

Richtlijn Langdurige klachten na COVID-19

INITIATIEF

Nederlands Huisartsen Genootschap
Federatie Medisch Specialisten
Long Alliantie Nederland

IN SAMENWERKING MET

Beroepsvereniging van Professionals in Sociaal Werk
C-support
Ergotherapie Nederland
Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
Longfonds
Nederlands Instituut van Psychologen
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
Nederlandse Vereniging van Diëtisten
Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen
Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica
Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie
Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie
Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde
Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck
Verenso
Vereniging voor Keel- Neus- Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied
Vereniging voor Sportgeneeskunde
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Nederlands Huisartsen Genootschap
Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is financiering verkregen bij ZonMw en Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

RICHTLIJN LANGDURIGE KLACHTEN NA COVID-19

© 2022

Nederlands Huisartsen Genootschap

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Nederlands Huisartsen Genootschap

Mercatorlaan 1200

2528 BL Utrecht

088-506 55 00

kenniscentrum@nhg.org

www.nhg.org

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Mercatorlaan 1200

3528 BL Utrecht

088 505 34 44

secretariaat@kennisinstituut.nl

www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut

Long Alliantie Nederland

Stationsplein 125

3818 LE Amersfoort

06 – 42351965

info@longalliantie.nl

www.longalliantie.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Leeswijzer voor reviewers

Dank voor uw interesse in deze conceptrichtlijn en uw bereidheid om deze van commentaar te voorzien. Er zijn een drietal aspecten die we u graag vooraf meegeven.

- 1.** De richtlijn wordt na de autorisatie gepubliceerd in de Richtlijnendatabase van de Federatie Medisch Specialisten en op de NHG-richtlijnenwebsite. Deze databases/sites verschillen qua structuur en opbouw iets van elkaar. Dit maakt dat sommige onderdelen uit de conceptrichtlijn specifiek zijn voor de Richtlijnendatabase of juist voor de NHG-richtlijnenwebsite. Twee van de betreffende onderdelen zijn als losse bijlagen toegevoegd (de NHG-Standaard en de startpagina's voor op de Richtlijnendatabase) en bij alle betreffende onderdelen zijn leeswijzers opgenomen waarin de verschillen explicet worden toegelicht. Daarnaast wordt de term 'module' op de NHG-richtlijnenwebsite vervangen door de term 'detail'.
- 2.** De richtlijn zal er na invoer in de Richtlijnendatabase en op de NHG-richtlijnenwebsite qua lay-out anders uitzien. Het is daarom niet nodig dat u zich richt op de lay-out.
- 3.** We hebben op de volgende pagina's per module aangegeven welke verenigingen wij voor autorisatie of bestuurlijke goedkeuring hebben gevraagd.

Overzicht autoriserende partijen per module

Onderwerp en module	Wetenschappelijke vereniging/organisaties																							
	BSPW (maatschappelijk werkers)	C-support	EN (ergotherapeuten)	KNGF/VvOCM (fysio- en oefentherapeuten)	KNMP (apothekers)	Longfonds	NHG (huisartsen)	NIP (psychologen)	NIV (internisten)	NVAB (bedrijfsartsen)	NVALT (longartsen)	NVD (diëtisten)	NVKF (klinisch fysici)	NVKG (klinisch geriaters)	NVKNO (KNO-artsen)	NVLF (logopedisten)	NNV (neurologen)	NVVC (cardiologen)	NVVG (verzekeringsartsen)	NvVR (radiologen)	Patiëntfederatie	Verenso (specialisten ouderengeneeskunde)	VRA (revalidatieartsen)	VSG (sportartsen)
NHG-Standaard	#	#	#	#	#	#		#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
Natuurlijk beloop, adviezen en diagnostiek in de eerste lijn																								
1 Natuurlijk beloop								*	*									*				*	*	*
2 Aanvullend onderzoek algemeen																			*					
3 Ecg																								
4 D-dimeer																								
5 Cognitieve screening																								
6 Prevalentie nieuwe aandoeningen na COVID-19																								

De legenda is opgenomen op bladzijde 8

	Wetenschappelijke vereniging/organisaties																							
Onderwerp en module	BSPW (maatschappelijk werkers)	C-support	EN (ergotherapeuten)	KNGF/VvOCM (fysio- en oefentherapeuten)	KNMP (apothekers)	Longfonds	NHG (huisartsen)	NIP (psychologen)	NIV (internisten)	NVAB (bedrijfsartsen)	NVALT (longartsen)	NVD (diëtisten)	NVKF (klinisch fysici)	NVKG (klinisch gerieters)	NVKNO (KNO-artsen)	NVLF (logopedisten)	NVN (neurologen)	NVVC (cardiologen)	NVVR (radiologen)	Patiëntfederatie	Verenso (specialisten ouderengeneeskunde)	VRA (revalidatieartsen)	VSG (sportartsen)	V&VN (verzorgenden en verpleegkundigen)
7 Inspanningsdiagnostiek																								
8 CT Thorax																								
9 Cardiale MRI																								
10 Meetinstrumenten																								
11 MRI-hersenен																								
12 Multidisciplinair overleg								*									*							

De legenda is opgenomen op bladzijde 8

Onderwerp en module	Wetenschappelijke vereniging																						
	BSPW (maatschappelijk werkers)	C-support	EN (ergotherapeuten)	KNGF/VwOCM (fysio- en oefentherapeuten)	KNMP (apothekers)	Longfonds	NHG (huisartsen)	NIP (psychologen)	NIV (internisten)	NVAB (bedrijfsartsen)	NVALT (longartsen)	NVD (diëtisten)	NVKF (klinisch fysici)	NVKG (klinisch gerieters)	NVKNO (KNO-artsen)	NVLF (logopedisten)	NVN (neurologen)	NVVC (cardiologen)	NVVR (radiologen)	Patiëntfederatie	Verenso (specialisten ouderengeneeskunde)	VRA (revalidatieartsen)	VSG (sportartsen)
Behandeling van langdurige klachten																							
13 Arbeid																							
14 Medicamenteuze behandeling																							
15 Behandeling reuk- en smaakstoornissen																							
16 Voedingsinterventies																							
17 Fysiek trainingsprogramma																							
18 Ademhalingsoefeningen, ademspiertraining en interventies gericht op stemklachten																							
19 Energiemanagement																							
20 Behandeling van cognitieve klachten																							
21 Psychologische interventies																							
22 Multidisciplinaire zorg																							

De legenda is opgenomen op bladzijde 8

Legenda

	Is niet gevraagd voor autorisatie of bestuurlijke goedkeuring
	Is gevraagd voor autorisatie
	Is gevraagd voor accordering
	Autorisatie afhankelijk van definitieve inhoud richtlijnmodule
#	De NHG-Standaard is geschreven voor huisartsen, andere verenigingen dan het NHG worden gevraagd om het kenbaar te maken als zij grote bezwaren hebben.
*	De uitgangsvraag is aangepast. Mogelijk is de huidige uitgangsvraag wel relevant voor uw achterban.

Inhoudsopgave

Leeswijzer voor reviewers	3
Overzicht autoriserende partijen per module.....	4
Inhoudsopgave	8
Samenstelling van de werk- en klankbordgroepen	10
Deel 1. Voorlichting over het beloop, adviezen en diagnostiek in de eerste lijn	13
Module 1 Natuurlijk beloop	14
Aanbevelingen.....	17
Module 2 Aanvullend onderzoek algemeen	18
Aanbevelingen.....	20
Module 3 Ecg	23
Aanbeveling.....	26
Module 4 D-dimeer	35
Aanbevelingen.....	38
Module 5 Cognitieve screening.....	46
Aanbeveling.....	48
Module 6 Prevalentie nieuwe aandoeningen na COVID-19.....	61
Aanbeveling.....	63
Deel 2. Follow-up, diagnostiek en multidisciplinair overleg in de tweede lijn	65
Module 7 Inspanningsdiagnostiek	66
Aanbevelingen.....	80
Module 8 CT thorax.....	93
Aanbeveling.....	102
Module 9 Cardiale MRI.....	116
Aanbeveling.....	127
Module 10 Meetinstrumenten.....	140
Aanbeveling.....	145
Module 11 MRI-hersen.....	163
Aanbeveling.....	169
Module 12 Multidisciplinair overleg	180
Aanbevelingen.....	181
Deel 3. Behandeling van langdurige klachten	185
Module 13 Arbeid.....	186
Aanbevelingen.....	189
Module 14 Medicamenteuze behandeling	197
Aanbevelingen.....	199
Module 15 Behandeling reuk- en smaakstoornissen.....	209

Aanbeveling behandeling met corticosteroïden.....	213
Aanbeveling reuktraining	216
Module 16 Voedingsinterventies	227
Aanbevelingen.....	229
Module 17 Fysiek trainingsprogramma	239
Aanbevelingen.....	245
Module 18 Ademhalingsoefeningen, ademspielertraining en interventies gericht op stemklachten.....	263
Aanbevelingen 1.....	267
Aanbevelingen 2.....	268
Aanbevelingen 3.....	268
Module 19 Energiemanagement.....	288
Aanbeveling.....	290
Module 20 Behandeling van cognitieve klachten	305
Aanbevelingen.....	308
Module 21 Psychologische interventies.....	320
Aanbevelingen.....	325
Module 22 Multidisciplinaire zorg	339
Aanbevelingen.....	340
Bijlage 1. Kennislacunes	344
Bijlage 2. Verslag van de invitational conference.....	350
Bijlage 3. Verslag van de focusgroepen met patiënten.....	357

NB Bij deze richtlijn horen ook de ‘NHG-Standaard’ en de ‘startpagina’s Richtlijnendatabase’. Deze documenten zijn als losse bijlagen bij de uitnodiging bijgevoegd.

Samenstelling van de werk- en klankbordgroepen

Werkgroeplid	Functie, vereniging of organisatie
<i>Werkgroep 1 Voorlichting over het beloop, adviezen en diagnostiek in de eerste lijn (ondersteuning NHG)</i>	
Prof. dr. P.J.E. (Patrick) Bindels, voorzitter ¹	Hoogleraar Huisartsgeneeskunde, NHG
Dr. ir. J.P. (Jacoba) Greving	Epidemioloog en wetenschappelijk medewerker, NHG
Dr. F.P. (Fleur) Otto-Paling	Huisarts en wetenschappelijk medewerker, NHG
Drs. R.H.A. (Roel) Wennekes	Huisarts, NHG
Drs. E. (Erik) Jansen	Huisarts, NHG
R.M. (Rosalin) van Schie, MSc	Huisarts, onderzoeker eerstelijnsgeneeskunde, NHG
Dr. J.C.C.M. (Hans) in 't Veen	Longarts, NVALT
J. (Jojanneke) van Hardeveld, MSc	Patiëntvertegenwoordiger, Longfonds
<i>Werkgroep 2 Follow-up, diagnostiek en multidisciplinair overleg in de tweede lijn (ondersteuning Kennisinstituut)</i>	
Dr. M.H.E. (Monique) Reijers, voorzitter ²	Longarts, NVALT
Prof. dr. N.H. (Niels) Chavannes MD, PhD	Hoogleraar Huisartsgeneeskunde, NHG
Dr. E. (Erik) Bischoff	Huisarts, NHG
Dr. O. (Ouafae) Karimi	Internist, NIV
Drs. F.G. (Femke) Meulendijks	Klinisch geriater, NVKG
Drs. M. (Madelon) van Os-Langedijk	AIOS geriatrie, NVKG
Dr. M.C. (Matthijs) Brouwer	Neuroloog, NIV
Dr. A (Anusha) van Samkar	AIOS neurologie, NIV
Dr. C. (Chahinda) Ghossein	Cardioloog i.o. NVVC
Drs. G.L. (René) de Lijster	Revalidatiearts, VRA
Drs. H.J.W. (JanWillem) Dijkstra	Sportarts, VSG
Dr. F.A.A. (Firdaus) Mohamed Hoesein	Radioloog, NVvR
M. (Michael) Rutgers, MSc (tot mei 2021)	Patiëntvertegenwoordiger, Longfonds
Drs. F. (Ferry) Wester (vanaf mei 2021)	Ervaringsdeskundige, Longfonds
<i>Werkgroep 3 Behandeling van aanhoudende klachten (ondersteuning NHG en Kennisinstituut)</i>	
Dr. H.R. (Herman) Holtslag, voorzitter ²	Revalidatiearts, VRA

¹ Ook lid van de stuurgroep. De stuurgroep werd ondersteund door het NHG en het Kennisinstituut en was verantwoordelijk voor de afstemming binnen het project.

