

## **Reactie op brief/VGCT**

**Hans Knoop**

Wij willen de VGCT bedanken voor de gelegenheid te reageren op de brief van mevrouw Utens over onze studie waarin we het effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) op ernstige vermoeidheid na COVID-19 onderzoeken (1).

Wij vonden dat CGT vergeleken met gebruikelijke zorg, die veelal bestond uit fysiotherapie en ergotherapie, leidde tot een sterkere afname van vermoeidheid. Na CGT was 63% van de patiënten niet langer ernstig moe, vergeleken met 26% in de groep met gebruikelijke zorg. Het sociaal en fysiek functioneren verbeterde meer na CGT en concentratieproblemen en andere somatische klachten namen af. CGT is daarmee een van de eerste interventies die in een gerandomiseerde en gecontroleerde studie positieve effecten laat zien op de vaak invaliderende klachten na COVID-19.

Mevrouw Utens plaatst methodologische kanttekeningen bij onze studie. Hiervan is een deel zeker terecht. Deze methodologische beperkingen worden ook door ons expliciet beschreven in de publicatie waarin wij verslag doen van de studie. Zoals mevrouw Utens zelf ook aangeeft kent elk onderzoek beperkingen en juist daarom roepen we op tot het doen van verder onderzoek. Replicatieonderzoek is nodig in andere subgroepen van patiënten, in andere settings en met methodologische aanpassingen van de studie-opzet.

Hieronder reageren we op de geuite bezwaren die volgens ons geen recht doen aan onze studie:

Een belangrijk bezwaar lijkt te zijn dat de toepassing van CGT veronderstelt dat de oorzaak van post-COVID-19 vermoeidheid psychologisch is. We vermelden expliciet in onze publicatie dat een effect van CGT niet betekent dat de oorzaak van de klachten psychologisch is, en dat (neuro)biologisch onderzoek naar de klachten nodig is. Een positief effect van CGT impliceert dat anders omgaan met de klachten *herstel kan bevorderen* bij een deel van de patiënten. Dat zegt niets over de oorzaak van de klachten. Het zegt alleen dat een verandering in gedrag en opvattingen kan helpen de vermoeidheid te verminderen. Gedragingen die herstel kunnen bevorderen zijn veelal complex en niet intuïtief, reacties die op korte termijn helpend zijn wanneer iemand ernstig moe is, kunnen onbedoeld op langere termijn herstel in de weg staan. Het is algemeen bekend dat gedragsverandering moeilijk is, ook met professionele hulp van een gedragstherapeut. Voor het aanzienlijke deel van de patiënten dat, ondanks hun inzet, niet profiteert van CGT moet verder onderzocht worden hoe deze groep geholpen kan worden. Daarnaast vinden wij zelf de quote in het artikel “we denken dat gedrag en opvattingen ervoor zorgen dat een deel niet herstelt” ook niet gelukkig. We betreuren het dat sommige mensen zich door deze opmerking gekwetst voelen. Dit was en is nooit onze bedoeling geweest. Beter was geweest te benadrukken dat het doel van CGT is met behulp van gedragsinterventies herstel te bevorderen, wat in een deel van de mensen met aanhoudende klachten lukt. Uit het voorgaande zal duidelijk zijn dat wij het idee niet ondersteunen dat mensen verantwoordelijk zijn voor het voortduren van hun klachten.

Verder geeft mevrouw Utens aan dat 85% van de post-COVID patiënten herstelt in het eerste jaar en lijkt zij te suggereren dat dit een verklaring kan vormen voor het positieve effect van CGT in onze studie. Wij begrijpen deze redenering niet. In de CGT-groep is 63% niet langer ernstig moe en na gebruikelijke zorg slechts 26%. Als spontaan herstel de verbetering zou verklaren, dan zou dat in beide groepen moeten optreden. Ons eigen onderzoek wijst er trouwens op dat het percentage patiënten dat spontaan herstelt van klachten minder gunstig is dan mevrouw Utens suggereert. Als iemand eenmaal 6 maanden ernstig moe is treedt slechts zeer beperkt herstel op zonder behandeling.(2)

