dumenci L, & Ivanova MY. Assessment of Adult Psychopathology: Meta-Analyses and Implications of Cross-Informant Correlations. *Psychological Bulletin*, 2005, 131(3), 361–382. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.3.361>

Biere-Rafi S, Janssen K, Jurgens E, Kooij S, Hellemons M. Is Cognitive Behavioural Therapy Effective for Post-COVID Fatigue? *Clinical Infectious Diseases*, 2023, Volume 77, Issue 7, Pages 1074–1075, 2023. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad399>

Crawford JS. Co correspondentce tio the recently published paper Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy Targeting Severe Fatigue Following Coronavirus Disease 2019: Results of a Randomized Controlled Trial by Kuut and colleagues. *Clin Infect Dis*, 2023. DOI:10.1093/cid/ciad397.

Davis HE, McCorkell, Vogel JM. *et al.* Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*, 2023, **21**, 133–146, <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>

Kuut TA, Müller F, Csorba I, Braamse A, Aldenkamp A, Appelman B, Assmann-Schuilwerve E, Geerlings SE, Gibney KB, Kanaan RAA, Mooij-Kalverda K, Hartman TCO, Pauëlsen D, Prins M, Slieker K, van Vugt M, Keijmel SP, Nieuwkerk P, Rovers CP, Knoop H. Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy Targeting Severe Fatigue Following Coronavirus Disease 2019: Results of a Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*, 2023, Sep 11;77(5):687-695. doi: 10.1093/cid/ciad257.PMID: 37155736

Maatschappelijke gevolgen van long covid. Maatschappelijk impact team. Rijksoverheid, 19 juni 2023. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2023/06/19/mit-advies-maatschappelijke-gevolgen-van-post-COVID>

Li J, Zhou Y, Ma J. *et al.* The long-term health outcomes, pathophysiological mechanisms and multidisciplinary management of long COVID. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, **8**, 416. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01640-z>.

Pagen DME, Van Herck M, van Bilsen CJA, Brinkhues S, Konings K, den Heijer CDJ, Spruit MA, Hoebe CJPA, Dukers-Muijers NHTM. High proportions of post-exertional malaise and orthostatic intolerance in people living with post-COVID-19 condition: the PRIME post-COVID study. *MedRxiv*, 2023, *BMJ Yale*, preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.08.17.23294204>

Twomey R, DeMars J, Franklin K, Culos-Reed SN, Weatherald J, Wrightson JG. Chronic Fatigue and Postexertional Malaise in People Living With Long COVID: An Observational Study. *Phys Ther*, 2022, 102(4):pzac005. doi: 10.1093/ptj/pzac005

Vernon SD, Hartle M, Sullivan K, Abbaszadeh S, Unutmaz D, Bateman- L. Post-exertional malaise among people with long COVID compared to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Work*, 2023,74(4):1179-1186. PMID: 36911963.

Wade DT¹, Smeets RJEM,] Verbunt JA. Research in rehabilitation medicine: methodological challenges. *J Clin Epidemiol*, 2010, 63(7):699-704.
doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.07.010. Epub 2009 Sep 27.

Wulf Hanson S. and Global Burden of Disease ong COVID Collaborators.
Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive,
and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*, 2022
Oct 25;328(16):1604-1615. doi: 10.1001/jama.2022.18931.

Zembla (BNN VARA). Helden in de bijstand. Seizoen 32 aflevering 7/16; 9 Nov.2023