Dr. H. (Hanneke) Stam	Huisarts en wetenschappelijk medewerker, NHG
Dr. T.N. (Tamara) Platteel	Huisarts en wetenschappelijk medewerker, NHG
Dr. Ir. J.P. (Jacob) Greving	Epidemioloog en wetenschappelijk medewerker, NHG
Prof. dr. J.S. (Jako) Burgers	Huisarts, NHG
Prof. dr. J.W.M. (Jean) Muris	Hoogleraar Huisartsgeneeskunde, NHG
Drs. C. (Carine) den Boer	Huisarts, NHG
Drs. A.M.G. (Angela) Wenting	Klinisch Neuropsycholoog, NIP
Prof. dr. J.A. (Hans) Knoop	Hoogleraar Medische psychologie, klinisch psycholoog, NIP
Drs. K.A. (Kitty) Slieker	Internist, NIV
Dr. J.J. (Jaap) Maas	Bedrijfsarts, NVAB
Dr. K.H. (Karin) Groenewegen	Longarts, NVALT
Dr. Ir. H.M. (Hinke) Kruizenga	Diëtist-onderzoeker, NVD
H. (Hanneke) Bax, BSc	Logopedist, NVLF
J.W.B. (Janneke) Fleuren, MSc	Ergotherapeut, EN
Dr. D.M.A. (Digna) Kamalski	KNO-arts, NVKNO
A.P.M.C. (Anne-Loes) van der Valk, MSc	Geriatrie, Hart-, vaat- en longfysiotherapeut, KNGF/VvOCM
Dr. M.L.A. (Monique) Broekhuizen	Verzekeringsarts, NVVG
Dr. P.H. (Paulien) Goossens	Revalidatiearts, VRA
Dr. E.F. (Leonoor) van Dam van Isselt	Specialist Ouderengeneeskunde, Verenso
A. (Andrea) Gnoth, MSc	Diëtist, NVD
M.A. (Marjanne) Piena, MSc	Ervaringsdeskundige, Longfonds

Klankbordgroep 1 Voorlichting over het beloop, adviezen en diagnostiek in de eerste lijn

T.J. (Dorethé) Wassink, BSc	Beleidsmedewerker, EN
E. (Ellen) Toet	Psychosomatisch fysiotherapeut, hart-, vaat- en longfysiotherapeut, KNGF/VvOCM
Dr. Ir. H.M. (Hinke) Kruizenga	Diëtist-onderzoeker, NVD
Drs. G.J. (Gerda) de Groene	Bedrijfsarts, NVAB
Dr. R.R.J. (Roland) van Kimmenade	Cardioloog, NVVC
Dr. A.H.A. (Albert) Mazairac	Radioloog, NVvR
A. (Annemieke) de Groot, MSc	Directeur-bestuurder, C-Support

Klankbordgroep 2 Follow-up, diagnostiek en multidisciplinair overleg in de tweede lijn

T.J. (Dorethé) Wassink, BSc	Beleidsmedewerker, EN
-----------------------------	-----------------------

E. (Ellen) Toet	Psychosomatisch fysiotherapeut, hart-, vaat- en longfysiotherapeut, KNGF/VvOCM
Dr. D. (Daphne) Everaerd	Psychiater, NVvP
T.R. (Timo) van Kempen, MA	Verpleegkundige GGZ (V&VN), Geestelijk verzorger
Drs. R.J. Naber	Bedrijfsarts, NVAB
A. (Annemieke) de Groot, MSc	Directeur-bestuurder, C-Support

Klankbordgroep 3 Behandeling van aanhoudende klachten

G. (Gitte) van Lieverloo, BSc	BPSW
C.S. (Sylvia) Blind, MSc	Apotheker, beleidsmedewerker, KNMP
Drs. E. (Eefje) Meulenberg	Klinisch geriater, NVKG
Dr. D. (Daphne) Everaerd	Psychiater, NVvP
P.A.M. (Petra) Jonker-Jorna, MSc	Arboverpleegkundige/verpleegkundig specialist, V&VN
H. (Hanny) de Kleyn	Verzorgende IG, V&VN
Dr. G. (Goof) Schep	Sportarts, VSG
A. (Annemieke) de Groot, MSc	Directeur-bestuurder, C-Support

De volgende personen hebben de werkgroepen ondersteund:

- drs. J. (Jacintha) van Balen, programmaleider richtlijnen, cluster R&W
- Dr. M. (Margriet) Bouma, programmaleider richtlijnen, cluster R&W
- I. (Ingeborg) van Dusseldorp, senior Informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- L. (Leonie) Langerak, projectondersteuner, cluster R&W
- Dr. S. (Saskia) Persoon, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. M.S. (Matthijs) Ruiter, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- C. (Carla) Sloof, medisch informatiespecialist, cluster Richtlijnontwikkeling & Wetenschap (R&W)
- Dr. C.C.M. (Claudia) Wassing-Molema, beleidsmedewerker NHG
- S. Wouters (Sonja), projectsecretaresse, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Deel 1. Voorlichting over het beloop, adviezen en diagnostiek in de eerste lijn

Module 1 Natuurlijk beloop

Achtergrond

Het herstel na COVID-19 is voor iedereen anders. Mensen met milde klachten kunnen binnen een week al beter zijn, maar kunnen ook weken- tot maandenlang last houden en regelmatig een terugval ervaren. Bij mensen die ernstigere klachten tijdens COVID-19 hebben gehad, en al dan niet opgenomen zijn geweest in het ziekenhuis, duurt het herstel veelal enkele weken, maar dit kan ook (veel) langer zijn. Het is van belang om goed in kaart te hebben welke klachten of schade kunnen persisteren na een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie, wat er voor nodig is om deze restklachten te herstellen en hoelang het herstel kan duren. In deze module beschrijven we wat bekend is over het natuurlijk beloop van aanhoudende klachten na een SARS-CoV-2-infectie.

Uitgangsvraag

Wat is bekend over het natuurlijk beloop van aanhoudende klachten na COVID-19?

Methoden

Voor de uiteenzetting van het bewijs is gebruik gemaakt van de NICE-richtlijn 'COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19' (laatste [update](#): november 2021).

Results

NICE included six studies, three systematic reviews of highest quality (which included a range of 28-45 studies, with some overlap) and three large cohort studies (Nasserie et al., Domingo et al., Michelen et al., Whittaker et al., Taquet et al.). The reviews had different study populations and different approaches to the analysis. For details see [NICE](#).

If possible, subgroup analyses were performed for hospitalized vs. non-hospitalized patients. The majority of studies were studies without a control group; describing the first three months after COVID-19 and were performed among patients that were hospitalized during COVID-19.

Table xx shows the most important complaints and their frequencies, calculated from the included studies, per review and timeframe.

Table xx shows the most important complaints and their frequencies, calculated from the included studies, per review and timeframe.

Sign or symptom	Nasserie 2021	Domingo 2021	Domingo 2021	Michelen 2021
	Population: Confirmed or suspected COVID-19 reporting ongoing symptoms at 4 or more weeks Median frequency (IQR)	Population: COVID-19 positive reporting ongoing symptoms between 4-12 weeks Prevalence % (95% CI)	Population: COVID-19 positive reporting ongoing symptoms 12+ weeks Prevalence % (95% CI)	Population: Confirmed or suspected COVID-19 reporting ongoing symptoms at 12 or more weeks Proportion % (95% CI)
Fatigue	40% (31 to 57%) (25 studies)	51% (39% to 64%) (9 studies)	47% (27% to 68%) (3 studies)	31% (24% to 39%) (17 studies)
Dizziness	None reported	6% (0% to 5%) (1 study)	6% (5% to 7%) (1 study)	4.5% (2.5% to 7.9%) (5 studies)
Fever	1% (0 to 3%) (10 studies)	1% (0% to 5%) (4 studies)	0% (0% to 1%) (3 studies)	1.18% (0.2% to 4.7% (7 studies)

Dyspnoea	36% (27.6% to 50%) (26 studies)	38% (27% to 51%) (10 studies)	22% (12% to 35%) (4 studies)	25.1% (17.9% to 34.0%) (20 studies)
Chest pain	13.1% (10.8% to 18%) (11 studies)	9% (4% to 19%) (2 studies)	5% (2% to 12%) (1 study)	6.4% (3.2% to 12.4%) (11 studies)
Palpitations	None reported	11% (5% to 16%) (1 study)	9% (8% to 11%) (1 study)	9.7% (6.0% to 15.3%) (8 studies)
Blocked nose	None reported	15% (10% to 20%) (1 study)	None reported	5.0% (2.7% to 8.9%) (3 studies)
Cough	16.9% (14.4% to 25.1%) (18 studies)	28% (22% to 35%) (6 studies, any type of cough)	6% (4% to 8%) (2 studies, dry cough only)	8.17% (4.85% to 13.44%) (16 studies)
Sore throat	None reported	7% (5% to 10%) (2 studies)	4% (2 to 8%) (2 studies)	4.7% (2.4% to 8.9%) (5 studies)
Voice change	None reported	20% (12% to 28%) (1 study)	None reported	8.2% (4.2% to 14.2%) (1 study)
Nausea	None reported	1% (0% to 3%) (1 study)	4% (1% to 8%) (1 study)	None reported
Diarrhoea	None reported	5% (3% to 7%) Prevalence % (95% CI) (3 studies)	2% (1% to 4%) (2 studies)	4% (2.1% to 7.6%) (10 studies)
Weight loss	None reported	12% (6% to 17%) (1 study)	None reported	21.0% (8.1% to 44.5%) (2 studies)
Joint pain	None reported	19% (14% to 25%) (3 studies)	9% (8% to 11%) (3 studies)	9.4% (5.7% to 15.1%) (9 studies)
Muscle pain	None reported	22% (16% to 28%) (1 study)	5% (2% to 12%) (3 studies)	11.3% (6.2% to 19.8%) (12 studies)
Headache	None reported	12% (10% to 15%) (3 studies)	4% (2% to 10%) (3 studies)	4.9% (2.3% to 10.1%) (11 studies)
Smell dysfunction	23.6% (12.4% to 40.7%) (12 studies)	13% (12% to 36%) (5 studies)	14% (9% to 22%) (3 studies)	15.2% (10.8% to 21.0%) (19 studies)
Taste dysfunction	15.6% (10.1% to 23.9%) (13 studies)	7% (5% to 11%) (3 studies)	10% (7% to 15%) (3 studies)	13.5% (9.0% to 19.9%) (17 studies)
Anxiety	22.1% (10% to 29.6%) (10 studies)	29% (16% to 48%) (2 studies)	23% (21% to 25%) (1 study, anxiety or depression)	18.7% (8.9% to 32.3%) (7 studies)
Depression	None reported	22% (19% to 25%) (2 studies)	None reported	8.1% (4.1% to 15.1%) (6 studies)
PTSD	None reported	22% (14% to 34%) (3 studies)	17% (8% to 27%) (1 study)	9.1% (3.7% to 21.0%) (6 studies)
Sleep disturbance	None reported	36% (10% to 74%) (2 studies)	26% (24% to 29%) (1 study)	18.2% (9.6% to 31.6%) (9 studies)
Memory problem	28.3% (18.6% to 35.8%) (5 studies)	19% (17% to 22%) (2 studies)	None reported	17.9% (5.3% to 46.3%) (5 studies)
Concentration difficulties	22% to 28% Range (4 studies)	25% (22% to 28%) (2 studies)	None reported	26.0% (21.0% to 31.7%) (2 studies)
Cognitive impairment	17.6% (15% to 21.6%) (6 studies)	24% (18% to 21%) (2 studies)	None reported	17.77% (0.08% to 98.23%) (3 studies)
Confusion	None reported	9% (5% to 13%) (1 study)	2% (1% to 4%) Prevalence % (95% CI) (1 study)	2.7% (1.9% to 3.8%) (2 studies)

Hair loss	None reported	10% (8% to 12%) (1 study)	22% (20% to 24%) (1 study)	14.3% (5.3% to 33.2%) (5 studies)
-----------	---------------	------------------------------	-------------------------------	--------------------------------------

Most prevalent complaints overall were

- fatigue
- dyspnoea
- cough
- sleep disturbances
- anxiety and depression
- cognitive impairment
- concentration difficulties.

There was variation in symptoms prevalence at 4-12 weeks and 12+ weeks. Fatigue was commonly reported at both 4-12 weeks (51%) and 12 + weeks (47% and 31%). Concentration difficulties also remained prevalent over time (25% at 4-12 weeks and 26% at 12+ weeks). However, other commonly reported symptoms at 4-12 weeks, such as cough, sleep disturbance, anxiety and depressive symptoms appear to decrease in prevalence over time. Cough was much more prevalent at 4-12 weeks (28%) compared to 12 or more weeks (6% and 8%). Sleep disturbance was more prevalent at 4-12 weeks (36%) compared to 12 or more weeks (18% and 26%). This was similar for anxiety and depression. In contrast, hair loss was less prevalent at 4-12 weeks (10%) but more studies reported this symptoms at 12 or more weeks (14% or 22%).