Mevrouw Utens heeft ook kritiek op het feit dat onze uitkomstmaten, waaronder vermoeidheid, subjectief d.m.v. gevalideerde vragenlijsten zijn gemeten. Vermoeidheid is een subjectieve ervaring en er is geen objectieve maat om deze ervaring te meten. Mevrouw Utens heeft gelijk dat we d.m.v. actigrafie de lichamelijke activiteit van de patiënten hebben gemeten. Het voornaamste doel van deze metingen was, zoals in onze publicatie vermeld, om de CGT te personaliseren. Actigrafie is geen goede proxy voor ervaren vermoeidheid. Maar liefst 81% van de deelnemers had geen laag activiteitenpatroon bij het begin van de studie, ondanks dat zij allen ernstig moe waren en problemen in hun functioneren rapporteerden. In het gepubliceerde protocol hebben we vooraf alle primaire en secundaire uitkomsten vermeld (3) en deze gerapporteerd in onze publicatie. Actigrafie was geen primaire of secundaire uitkomstmaat.

Mevrouw Utens geeft aan dat wij in het artikel niet vermelden of de interactie groep\*tijd significant is. Het klopt dat de significantie van deze interactie niet is vermeld. Deze significantie is niet relevant voor het beantwoorden van de vraag of er een verschil is in uitkomsten tussen beide groepen. De statistische vergelijking van de follow-up metingen tussen beide groepen is gecorrigeerd voor de baseline meting. Door deze correctie voor de baseline meting is de relevante toets op een verschil in gemiddelde scores tussen beide groepen van de follow-up metingen, de toets op het hoofdeffect van groep. Deze is vermeld en was statistisch significant. De groep\*tijd interactie was niet statistisch significant ( $p=0.77$ ). Dit betekent dat de helling ('slope') van beide groepen niet significant van elkaar verschilden tussen T1 en T2. Dit is te zien in Figuur 2 van het artikel in CID, waar de lijnen van beide groepen tussen T1 en T2 vrijwel parallel lopen.

Verder doet mevrouw Utens de aanbeveling om naasten als proxy te gebruiken om het behandel-effect te meten. Dat is een interessante suggestie voor vervolgonderzoek. Daarbij moet wel gerealiseerd worden dat klachten zoals moeheid en concentratieproblemen niet makkelijk af te leiden zijn uit observaties door naasten. Daarnaast zijn discrepanties in behandel-effect tussen zelf-rapportage en proxy observaties niet eenvoudig te interpreteren.

Tenslotte, ondanks de tekortkomingen van onze studie denken we dat deze empirische ondersteuning biedt voor de potentie van CGT om een deel van de patiënten met langdurige, ernstige vermoeidheid na COVID-19 te helpen deze en hieraan gerelateerde klachten te verminderen. Dit is een belangrijke bevinding aangezien er nauwelijks andere evidence based behandelopties zijn en gezien het grote aantal mensen dat lijdt aan deze belemmerende klacht. Daarom zouden wij het betreuren als discussie over de effectiviteit van CGT maakt dat deze

interventie niet ingezet gaat worden voor patiënten die deze klacht hebben en open staan voor CGT. We hopen dat deze discussie wel leidt tot aanvullend onderzoek, zowel naar het effect van CGT, als naar andere behandel mogelijkheden en biomedisch onderzoek. Wij verwelkomen voorstellen van VGCt-leden voor nader onderzoek naar de toepassing van CGT bij post-COVID-19-klachten.

Hans Knoop, december 2023

1. Kuut TA, Muller F, Csorba I, Braamse A, Aldenkamp A, Appelman B, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy targeting severe fatigue following COVID-19: results of a randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2023.
2. Verveen A, Wynberg E, van Willigen HDG, Boyd A, de Jong MD, de Bree G, et al. Severe Fatigue in the First Year Following SARS-CoV-2 Infection: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2022;9(5).
3. Kuut TA, Müller F, Aldenkamp A, Assmann-Schuilwerve E, Braamse A, Geerlings SE, et al. A randomised controlled trial testing the efficacy of Fit after COVID, a cognitive behavioural therapy targeting severe post-infectious fatigue following COVID-19 (ReCOVER): study protocol. *Trials*. 2021;22(1):867.