Subgroup analysis

If possible, subgroup analyses were carried out in the reviews based on whether patients had been hospitalised or not for their acute illness. For fatigue there was higher prevalence in those who had previously been hospitalised (59% at 4-12 weeks; 37.1% and 63% at 12+ weeks) compared to those who had not been hospitalised (16% at 4-12 weeks and 24.6% at 12+ weeks). This was similar for dyspnoea (hospitalised 57% at 4-12 weeks and 29% at 12+ weeks; nonhospitalised 24% at 4-12 weeks and 13.72% at 12+ weeks). Whittaker 2021 confirmed this.

Kwaliteit van bewijs

Het NICE beoordeelt de kwaliteit van het bewijs als matig tot zeer laag. Voor alle geïncludeerde onderzoeken geldt dat er sprake is van een matig tot hoog risico op bias. Redenen voor dit risico op bias zijn onder meer loss to follow-up, het ontbreken van een controlegroep, kans op *recall bias* (vanwege zelfgerapporteerde uitkomsten) en de manier van deelnemersselectie. In een minderheid van de onderzoeken werden ook niet-PCR-bevestigde gevallen van COVID-19 meegenomen. De werkgroep schat de kwaliteit in als laag tot zeer laag, omdat het merendeel van de patiënten een matig tot ernstige acute fase doormaakten en/of gehospitaliseerd waren (extra afwaardering voor indirectheid). Tegelijkertijd worden symptomen als vermoeidheid en dyspneu consistent gerapporteerd in alle studies, wat de zekerheid over de prevalentie van deze symptomen vergroot.

Het NICE-panel was van mening dat het helpend kan zijn voor zowel arts als patiënt om een idee te hebben wat zij kunnen verwachten in het beloop van de ziekte. Hierbij dient uiteraard wel in acht genomen te worden dat het duidelijk is dat niet alle patiënten dezelfde klachten hebben en er dus ook geen strikte criteria voor langdurige klachten na COVID-19 gehanteerd moeten worden.

Conclusie

- Hoewel er veel onderzoeken zijn verricht, is de kwaliteit van bewijs matig tot zeer laag ten aanzien van het natuurlijk beloop van de klachten in de post-acute fase van COVID-19.

- De meest beschreven klachten zijn vermoeidheid (31-51%), dyspneu (22-38%), hoesten (6-28%), slaapproblemen (18-36%), angstklachten (19-29%), somberheidsklachten (8-22%) en cognitieve stoornissen (18-28%).
- Hoesten, slaapproblemen en angst- en somberheidsklachten kwamen minder vaak voor in de periode ≥ 3 maanden na COVID-19, terwijl de prevalentie van vermoeidheid en cognitieve stoornissen ongeveer gelijk blijft door de tijd heen.
- Patiënten die tijdens de acute fase gehospitaliseerd waren, rapporteerden vaker vermoeidheids- en benauwdheidsklachten in vergelijking tot patiënten die dat niet waren.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Niet van toepassing.

Aanbevelingen

Licht de patiënt in over het mogelijke beloop van de herstelperiode. Leg uit dat iedereen die COVID-19 heeft doorgemaakt langdurig klachten kan houden. Uitgaande van ongevaccineerde patiënten is ongeveer de helft na 3 maanden klachtenvrij.

Indien de patiënt in de eerste 6 weken na infectie wordt gezien

Bespreek dat gedurende de eerste 6 weken na COVID-19 de nadruk ligt op leefstijladviezen: adviseer voldoende te bewegen, maar adviseer ook voldoende rust, goede voeding, voldoende slaap en een matige tot geen alcoholinname.

Aanbevelingen onafhankelijk van tijdsperiode en afhankelijk van de klachten van de patiënt

Leg uit dat aanhoudende lichamelijke klachten gevolgen hebben op biologisch, psychologisch en sociaal gebied. Om deze reden is het belangrijk om aan al deze gebieden aandacht te besteden en zodoende factoren op te sporen die het herstel kunnen belemmeren.

Leg uit dat veel patiënten, naast lichamelijke klachten, ook psychische klachten, zoals angst, slaapproblematiek en somberheid kunnen ervaren, zonder dat hiervoor altijd een aanwijsbare oorzaak is. Leg hierbij eventueel uit dat lichaam en geest 1 geheel vormen en niet onafhankelijk van elkaar functioneren.

Besteed zo nodig aandacht aan de gesteldheid en het welzijn van naasten en mantelzorgers.

Wijs patiënten op de volgende websites:

- [Thuisarts.nl](https://www.thuisarts.nl/corona/ik-heb-misschien-corona-gehad). De informatie op Thuisarts.nl is gebaseerd op deze NHG-Standaard. (<https://www.thuisarts.nl/corona/ik-heb-misschien-corona-gehad>).
- Coronaplein.nu. Dit is het platform van de patiëntenorganisatie voor mensen met langdurige klachten na COVID-19.
- C-support.nu. Deze netwerkorganisatie ondersteunt mensen met > 3 maanden (complex) klachten na COVID-19.

Referenties

National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence reviews 2 and 3: prevalence. NICE Guideline nummer 188. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2021.

Module 2 Aanvullend onderzoek algemeen

Achtergrond

Het herstel na COVID-19 is voor iedereen anders. Mensen met milde klachten in de acute fase kunnen binnen een week al beter zijn, maar kunnen ook weken- tot maandenlang last houden en regelmatig een terugval ervaren. Bij mensen die ernstigere klachten hebben gehad, en al dan niet opgenomen zijn geweest in het ziekenhuis, duurt het herstel veelal enkele weken, maar dit kan ook langer zijn. Het is van belang om goed in kaart te hebben welke klachten of schade er kunnen persisteren na een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie, wat er voor nodig is om deze restklachten te herstellen en hoelang het herstel kan duren. In deze module beschrijven we wat bekend is over resultaten van aanvullende diagnostiek verricht na SARS-CoV-2-infectie.

Uitgangsvraag

Welke diagnostiek wordt aanbevolen bij patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19 in de huisartsenpraktijk?

Methoden/zoeken en selecteren

Voor de uiteenzetting van het bewijs is gebruik gemaakt van de NICE-richtlijn 'COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Evidence review 4: investigations' (laatste update: december 2020). Op 14 april 2021 is een aanvullende literatuurzoekactie naar systematische reviews (SR's), randomized controlled trials (RCT's) en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed en Embase.

Results

NICE included 18 references in their review, concerning 15 studies that reported on the results of supplementary examinations and/ or diagnostics during the period between 4 and 12 weeks after COVID-19: 11 cohort studies, 2 cross-sectional studies, 1 case-control study and one case-report. Additionally, there was one cohort study reporting on this covering the period >12 weeks after COVID-19. Lastly, they included 1 narrative review and 1 expert opinion.

The supplementary literature search yielded four additional cohort studies.

Hospitalized patients

Psychological health

Four studies reviewed psychological health, using screening instruments, All found abnormal / raised values in post-COVID-19 patients. One study (Raman et al.) reported that this was significantly more compared to a non-infected group of matched controls (2-3 months post-COVID-19, PHQ-9 score).

Functional assessment

Three studies reported on functional assessment. Raman et al. (again the only one using a control group) concluded that 2-3 months post-COVID-19 functional status (including physical and social functioning) was significantly worse compared to those that did not suffer from COVID-19.

Imaging studies

Many studies used imaging when following up patients after COVID-19. This was mostly X-thorax, CT and MRI; one study (D'Cruz et al., only hospitalized patients) reported COVID-19 related lung disease

(as found on X-thorax) in 15/119 patients (13%). However, the same study also concluded X-thorax to be an unreliable marker for recovery, considering that any abnormalities on CT were not related to the presence of abnormalities on X-thorax. A Chinese study [Liu et al.], investigated 41 post-COVID-19 patients who had been hospitalized and undergone CT imaging during hospitalization by performing a follow-up CT scan at 3 months and 7 months after discharge. They concluded that the majority of patients did not have any abnormalities on CT scan anymore at the last moment of follow-up (66% for the complete group, 86% if only including those without signs of pulmonary fibrosis). In an English study (Sykes et al., n=125, hospitalized patients, median follow-up 113 days) 77% of the post-COVID-19 patients had a normal X-ray, 8% had a decrease of >50% of the abnormalities, and the remainder had persisting non-COVID-19 related deviations. A Chinese study (Li et al., n=107 post-hospitalized patients, 100 days after discharge), on the other hand reported complete resolution of pulmonary abnormalities (CT thorax) in only 28%.

Pulmonary function tests

Spirometry and or Medical Research Council Breathlessness Scale were used frequently in the included studies. One study used a COVID-negative control group (Raman et al.), and found that hospitalized post-COVID-19 patients more frequently had increased scores for dyspnoea 2-3 months after infection (MRC dyspnoea score ≥2) compared to patients not having suffered from COVID-19 (36/53 [64%] vs. 3/29 [10.3%], p<0.0001). The same study found a minimal difference in FEV₁/FVC (0.77 vs 0.75, p=0.027) between post-COVID-19 patients and controls; FVC and FEV₁ individually were not significantly different. Other studies (not using a control group) showed varying results on spirometry (mild abnormalities in ~25-55%), in general not related to the severity of disease during the acute phase.

Additionally, exercise tests were performed, during which exercise tolerance and desaturation (during physical exercise) were measured in patients post-COVID-19. One Italian study (Bellan et al., n=238, average age 68, 60% male, all hospitalized patients), performed a pulmonary function test in 224 post-COVID-19 patients 3-4 months after hospital discharge, finding a decreased diffusion capacity in 52% (D_{LCO} <80% of expected). In 16% this was as bad as <60% of expected.

Laboratory investigations

Investigated laboratory values mostly concerned inflammatory parameters, markers for iron deficiency and anaemia or lipid profile. Dennis et al. found (in unadjusted analysis) abnormal triglycerides (p=0.002), cholesterol (p=0.021), LDL-cholesterol (p=0.005) and transferrin saturation (p=0.005) in hospitalized patients after COVID-19. Li et al. (China n=107, 100 days after discharge), had a similar conclusion; they found raised LDL-c and Hb values in patients that survived severe to critical COVID-19.

Non-hospitalized patients

None of the included studies only included non-hospitalized patients. There were a few studies that had a combined population of hospitalized and non-hospitalized post-COVID-19 patients.

Pulmonary function tests

Two studies described spirometry in post-COVID-19 patients, also including non-hospitalized patients. Frija et al. (18% non-hospitalized patients) found no association between the result of the

spirometry and the severity of abnormalities on CT-thorax. Valiente et al. (preprint, included in NICE review) performed spirometry in 32/108 patients 12 weeks after the acute phase, which was abnormal in 28% of the patients (mostly showing an obstructive).

Functional status

One study (Aliae et al., preprint, included in NICE review) included 98 (24%) non-hospitalized patients and described basic daily functioning using the new post-COVID-19 functional status assessment (PCFS). In this study 11 patients (2.5%) reported moderate to severe limitations in functioning.

Imaging

None of the included studies described imaging in non-hospitalized patients post-COVID-19.

Laboratory investigations

Dennis et al. reported on differences between hospitalized and non-hospitalized post-COVID-19 patients (see in section ‘hospitalized patients’). Sonnweber et al. (20% non-hospitalized patients) reported that iron homeostasis was more frequently abnormal post-COVID-19. Additionally they reported an association between the level of ferritin and the severity of acute illness.

Kwaliteit van bewijs

De beschreven onderzoeken zijn van zeer lage kwaliteit en hebben relatief lage patiënten aantallen (grotendeels < 500 patiënten). Geen van de onderzoeken was specifiek ontworpen om de onderzoeksvraag te beantwoorden en deze dienen dus enkel als indirect bewijs. Het risico op bias wordt op 1 onderzoek (matig) na bij alle onderzoeken hoog ingeschat. Redenen hiervoor zijn onder andere het ontbreken van een controlegroep (of een vergelijking met pre-COVID-19-status) en risico op selectiebias.

Daarnaast wordt de generaliseerbaarheid zeer laag geacht, gezien het feit dat de onderzoeken voornamelijk 1) in de tweede lijn werden gedaan (in totaal < 10% niet-gehospitaliseerde patiënten), 2) met een beperkte follow-up (meestal 4-6 weken) en 3) geen kinderen/ouderen beschreven.

Conclusie

- Er is nog zeer weinig bekend over de waarde van aanvullend onderzoek in de post-acute fase van COVID-19.
- We zijn onzeker, maar X-thorax is mogelijk geen goede marker van herstel (kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Niet van toepassing.

Aanbevelingen

Er zijn geen aanwijzingen dat oriënterend laboratoriumonderzoek, X-thorax of spirometrie in de huisartsenpraktijk bijdragen aan het aantonen dan wel uitsluiten van COVID-19 gerelateerde pathologie. Verricht gericht aanvullend onderzoek uitsluitend om andere aandoeningen aan te tonen/uit te sluiten.

Voor bepaalde patiëntengroepen (patiënten met aanhoudende dyspneuklachten, aanhoudende pijn op de borst en/of aanhoudende cognitieve problemen) na COVID-19 zijn aparte aanbevelingen geformuleerd. Zie hiervoor de betreffende modules (D-dimeer, ecg, cognitieve screening).

Referenties

- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence reviews 2 and 3: prevalence. NICE Guideline nummer 188. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567266/>
- Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppegno P, et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw Open* 2021;4(1):e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142. PMID: 33502487. PMCID: PMC7841464.
- D'Cruz RF, Waller MD, Perrin F, Periselneris J, Norton S, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res* 2021;7(1):00655-2020. DOI: 10.1183/23120541.00655-2020. PMID: 33575312. PMCID: PMC7585700.
- Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, et al. COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open* 2021;11(3):e048391. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048391. PMID: 33785495.
- Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J* 2020;56(2):2001754. DOI: 10.1183/13993003.01754-2020. PMID: 32554533; PMCID: PMC7301832.
- Li G, Du L, Cao X, Wei X, Jiang Y, et al. Follow-up study on serum cholesterol profiles and potential sequelae in recovered COVID-19 patients. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):299. DOI: 10.1186/s12879-021-05984-1. PMID: 33761881. PMCID: PMC7989719.
- Liu M, Lv F, Huang Y, Xiao K. Follow-Up study of the chest CT characteristics of COVID-19 survivors seven months after recovery. *Front Med* 2021;8:636298. DOI: 10.3389/fmed.2021.636298. PMID: 33732719. PMCID: PMC7956974.
- Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* 2021;31:100683. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100683. PMID: 33490928. PMCID: PMC7808914.
- Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, Pizzini A, Aichner M, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res* 2020;21:276. DOI: 10.1186/s12931-020-01546-2. PMID: 33087116. PMCID: PMC7575703.
- Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, et al. Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it? *Lung* 2021;199:113-19. DOI: 10.1007/s00408-021-00423-z. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33569660. PMCID: PMC7875681.

Bijlagen bij module 2

Implementatieplan

Module Aanbeveling(en)	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Er zijn geen aanwijzingen dat oriënterend laboratorium onderzoek, X-thorax of spirometrie in de huisartsenpraktijk bijdragen aan het aantonen dan wel uitsluiten van COVID-19 gerelateerde pathologie. Verricht gericht aanvullend onderzoek uitsluitend om andere aandoeningen aan te tonen/uit te sluiten.	< 1 jaar	Geen. Er zijn hoogstwaarschijnlijk geen aanvullende consulten nodig.	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en waar nodig deze aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	

Module 3 Ecg

Achtergrond

Om te bepalen of er sprake is van myocarditis en/of pericarditis kan een arts verschillende onderzoeken uitvoeren: algemeen lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek, ecg, cardiale MRI, SPECT-scan, echografie of hartbiopsie. Het ecg is een eenvoudig diagnostisch hulpmiddel. Ecg-veranderingen (hartritmestoornissen of repolarisatie-afwijkingen) dragen mogelijk bij aan de diagnose myocarditis. Een biopt uit het hart is de gouden standaard, maar gezien het risico gebeurt dit niet vaak. Daarom worden verschillende criteria gebruikt om de diagnose op indirekte wijze te stellen. Cardiale MRI is de beeldvormende modaliteit die de voorkeur heeft voor de niet-invasieve evaluatie van myocarditis en/of pericarditis. In deze module beschrijven we wat bekend is over de waarde van een ecg voor het aantonen dan wel uitsluiten van relevante cardiale pathologieën bij patiënten met aanhoudende cardiale klachten ≥ 4 weken na COVID-19.

Uitgangsvraag

Is een ecg aan te bevelen voor het uitsluiten van relevante cardiale pathologieën (myocarditis, pericarditis) bij COVID-19-patiënten met ≥ 4 weken aanhoudende klachten van pijn op de borst of dyspneu bij inspanning in de huisartsenpraktijk?

Clinical question

Is an ECG recommended to rule out relevant cardiac pathologies (myocarditis, pericarditis) in COVID-19 patients with persistent chest pain or dyspnoea on exercise ≥ 4 weeks in primary care?

Search and select

Table 1. PICO

Population	Adults with persistent chest pain or dyspnoea on exercise 4 weeks from onset of COVID-19 in primary care
Index test	12-lead ECG
Reference	Cardiovascular magnetic resonance (CMR)
Outcomes	Test accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value), myocarditis, pericarditis, other relevant cardiac pathologies
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, RCTs, observational research Follow-up: cross-sectional design

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2020 until 7-4-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO. The appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowchart showing the number of hits, and the reasons of exclusion.

The search was updated on August 30th 2021.

Relevant outcome measures

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above.

Results

No systematic reviews or primary research was found that met the criteria for inclusion. In the search update one systematic review was checked for relevant references, but none were relevant.

As none of the studies fulfilled all pre-specified criteria, we decided to describe studies that performed ECG registration in adult patients ≥ 4 weeks after COVID-19 illness, by matters of routine testing (Sechi et al., Wang et al.), so disregarding specific presenting symptoms and if cardiovascular magnetic resonance (CMR) was performed or not.

The search update yielded two additional studies that performed both ECG and CMR in adult patients ≥ 4 weeks after COVID-19 (Breitbart et al., Kravchenko et al.).

ECG registration and CMR

Wang (2021) examined consecutive patients recovered from COVID-19 >12 weeks after discharge irrespective of cardiac symptoms (n=44; China; mean age 48 year; 43% men). Cardiac screening included an ECG and cardiovascular magnetic resonance (CMR). They detected myocardial injury (manifested as late gadolinium enhancement) in 13 COVID-19 patients (30%), while only 1 patient had abnormal ECG findings. Data of healthy control subjects were used as a comparison on certain CMR characteristic.

Kravchenko (2021) examined 41 post-COVID-19 patients (mean age 39 years, 43% men) with persistent symptoms like fatigue, or exertional dyspnoea. Median time between COVID-19 and examinations was 103 days. All underwent both CMR as well as ECG. All ECG results were normal. CMR results did not show edema in any of the patients. Three (7%) showed non ischemic LGE lesions, but without other Lake Louise criteria, thus not consistent with myocarditis.

Breitbart (2021) examined 56 post-COVID-19 patients, with persistent symptoms 71 +/- 66 days after COVID-19 as chest pain, (exertional) dyspnoea (suspected myocarditis). All received both ECG and CMR. Nine patients had CMR results that were suspicious for myocarditis, but of only one these could be confirmed as myocarditis (others did not fulfil Lake Louise criteria of ECG, echocardiogram and lab). This case did not have suspicious ECG findings. In total 3 had suspicious ECG findings (ST deviations), but none of these had myocarditis.

ECG registration, no CMR

Sechi (2021) examined 105 discharged COVID-19 patients (27 [26%] had severe COVID-19 required mechanical ventilation) that consecutively attended scheduled outpatient follow-up visits irrespective of cardiac symptoms (n=105, Italy, median follow-up 41 days, mean age 57 years, 47% women, >10% symptoms, 61% attended follow-up visits). No significant differences were detected in ECG tracings and structural and functional characteristics between patients who had recovered from mild-to-moderate or severe illness. In addition, in these patients, cardiac structure and function that were assessed by two-dimensional, Doppler, and TDI echocardiography did not differ from controls who were matched for age, sex, body mass index, blood pressure, and major coexisting conditions.

Conclusions

- Two small studies described both ECG assessment and CMR in adults ≥ 4 weeks after COVID-19 *with persisting symptoms*. Both studies are suggestive that ECG findings are not useful in ruling out myocarditis (quality of evidence: low).
- Two studies described the yield of an ECG assessment by matters of *routine testing* in adults ≥ 4 weeks after COVID-19. Abnormalities seen on ECG seem non-specific and unable to adequately assess for relevant cardiac pathologies.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Het is onbekend of het zinvol is om een ecg te maken bij patiënten met aanhoudende klachten van pijn op de borst en/of dyspneu na COVID-19 voor het uitsluiten van relevante cardiale pathologieën. We vonden alleen 1 kleine studie die de accuratesse van een ecg voor het aantonen van myocarditis beschreef bij patiënten ≥ 3 maanden na ontslag uit het ziekenhuis en hersteld van COVID-19.

Kwaliteit van bewijs

Laag, vanwege afwaardering voor risk of bias en onnauwkeurigheid; kleine onderzoeken waarbij niemand myocarditis had. Er is niet afgewaardeerd voor indirect bewijs, omdat het bij 2 van de 3 onderzoeken patiënten met aanhoudende klachten betrof.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het maken van een ecg kent weinig nadelen; het is non-invasief en heeft geen risico op complicaties (behalve eventuele beschadiging van de huid bij het verwijderen van ecg-plakkers). Daarbij wegen voor de meeste mensen de nadelen, zoals bijvoorbeeld de tijdsinvestering en eventuele kosten (indien het eigen risico nog niet is opgebruikt) op tegen de eventuele voordelen van het uitsluiten van mogelijk ernstige pathologie. Bij toenemende onzekerheid over de waarde van het ecg neemt de bereidheid van patiënten mogelijk enigszins af.

Kosten

De kosten voor het maken van een ecg bij de huisarts liggen rond de € 50. Indien het ecg gemaakt wordt bij een diagnostisch centrum (zoals Saltro), liggen de kosten hoger: rond de € 80-90.

Aanvaardbaarheid

Voor de meerderheid van de mensen is een ecg een aanvaardbare optie.

Haalbaarheid

Op dit moment is het gebruik van een ecg test als diagnosticum in de huisartsenpraktijk al zeer gangbaar. Het wisselt per praktijk (en eventueel per indicatie) of een ecg kan worden afgenoem in de praktijk zelf of dat hiervoor wordt doorverwezen naar een diagnostisch centrum of de polikliniek in het ziekenhuis.

Waarom deze aanbeveling?

Er is geen wetenschappelijk bewijs dat een ecg zinvol is bij patiënten met aanhoudende klachten van pijn op de borst of dyspneu na COVID-19 om relevante COVID-19 gerelateerde cardiale pathologie aan te tonen dan wel uit te sluiten. Er zijn aanwijzingen dat afwijkingen die op het ecg worden gezien

niet specifiek genoeg en ongeschikt zijn hiervoor. Om deze reden adviseren we terughoudendheid ten aanzien van het routinematig verrichten van een ecg bij patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19.

Aanbeveling

Wees terughoudend met ecg-onderzoek om myocarditis en/of pericarditis aan te tonen dan wel uit te sluiten bij patiënten met aanhoudende pijn op de borst na COVID-19. Een normaal ecg sluit deze diagnoses niet uit.

Referenties

- Breitbart P, Koch A, Schmidt M, Magedanz A, Lindhoff-Last E, Voigtlander T, et al. Clinical and cardiac magnetic resonance findings in post-COVID patients referred for suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol* 2021;1-9. DOI: 10.1007/s00392-021-01929-5. Epub ahead of print. PMID: 34448040. PMCID: PMC8390029.
- Kravchenko D, Isaak A, Zimmer S, Mesropyan N, Reinert M, Faron A, et al. Cardiac MRI in patients with prolonged cardiorespiratory symptoms after mild to moderate COVID-19 infection. *Radiology* 2021;211162. DOI:10.1148/radiol.2021211162. Epub ahead of print. PMID: 34374593. PMCID: PMC8369880.
- Sechi LA, Colussi G, Bulfone L, Brosolo G, Da Porto A, Peghin M, et al. Short-term cardiac outcome in survivors of COVID-19: a systematic study after hospital discharge. *Clin Res Cardiol* 2021;1-10. DOI:10.1007/s00392-020-01800-z. Epub ahead of print. PMID: 33481096. PMCID: PMC7820534.
- Wang H, Li R, Zhou Z, Jiang H, Yan Z, Tao X, et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2021;23:14. DOI:10.1186/s12968-021-00710-x. PMID: 33627143. PMCID: PMC7904320.

Bijlagen bij module 3

Implementatieplan

Module Aanbeveling(en)	Tijdschap voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdschap)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Wees terughoudend met ecg-onderzoek om myocarditis en/of pericarditis aan te tonen dan wel uit te sluiten bij patiënten met aanhoudende pijn op de borst na COVID-19. Een normaal ecg sluit deze diagnosen niet uit.	< 1 jaar	Geen. Er zijn hoogstwaarschijnlijk geen aanvullende consulten nodig.	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en waar nodig deze aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: 3 Is een ecg aan te bevelen voor het uitsluiten van relevante cardiale pathologieën (myocarditis, pericarditis) bij COVID-19-patiënten met ≥ 4 weken aanhoudende klachten van pijn op de borst of dyspneu bij inspanning in de huisartsenpraktijk?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 07-04-2021
Periode: 2019-zie datum	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Carla Sloof (NHG)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ In dit geval het zoekblok voor covid-19	
Toelichting en opmerkingen:	
<p>Voor deze vraag is gezocht met de elementen post-acute covid (P) en ECG/cardiale manifestaties (I)</p> <p>EXTRA TOELICHTING?</p>	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 07-04-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en primaire onderzoeken. De literatuurzoekactie leverde 217 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	10	13	18
Primair onderzoek	140	152	199
Totaal	150	165	217

Zoekstrategie

Embase

Embase Session Results (7 Apr 2021)

No.	Query	Results
#9	#6 NOT #7	140
#8	#6 AND #7	10
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR	720714

No.	Query	Results
	((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	
#6	#4 AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial'/it OR 'note':it)	150
#5	#4 AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp)	181
#4	#1 AND #2 AND #3	198
#3	'electrocardiogram'/exp OR 'myocarditis'/exp OR 'pericarditis'/exp OR electrocardiogra*:ab,ti,kw OR ecg:ab,ti,kw OR ecgs:ab,ti,kw OR 'cardiac screening':ab,ti,kw OR 'cardiac monitoring':ab,ti,kw OR myocardit*:ab,ti,kw OR pericardit*:ab,ti,kw OR myopericardit*:ab,ti,kw OR 'cardiac function*':ab,ti,kw OR screening:ti,kw OR monitor*:ti,kw OR ((cardi*:ti OR myocard*:ti OR pericard*:ti OR heart:ti) AND adj4:ti AND (pathol*:ti OR disease*:ti OR injur*:ti OR damag*:ti OR problem*:ti OR manifestation*:ti OR sequelae:ti OR assess*:ti OR screen*:ti OR monitor*:ti))	880573
#2	'long term care'/exp/mj OR 'survivor'/mj OR 'long covid':ab,ti,kw OR longcovid:ab,ti,kw OR postcovid:ab,ti,kw OR 'post covid':ab,ti,kw OR 'long term effect*':ab,ti,kw OR 'longterm effect*':ab,ti,kw OR 'late effect*':ab,ti,kw OR 'long term complication*':ab,ti,kw OR 'longterm complication*':ab,ti,kw OR 'longterm disease':ab,ti,kw OR 'long term disease':ab,ti,kw OR 'late complication*':ab,ti,kw OR 'long haul*':ab,ti,kw OR longhaul*:ab,ti,kw OR postacute:ab,ti,kw OR 'post acute':ab,ti,kw OR subacute:ab,ti,kw OR 'sub acute':ab,ti,kw OR postviral*:ab,ti,kw OR 'post viral*':ab,ti,kw OR 'post discharg*':ab,ti,kw OR convalescen*:ab,ti,kw OR sequelae:ti,kw OR surviv*:ti,kw OR post:ti,kw OR (((('long term' OR longterm OR late OR persist* OR ongoing OR enduring OR longlast* OR chronic OR lengthy OR residual OR relaps* OR remission* OR linger* OR permanent* OR 'multi system' OR multisystem) NEAR/4 (symptom* OR sign OR signs OR manifestation* OR consequences OR sequelae OR burden)):ab,ti)	953932
#1	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	128804

Ovid/Medline

Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily
<1946 to April 06, 2021>

#	search	results
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemy.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid*' or "sars cov 2" or 'sars2' or sarscov2 or sarscov-2 or "ncov 2019"	136267

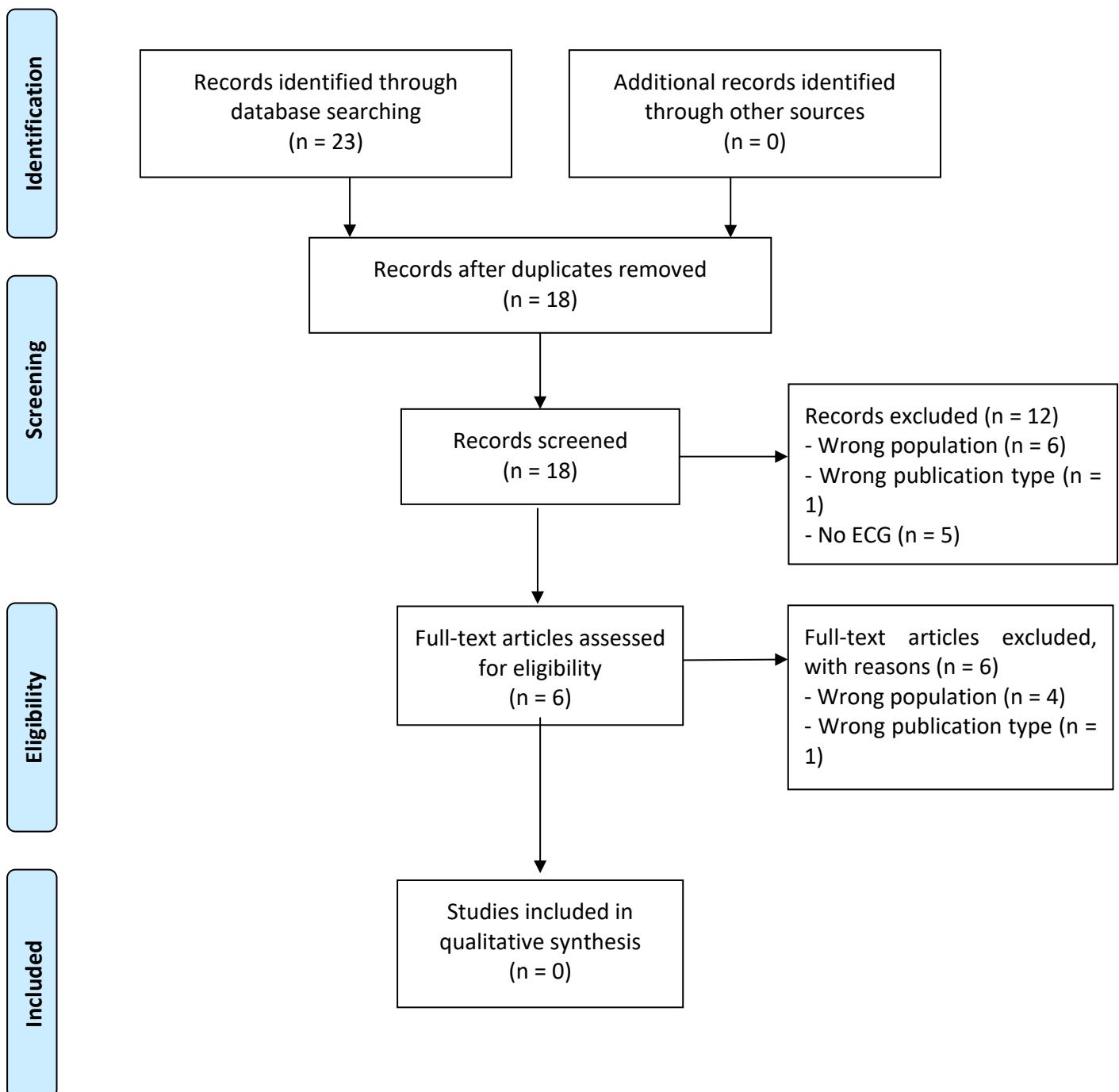
	or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	
2	exp Long Term Adverse Effects/ or exp Long-Term Care/ or (long-covid or longcovid or postcovid or post-covid or long-term-effect* or longterm-effect* or late-effect* or long-term-complication* or longterm-complication* or longterm-disease or long-term-disease or late-complication* or long-haul* or longhaul* or postacute or post-acute or subacute or sub-acute or postviral* or post-viral* or post-discharg* or convalescen*).ti,ab,kf. or (sequelae or surviv* or post).ti,kf. or ((long-term or longterm or late or persist* or ongoing or enduring or longlast* or chronic or lengthy or residual or relaps* or remission* or linger* or permanent* or multi-system or multisystem) adj4 (symptom* or sign or signs or manifestation* or consequences or sequelae or burden)).ti,ab.	634420
3	exp Electrocardiography/ or exp Myocarditis/ or (electrocardiogra* or ECG or ECGs or cardiac-screening or cardiac-monitoring or myocardit* or pericardit* or myopericardit* or cardiac-function*).ti,ab,kf. or (screening or monitor*).ti,kf. or ((cardi* or myocardi* or pericard* or heart) adj4 (pathol* or disease* or injur* or damag* or problem* or manifestation* or sequelae or assess* or screen* or monitor*).ti.	783231
4	1 and 2 and 3	190
5	(4 and (dutch or english).la.) not (exp Child/ not exp Adult/)	172
6	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*).adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	491292
7	limit 5 to dt="20191201-20220101"	165
8	7 and 6	13
9	7 not 6	152

UPDATE 30-08-2021 (eindsearch)

	EMBASE AND [7-4-2021]/sd	OVID/MEDLINE limit to up="20210406-20210830"	Ontdubbeld
SRs	5	9	11
Primair onderzoek	149	162	225
Totaal	154	171	236

PRISMA flowchart

a. Systematic reviews



b. RCTs and observational studies

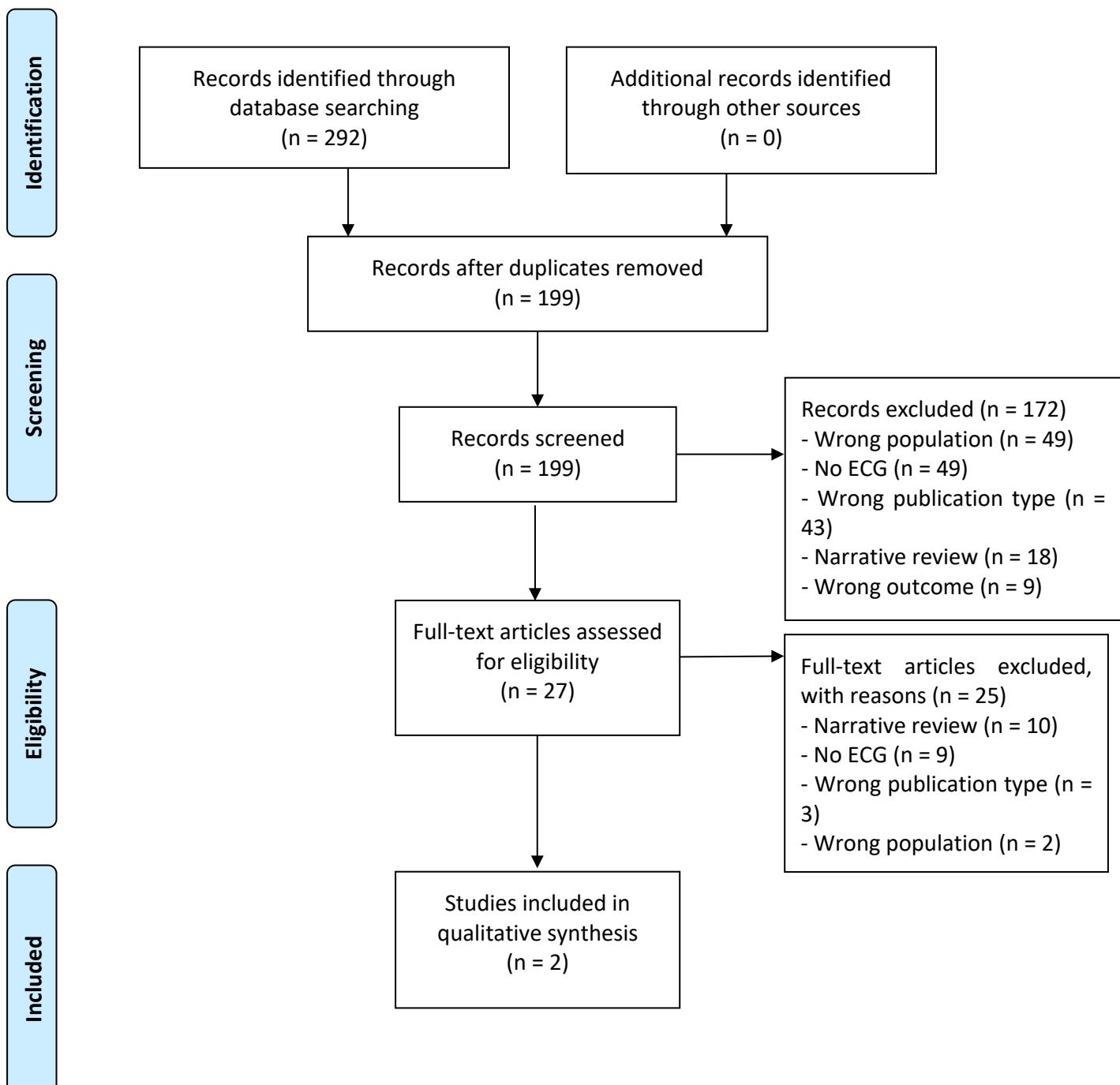


Table of excluded studies

Systematic reviews

Author and year	Reason for exclusion
Capone, 2020	Wrong population: no long COVID
Mahenthiran, 2020	Wrong population: no long COVID
Silva, 2021	Narrative review
Varghese, 2020	Wrong population: no long COVID
Willi, 2021	Narrative review
Yamamoto, 2020	Wrong population: no long COVID

Primary research

Author and year	Reason for exclusion
Agdamag, 2020	Narrative review
Comert, 2020	Narrative review
de Graaf, 2021	No ECG, only 24-hours ECG
Dennis, 2021	No ECG
Fayol, 2021	No ECG
Hasan, 2021	Narrative review
Kaur, 2021	Wrong publication type: letter
Knight, 2020	Wrong population: acute COVID
Kotecha, 2021	No ECG
Liu, 2021	Narrative review
Lokugamage, 2020	Wrong publication type: letter
Malek, 2021	Wrong population
Mendelson, 2020	No ECG
Pan, 2021	No ECG
Phelan, 2020	Narrative review
Puntmann, 2020	No ECG
Raghu, 2020	No ECG
Rovere-Querini, 2020	Background article
Rudski, 2020	Narrative review
Sanghvi, 2021	Narrative review
Shah, 2021	Narrative review
Tudoran, 2021	No ECG
Turshudzhyan, 2020	Narrative review
Umbrajkar, 2021	Narrative review
Zhou, 2021	Wrong population

Characteristics of included studies*

Study reference	Patient characteristics	Diagnostic tools	Results	Comments
<p>Wang et al., 2021</p> <p>Study design: Cross-sectional study</p> <p>Setting: Outpatient setting, China</p> <p>Duration of follow-up: NR. Tests carried out at outpatient visit 12 weeks after hospital discharge</p>	<p>Patient group: consecutive recovered COVID-19 patients at one outpatient department, 12 weeks after hospital discharge between May 8 and July, 2020</p> <p>Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> - PCR confirmed SARS-CoV-2 infection - recovered from COVID-19 and discharged from the hospital </p> <p>Exclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> - pacemaker placement - uncontrolled hypertension - coronary artery disease (evidence of coronary artery stenosis > 50%) or previous myocardial infarction - moderate to severe valvular dysfunction - previous atrial fibrillation - previous heart failure - previous myocarditis - known cardiomyopathy - severe renal insufficiency (creatinine clearance rate < 30 mL/min/1.73m²) - unable to cooperate with breath-holding and cannot undergo CMR examination - pregnancy - not suitable due to other factors </p> <p>Control group: age- and sex-matched healthy historical controls from a health screening database</p> <p>All patients</p> <p>Post-COVID-19 patients N: 44 Mean age: 48</p> <p>Healthy controls N: 31 Mean age: 47</p>	<p>Assessment tool under investigation: ECG</p> <p>Gold standard: CMR</p>	<p>Myocardial injury</p> <p>Sensitivity: 1/13 (8%) Specificity: 31/31 (100%) PPV: 1/1 (100%) NPV: 31/43 (72%) Prevalence: 13/44 (30%)</p>	<p>Funding: Grants from National Natural Science Foundation of China (U1908211), the National Key Research and Development Program of China (2016YFC1300300), and Capital Medical Development Research Foundation of China (PXM2020_026272_000013) And grants from Beijing Municipal Health Commission, Technology Achievements and Appropriate Technology Promotion Project (2020-TG-002) and You'an Medical Development Project of COVID-19 Emergency Prevention and Control Public (BJYAYY-2020YC-03)</p> <p>Limitations: Small sample size, inclusion of patients irrespective of cardiac symptoms</p>

* This table will be updated in the upcoming revision of this guideline, at which point the two studies found in the literature search update will be included.

Module 4 D-dimeer

Achtergrond

Huisartsen worden regelmatig geconfronteerd met patiënten met benauwdheidsklachten. Inmiddels is bekend dat bij een aanzienlijk deel van de patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt benauwdheidsklachten in meer of mindere mate kunnen persisteren. Dit kan, zeker bij verergering, aanleiding geven tot diagnostische onzekerheid. Een gevreesde diagnose is bijvoorbeeld een longembolie. In de huisartsenpraktijk wordt D-dimeer vaak gebruikt om een longembolie uit te sluiten indien er een lage verdenking hierop bestaat (lage Wells-score). Gezien de interactie van het SARS-CoV-2-virus en het coagulatiesysteem is het de vraag of de betrouwbaarheid van D-dimeer om een longembolie uit te sluiten ook van toepassing is op patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt. In deze module beschrijven we wat bekend is over de waarde van een D-dimeerbepaling voor het uitsluiten van een longembolie bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en aanhoudende dyspneuklachten ≥ 4 weken na COVID-19. Patiënten met een hoge Wells-score vallen buiten de scope van deze module omdat een D-dimeerbepaling daar überhaupt niet bij geïndiceerd is gezien de hoge voorafkans op een longembolie.

Uitgangsvraag

Is een D-dimeertest aan te bevelen voor het uitsluiten van een longembolie bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en ≥ 4 weken aanhoudende dyspneuklachten in de huisartsenpraktijk, uitgaand van een lage Wells-score?

Clinical question

Is a D-dimer blood test recommended to rule out pulmonary embolism in post-COVID-19 patients with persisting dyspnoea ≥ 4 weeks in primary care?

Search and select

Table 1. PICO

Population	Adults with persisting dyspnoea ≥ 4 weeks from onset of COVID-19 (low Wells score)
Index test	D-dimer (laboratory and point-of-care-testing)
Reference	Spiral-CT / CT-angiography
Outcomes	Test accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value), pulmonary embolism
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, RCTs, observational research Follow-up: cross-sectional design

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2020 until 23-4-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO. The appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowchart showing the number of hits, and the reasons of exclusion. Based on the title and abstract screening, we found no study that met the criteria for inclusion in this summary of literature.

The search was updated on August 31st 2021.

Relevant outcome measures

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above.

Results

No systematic reviews or primary research was found that met the criteria for inclusion.

As none of the studies fulfilled all pre-specified criteria, we decided to describe studies that tested for D-dimer in adult patients ≥4 weeks after COVID-19, by matters of routine testing, so disregarding specific presenting symptoms and if pulmonary embolism testing was performed or not.

The search update yielded one additional study that performed D-dimer testing in adult patients ≥4 weeks after COVID-19 (Skala 2021 et al.).

D-dimer with pulmonary embolism testing

Townsend (2021) investigated 150 (69 hospitalised [46%], of which 16 in ICU) consecutively enrolled post-COVID-19 patients at a minimum of 6 weeks after hospital discharge or symptom resolution (n=150, Ireland, median follow-up 81 days, mean age 47 years, 57% women, 63% still experienced breathlessness). In 38 patients (25%) D-dimer levels were elevated (higher than 500mg/ml, median level 327 ng/ml) at follow-up; 11 of these patients were in the non-hospitalised group. 8 patients (all with elevated D-dimer) underwent CT pulmonary angiogram (CTPA) based on clinical findings, but none revealed pulmonary embolisms (PE). One patient (in elevated D-dimer group) later presented with bilateral PE. Additionally, there was no relationship between ongoing breathlessness and elevated D-dimer level in multivariate analysis (beta coefficient -0.33 [95% CI -1.45 –0.79]). Patients with elevated D-dimer did have a 3.12 (95% CI 0.87-11.13) tendency to have an abnormal chest X-ray result. CRP had normalized in >90% of the patients at follow-up.

Daher (2020) investigated 33 hospitalised non-ICU post-COVID-19 patients on routine basis at 6 weeks after hospital discharge (Germany, tertiary hospital, mean age 64 years, 33% women). At that time 11 (33%) were still experiencing dyspnea. The median D-dimer level was 474 ng/ml (IQR 323-675) at follow-up. C-reactive protein values had normalized in virtually all patients at follow-up (average 2 mg/L, IQR 1.1-7.9). Patients with elevated D-dimer levels underwent V / Q scan, excluding pulmonary embolism in all patients.

Skala (2021, short report) described an ongoing cohort study, with preliminary results of 102 post-COVID-19 patients (Czechia, mean age 47 years, 54% female, 15% hospitalized). All underwent, among other investigations D-dimer testing. In case of elevated D-dimer CT angiography was performed. In total 10% of the patients had elevated D-dimer at three months post-COVID-19. No pulmonary embolisms were found.

D-dimer without pulmonary embolism testing

Venturelli (2020) routinely investigated 767 post-COVID patients (678 hospitalized [88%], of which 66 in ICU), 2-3 months after hospital/ED discharge (n=767, Italy (Bergamo), median follow-up 81 days, mean age 63 years, 33% women, 49% no symptoms). No pulmonary embolism testing was performed. The mean D-dimer value at follow-up was 700 ng/ml; 290 (37.8%) patients had D-dimer

values higher than 500 mg/ml. C-reactive protein values had normalized in virtually all patients at follow-up.

Mandal (2020, brief communication) investigated 384 hospitalised (of which 54 in ICU [15%]) post-COVID-19 patients at a median of 54 days following hospital discharge (post COVID-19 follow-up service, England, mean age 60 years, 38% women). At this time 53% reported ongoing breathlessness; there was a trend in decreasing breathlessness with increasing follow-up time. The average D-dimer level at follow-up (performed in 45%) was 384 ng/ml (IQR 242-665 ng/ml), with elevated values in 30.1% in those tested. C-reactive protein values had normalized in >90% of tested patients (n=332) at follow-up. No pulmonary embolism testing was performed.

Sibila (2021, letter to editor, possibly non-peer reviewed) investigated 172 hospitalized (of which 74 in ICU [43%]) COVID-19 patients 3 months after hospital discharge (Spain, mean age 56 years, 43% women). At that time 39.5% of the patients still experienced dyspnea. The average D-dimer value at 3 months was 582.6 ng/ml. In patients with lung function sequelae (carbon monoxide lung diffusion capacity <80% of reference) values were higher (697.6 ng/ml). C-reactive protein values had normalized in virtually all patients at 3 months. No pulmonary embolism testing was performed.

Conclusions

- We found no studies that described the yield of D-dimer testing for pulmonary embolism \geq 4 weeks after COVID-19 (regardless the presence of any dyspnoea).
- We found six studies that assessed D-dimer levels \geq 4 weeks after for COVID-19 (mixed populations discharged or recovered at home). All studies did describe elevated D-dimer levels in post-COVID-19 patients, in roughly a quarter to a third of the patients (10% in one study). In three studies pulmonary embolism testing was performed on indication, all excluding pulmonary embolism.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Het is onbekend of het zinvol is om een D-dimeerbepaling te verrichten bij patiënten met aanhoudende dyspneuklachten na COVID-19 voor het uitsluiten van een longembolie.

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen onderzoeken over de accuratesse van een D-dimeerbepaling bij patiënten na doorgemaakte COVID-19 voor het uitsluiten van een longembolie.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor de meeste mensen wegen de nadelen van een bloedbepaling (tijdsinvestering, minimaal invasief, klein risico op complicaties, eventuele kosten) op tegen de eventuele voordelen van het uitsluiten van mogelijk ernstige pathologie. Bij toenemende onzekerheid over de waarde van de uitslag van de bloedbepaling neemt de bereidheid van patiënten naar verwachting enigszins af.

Kosten

De kosten van een normale D-dimeerbepaling liggen bij klinische laboratoria rond de € 10-12. Voor 'point-of-care'-metingen is dit vergelijkbaar. Er zijn echter ook kosten verbonden aan het traject na

de D-dimeerbepaling indien deze positief uitvalt. Bij deze patiënten vindt namelijk vervolgonderzoek plaats in de tweede lijn. De werkgroep schat op basis van de beschikbare literatuur in dat de grootte van deze groep niet groter is dan de ‘normale’ populatie die een D-dimeerbepaling ondergaat. De werkgroep verwacht dat die groep maximaal 25-35% van de patiënten betreft bij wie het D-dimeer wordt gemeten. De precieze kosten van een eventueel natraject zijn voor elke individuele patiënt verschillend, maar bedragen minimaal enkele honderden euro’s.

Aanvaardbaarheid

De meerderheid van de mensen zal een bloedbepaling aanvaardbaar vinden.

Haalbaarheid

Op dit moment is een D-dimeerbepaling in de huisartsenpraktijk al zeer gangbaar, onder meer omdat de test aanbevolen wordt in de NHG-Standaard Diep veneuze trombose en longembolie.

Waarom deze aanbeveling/rationale?

Er is geen wetenschappelijk bewijs dat een D-dimeer bepaling zinvol is bij patiënten met aanhoudende dyspneuklachten na COVID-19 voor het uitsluiten van een longembolie. Veel patiënten met aanhoudende klachten zullen uiteindelijk naar de longarts worden verwezen. Bij patiënten met progressieve dyspneu speelt er wel een (sub)acute component en kan een D-dimeer overwogen worden.

Er zijn geen aanwijzingen dat de huidige afkapwaarde van D-dimeer (500 ng/ml) onveilig zou zijn (inschatting werkgroep). COVID-19 zorgt eerder voor een verhoging dan een verlaging van het D-dimeer. Dit vergroot bij het hanteren van dezelfde afkapwaarde het risico op (te) veel CT-angiografieën en/of V/Q-scans. Gezien de aantallen lijkt dit risico mee te vallen en levert minder gezondheidsrisico's op voor de patiënt, zoals onterechte blootstelling aan röntgenstraling versus het missen van een eventuele klinisch relevante longembolie (inschatting werkgroep).

Aanbevelingen

- Vraag alleen een D-dimeerbepaling aan bij patiënten met vermoeden van een longembolie, na een risico-inschatting en volgens de NHG-Standaard ‘Diepveneuze trombose en longembolie’
- Indien er (conform de NHG-Standaard) een D-dimeerbepaling is verricht:
 - Bij een lage Wells-score en een negatieve D-dimeerbepaling kan veilig afgewacht worden.
 - Bij een lage Wells-score en een verhoogde D-dimeerbepaling (> 500 ng/ml): overleg met de longarts.

Referenties

- Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. Respir Med 2020;174:106197. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106197. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33120193. PMCID: PMC7573668.
- Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denneny EK, Hare SS et al.; ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following

hospitalisation for COVID-19. Thorax 2020; thoraxjnl-2020-215818. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818. Epub ahead of print. PMID: 33172844. PMCID: PMC7661378.

Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Martin-Loeches I, Bannan C, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. J Thromb Haemost 2021;19(4):1064-70. DOI: 10.1111/jth.15267. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33587810. PMCID: PMC8013297.

Sibila O, Albacar N, Perea L, et al. Lung function sequelae in COVID-19 patients 3 months after hospital discharge. Arch Bronconeumol 2021;57 Suppl 2:59-61.
DOI:10.1016/j.arbres.2021.01.036.

Skala M, Svoboda M, Kopecky M, Kocova E, Hyrsli M, Homolac M, et al. Heterogeneity of post-COVID impairment: interim analysis of a prospective study from Czechia. Virol J 2021;18:73. DOI: 10.1186/s12985-021-01546-8. PMID: 33845839. PMCID: PMC8040356.
Venturelli S, Benatti SV, Casati M, Binda F, Zuglian G, Imeri G, et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. Epidemiol Infect 2021;149:e32.
DOI: 10.1017/S0950268821000145. PMID: 33461632. PMCID: PMC7873454.

Bijlagen bij module 4

Implementatieplan

Module Aanbeveling(en)	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Vraag alleen een D-dimeerbepaling aan bij patiënten met een vermoeden van een longembolie, na een risico-inschatting en volgens de NHG-Standaard 'Diepveneuze trombose en longembolie'.	< 1 jaar	Geen. Er zijn hoogstwaarschijnlijk geen aanvullende consulten nodig.	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en waar nodig deze aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	
<ul style="list-style-type: none"> • Indien er (conform de NHG-Standaard) een D-dimeerbepaling is verricht: <ul style="list-style-type: none"> o Bij een lage Wells-score en een negatieve D-dimeerbepaling kan veilig afgewacht worden. o Bij een lage Wells-score en een verhoogde D-dimeerbepaling (> 500 ng/ml): overleg met de longarts. 	< 1 jaar	Geen. Er zijn hoogstwaarschijnlijk geen aanvullende consulten nodig.	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en waar nodig deze aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: 4 Is een D-dimeertest aan te bevelen voor het uitsluiten van een longembolie bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en ≥ 4 weken aanhoudende dyspneuklachten in de huisartsenpraktijk, uitgaand van een lage Wells-score?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 23-04-2021
Periode: 2019-zie datum	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Carla Sloof (NHG)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ In dit geval het zoekblok voor covid-19	
Toelichting en opmerkingen: Voor deze vraag is gezocht met de elementen post-acute covid (P) , dyspneu/longembolie (P/O) en d-dimeer (I)	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 23-04-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en primaire onderzoeken. De literatuurzoekactie leverde 77 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	1	0	1
Primair onderzoek	72	19	76
Totaal	73	19	77

Zoekstrategie

Embase

Embase Session Results (23 Apr 2021)

No.	Query	Results
#11	#9 AND #10	1
#10	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthe*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab	724713
#9	#8 AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial':it OR 'note':it)	73
#8	#4 AND #7	100
#7	#5 OR #6	323618

No.	Query	Results
#6	'lung embolism'/exp OR (((lung OR pulmonary) NEAR/2 (embol* OR microembol* OR thromboembol*)):ab,ti,kw)	119764
#5	'dyspnea'/exp OR dyspnea:ab,ti,kw OR dyspnoea:ab,ti,kw OR (((breathing OR respiration) NEAR/2 difficul*):ab,ti,kw) OR breathless*:ab,ti,kw OR 'shortness of breath':ab,ti,kw	216801
#4	#1 AND #2 AND #3	224
#3	'd dimer'/exp OR 'd dimer':ab,ti,kw	29416
#2	'long term care'/exp/mj OR 'survivor'/mj OR 'long covid':ab,ti,kw OR longcovid:ab,ti,kw OR postcovid:ab,ti,kw OR 'post covid':ab,ti,kw OR 'long term effect*':ab,ti,kw OR 'longterm effect*':ab,ti,kw OR 'late effect*':ab,ti,kw OR 'long term complication*':ab,ti,kw OR 'longterm complication*':ab,ti,kw OR 'longterm disease':ab,ti,kw OR 'long term disease':ab,ti,kw OR 'late complication*':ab,ti,kw OR 'long haul*':ab,ti,kw OR longhaul*:ab,ti,kw OR postacute:ab,ti,kw OR 'post acute':ab,ti,kw OR subacute:ab,ti,kw OR 'sub acute':ab,ti,kw OR postviral*:ab,ti,kw OR 'post viral*':ab,ti,kw OR 'post discharg*':ab,ti,kw OR convalescen*:ab,ti,kw OR sequelae:ti,kw OR surviv*:ti,kw OR post:ti,kw OR (((long term) OR longterm OR late OR persist* OR ongoing OR enduring OR longlast* OR chronic OR lengthy OR residual OR relaps* OR remission* OR linger* OR permanent* OR 'multi system' OR multisystem) NEAR/4 (symptom* OR sign OR signs OR manifestation* OR consequences OR sequelae OR burden)):ab,ti)	957202
#1	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	135308

Ovid/Medline

Database(s): Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed

Citations and Daily 1946 to April 22, 2021

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid*' or "sars cov 2" or 'sars2' or sarscov2 or sarscov-2 or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	140919
2	exp Long Term Adverse Effects/ or exp Long-Term Care/ or (long-covid or longcovid or postcovid or post-covid or long-term-effect* or longterm-effect* or late-effect* or long-term-complication* or longterm-complication* or longterm-disease or long-term-disease or late-complication* or long-haul* or longhaul* or postacute or post-acute or subacute or sub-acute or postviral* or post-viral* or post-discharg* or convalescen*).ti,ab,kf. or (sequelae or surviv* or post).ti,kf. or (((long-term or longterm or late or persist* or ongoing or enduring or longlast* or chronic or lengthy or residual or relaps* or remission* or linger* or permanent* or multi-system or multisystem) adj4 (symptom* or sign or signs or manifestation* or consequences or sequelae or burden)).ti,ab,	636480
3	exp Fibrin Fibrinogen Degradation Products/ or d-dimer.ab,ti,kf.	15780

4	exp 'Dyspnea' / or exp 'Pulmonary Embolism' / or dyspnea.ab,ti,kf. or dyspnoea.ab,ti,kf. or ((breathing or respiration) adj2 difficul*).ab,ti,kf. or breathless*.ab,ti,kf. or 'shortness of breath'.ab,ti,kf. or ((lung or pulmonary) adj2 (embol* or microembol* or thromboembol*)).ab,ti,kf.	112195
5	1 and 2 and 3 and 4	23
6	(5 and (dutch or english).la.) not (exp Child/ not exp Adult/)	19
7	limit 6 to dt="20191201-20220101"	19
8	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	493928
9	7 and 8	0

UPDATE 31-08-2021 (eindsearch)

	EMBASE AND [23-4-2021]/sd	OVID/MEDLINE limit to up="20210423-20210831"	Ontdubbeld
SRs	2	0	2
Primair onderzoek	66	15	70
Totaal	68	15	72

PRISMA flowchart

Systematic reviews and primary research

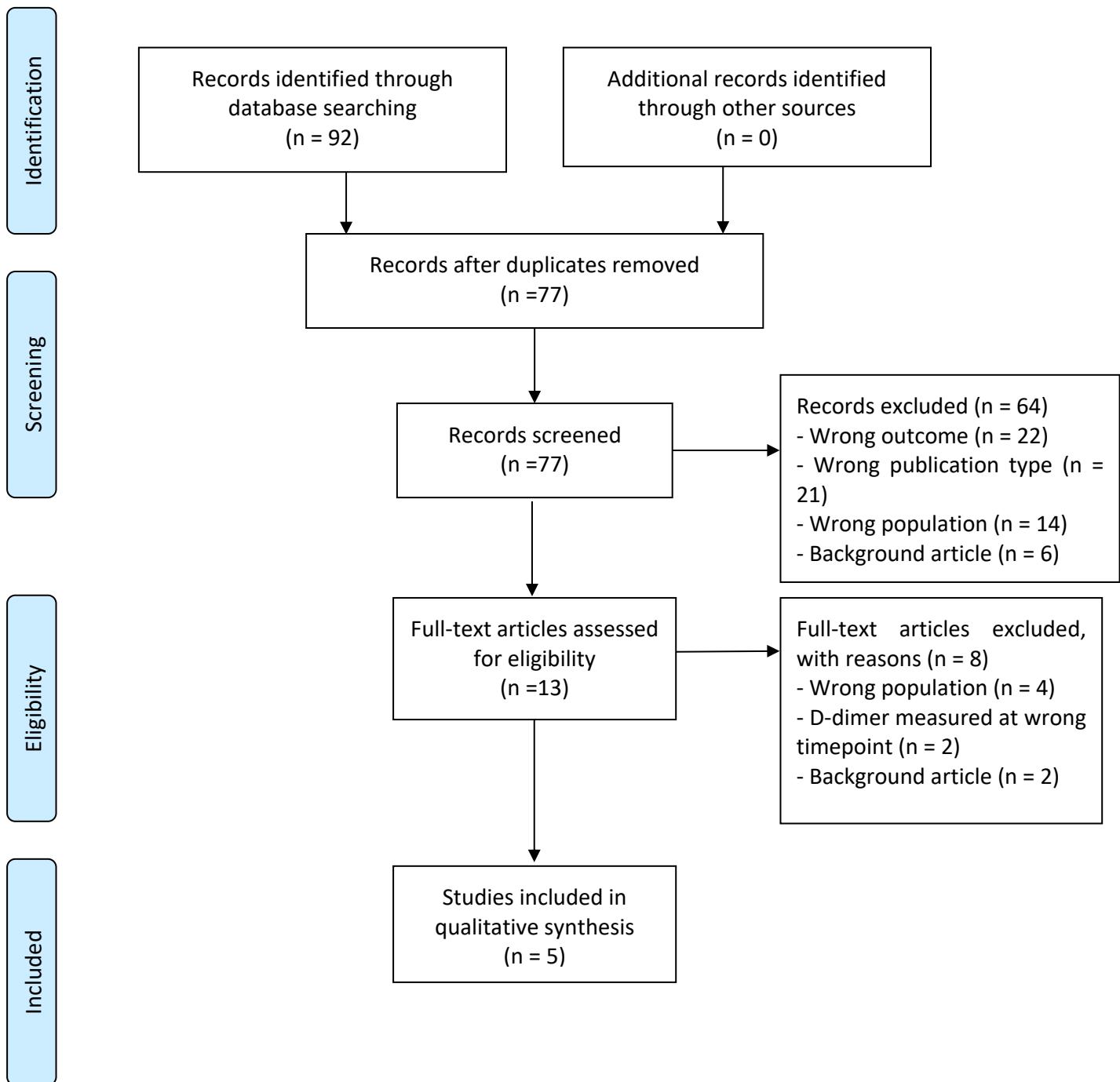


Table of excluded studies

Systematic reviews

Author and year	Reason for exclusion
Gupta 2020	Background article

Primary research

Author and year	Reason for exclusion
Akter 2020	Wrong population
Hsu 2020	Wrong population
Mannan 2021	Wrong population
Tomar 2021	Wrong population
Liu 2021	D-dimer measured at wrong timepoint
Nauka 2021	D-dimer measured at wrong timepoint
Greenhalgh 2020	Background article

Characteristics of included studies

Considering there were no studies that met the pre-specified criteria for inclusion, no studies are described here.

Module 5 Cognitieve screening

Achtergrond

Er zijn aanwijzingen dat COVID-19 kan leiden tot aanhoudende cognitieve klachten, zoals geheugenproblemen en concentratiegebrek. Voor het in kaart brengen van cognitieve klachten is een grote range aan meetinstrumenten beschikbaar. De meeste zijn echter zeer uitgebreid of vergen een getrainde zorgverlener die het afneemt, waardoor ze ongeschikt zijn voor de huisartsenpraktijk. Het is dus (nog) onduidelijk hoe de huisarts het beste de ernst van de cognitieve klachten objectief in kaart kan brengen en/of kan vervolgen. In deze module beschrijven we wat bekend is over de resultaten van (herhaalde) cognitie screening bij patiënten met aanhoudende cognitieve klachten ≥ 4 weken na COVID-19.

Uitgangsvraag

Is een (herhaalde) cognitie screening (I) aan te bevelen bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en aanhoudende cognitieve klachten ≥ 4 weken (bijvoorbeeld concentratie- en/of geheugenstoornissen, 'brain fog') (P) in de huisartsenpraktijk?

Clinical question

Is a (repeated) cognition screening (I) recommended in patients with ongoing symptoms of cognitive difficulties (brain fog, i.e. difficulties with concentration, memory, language and/or executive function) ≥4 weeks after COVID-19 (P) in primary care?

Search and select

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2020 until 28-4-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). Studies answering the clinical question were selected. The Appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowchart showing the number of hits, and the reasons of exclusion. The search was updated on August 31st 2021.

Results

No systematic reviews or primary research was found that met the criteria for inclusion. The search for primary research yielded four studies that are described below.

The search update yielded one additional study (Liu et al.).

Morin (2021) systematically performed a telephone assessment in survivors of COVID-19 four months after hospital discharge (n=478, France, mean age 61, 58% male, 30% ICU patients). Respiratory, functional and cognitive symptoms were assessed; cognitive symptoms were assessed with the Q3PC cognitive screening questionnaire (e.g. three questions on memory difficulties, mental slowness, concentration problems). Among the 1151 adult patients hospitalized, 834 were eligible for telephone assessment and 478 (57%) consented. Cognitive problems were frequent: 21% (86/416) of the patients reported at least 1 cognitive symptom. All patients who still had symptoms were invited for further evaluation in the ambulatory setting (n=177, 55% ICU patients). Global cognitive assessment was performed with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA, 11 items, takes approximately 10 minutes). Attention was assessed through the d2-R test (instrument for measuring visual attention, information processing speed and the ability to concentrate). Memory

complaints were assessed through the McNair self-questionnaire. Cognitive impairment was confirmed in 38% (61/159).

Raman (2021) investigated cognitive functioning as part of a multidisciplinary evaluation at the outpatient clinic in survivors of moderate to severe COVID-19 2-3 months after hospital discharge (n=58, UK, mean age 55, 59% male) and in 30 matched controls. Cognitive function was assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Patients demonstrated impaired cognitive performance, specifically in the executive and visuospatial domains. 28% (16/58) of the patients had a total MoCA score that was abnormal according to the established cut-off of <26, compared to 17% (5/30) of controls.

Woo (2020) assessed cognitive deficits in young, mild to moderate COVID-19 patients who visited an outpatient clinic for post-COVID-19 care (n=18, Germany, mean age 42, 42% male) and 10 age-matched healthy controls. Patients and controls were interviewed with the Modified Telephone Interview of Cognitive Status (TICS-M), in person or by phone. This screening instrument consists of 12 items (TICS-M, total score 50 points, takes approximately 15-20 minutes). Post-COVID-19 patients scored significantly lower results in the TICS-M (mean, 38.8; range, 31–46) compared to healthy controls (mean, 45.8; range, 43–50), especially regarding short-term memory, attention and concentration/language tasks.

De Graaf (2021) evaluated cognitive functioning as part of a multidisciplinary evaluation in COVID-19 patients at the outpatient clinic 6 weeks after hospital discharge (n=81, the Netherlands, mean age 61, 63% male). Patients filled out the Cognitive Failure Questionnaire (CFQ-25, 25 questions, takes approximately 5-10 minutes) and patients' partners/caregivers filled out an adapted version of the Informant Questionnaire on Cognitive Functioning in the Elderly (IQ-CODE-N). Cognitive impairments were reported by approximately one quarter of patients.

Liu (2021) evaluated the Telephone Interview of Cognitive Status-40 (TICS-40 almost identical to TICS-M) in elderly post-COVID-19 patients 6 months after COVID-19. They found no differences in TICS-40 score between COVID-19 patients with non-severe acute phase and controls after an average follow-up of 6 months (median both 24, IQR 18 to 28). COVID-19 patients who suffered a severe acute phase, had significantly lower TICS-40 scores (median 30, IQR 26 to 33, $p < 0.001$).

Conclusion

- Cognitive impairments were reported by approximately one quarter of post-COVID-19 patients when assessed with a single cognitive screening test (quality of evidence: very low).
- Cognitive screening tests that were used were the Montreal Cognitive Assessment (MoCA, objective measurement [impaired/unimpaired]), Telephone Interview of Cognitive Status (TICS, objective measurement) and the Cognitive Failure Questionnaire (CFQ-25, subjective measurement [low/high]).
- We found no research that repeated cognitive testing over time.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Er zijn aanwijzingen dat cognitieve klachten frequent voorkomen bij patiënten die COVID-19 doorgemaakt hebben. Ze kunnen worden opgespoord middels een goede anamnese gericht op cognitieve functies en de betekenis voor het dagelijks leven.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag. Het betreft een observationeel onderzoek met kleine patiëntenaantallen of het ontbreken van een controlegroep (case series). Bovendien betreft het voornamelijk patiënten die opgenomen zijn geweest.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Patiënten met aanhoudende cognitieve klachten na COVID-19 zullen over het algemeen openstaan voor een korte cognitieve anamnese/screening om de ernst en aard van de klachten in kaart te brengen.

Kosten

De kosten van het uitvoeren van een korte cognitieve anamnese/screening door een (medewerker van de) huisarts zijn beperkt in vergelijking met het uitvoeren van een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek (inschatting van de werkgroep).

Aanvaardbaarheid

Een korte cognitieve anamnese/screening is voor de meerderheid van de mensen acceptabel.

Haalbaarheid

Tijdgebrek in de eerstelijnssetting kan een probleem zijn. Eventuele kennistekorten bij het toepassen en interpreteren van een cognitief screeningsinstrument kunnen relatief gemakkelijk worden opgelost (inschatting van de werkgroep).

Waarom deze aanbeveling/rationale?

Er zijn aanwijzingen dat COVID-19 kan leiden tot cognitieve klachten, zoals geheugenproblemen en concentratiegebrek. Het is van belang dat de huisarts dit soort klachten serieus neemt. Het afnemen van een goede anamnese gericht op cognitieve functies en betekenis voor het dagelijks leven kan de huisarts helpen om de ernst van de klachten goed in te schatten. We zijn onzeker of een kort screeningsinstrument zoals MOCA hier iets aan toevoegt.

Aanbeveling

Vraag bij cognitieve klachten en/of overprikkelingsverschijnselen naar:

- ontstaanswijze, duur, progressie en beloop van de klachten
- concentratie- of geheugenstoornissen, vergeetachtigheid
- prikkelbaarheid, overgevoeligheid voor zintuiglijke prikkels
- problemen met plannen, organiseren

Wees terughoudend met (herhaalde) cognitivescreening door middel van een kort screeningsinstrument (zoals MOCA) bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en aanhoudende cognitieve klachten ≥ 4 weken (bijvoorbeeld Concentratie- en/of geheugenstoornissen) in de huisartsenpraktijk.

Referenties

- De Graaf MA, Antoni ML, Ter Kuile MM, Arbous MS, Duinisveld AJF, Feltkamp MCW, et al. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: A multidisciplinary approach. *EClinicalMedicine* 2021;32:100731. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100731. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33532720. PMCID: PMC7843037.
- Liu YH, Wang YR, Wang QH, Chen Y, Chen X, Li Y, et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. *Mol Neurodegener* 2021;16:48. DOI: 10.1186/s13024-021-00469-w. PMID: 34281568. PMCID: PMC8287105.
- Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021;325:1525-34. DOI: 10.1001/jama.2021.3331. PMID: 33729425. PMCID: PMC7970386.
- Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* 2021;31:100683. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100683. PMID: 33490928. PMCID: PMC7808914.
- Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun* 2020;2:fcaa205. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa205. PMID: 33376990. PMCID: PMC7717144.

Bijlagen bij module 5

Implementatieplan

Module Aanbeveling(en)	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Vraag bij cognitieve klachten en/of overprikkelingsverschijnselen naar: <ul style="list-style-type: none"> • Ontstaanswijze, duur, progressie en beloop van de klachten • Concentratie- of geheugenstoornissen, vergeetachtigheid • Prikkelbaarheid, overgevoeligheid voor zintuiglijke prikkels • Problemen met plannen, organiseren 	< 1 jaar	Geen. Er zijn hoogstwaarschijnlijk geen aanvullende consulten nodig.	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en waar nodig deze aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen.	
Wees terughoudend met (herhaalde) cognitie screening door middel van een kort screeningsinstrument (zoals MOCA) bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en aanhoudende cognitieve klachten ≥ 4 weken (bijvoorbeeld Concentratie- en/of geheugenstoornissen) in de huisartsenpraktijk.	< 1 jaar	Geen.	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en waar nodig deze aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen.	

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: 5 Is een (herhaalde) cognitivescreening aan te bevelen bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en aanhoudende cognitieve klachten ≥ 4 weken (bijvoorbeeld concentratie- en/of geheugenstoornissen, 'brain fog') (P) in de huisartsenpraktijk ?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 28-04-2021
Periode: 2019-datum	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Carla Sloof (NHG)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ In dit geval het zoekblok voor covid-19	
Toelichting en opmerkingen:	
Voor deze vraag is gezocht met de elementen post-acute covid (P) en cognitieve screening (I)	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 28-04-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en primaire onderzoeken. De literatuurzoekactie leverde 199 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR's	16	13	18
Primair onderzoek	153	103	181
Totaal	169	116	199

Zoekstrategie

Embase

Embase Session Results (28 Apr 2021)

No.	Query	Results
#8	#6 NOT #4	153
#7	#4 AND #6	16
#6	#5 AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) NOT (('animal')/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman')/exp NOT 'human')/exp NOT ('conference abstract':it OR 'editorial':it OR 'note':it)	169
#5	#1 AND #2 AND #3	192
#4	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR	725829

No.	Query	Results
	'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	
#3	'cognition assessment'/exp OR 'cognitive screen*':ab,ti,kw OR 'cognitive assess*':ab,ti,kw OR 'neurocognitive screen*':ab,ti,kw OR 'neurocognitive assess*':ab,ti,kw OR 'cognitive monitor*':ab,ti,kw OR 'neurocognitive monitor*':ab,ti,kw OR 'cognition screen*':ab,ti,kw OR 'cognition assess*':ab,ti,kw OR 'cognitive impairment test*':ab,ti,kw OR ('cognition'):exp/mj OR 'cognitive defect':exp/mj OR cognit*:ti,kw OR neurocognit*:ti,kw OR memory:ti,kw OR attention:ti,kw OR neuro*:ti,kw) AND ('screening'):exp/mj OR screening:ab,ti,kw OR monitor*:ab,ti,kw OR assess*:ab,ti,kw OR evaluat*:ab,ti,kw OR surveillanc*:ab,ti,kw OR 'follow up':ab,ti,kw OR longitudinal*:ab,ti,kw OR screen*:ti,kw OR test*:ti,kw))	762177
#2	'long term care':exp/mj OR 'survivor':mj OR 'long covid':ab,ti,kw OR longcovid:ab,ti,kw OR postcovid:ab,ti,kw OR 'post covid':ab,ti,kw OR 'long term effect*':ab,ti,kw OR 'longterm effect*':ab,ti,kw OR 'late effect*':ab,ti,kw OR 'long term complication*':ab,ti,kw OR 'longterm complication*':ab,ti,kw OR 'longterm disease':ab,ti,kw OR 'long term disease':ab,ti,kw OR 'late complication*':ab,ti,kw OR 'long haul*':ab,ti,kw OR longhaul*:ab,ti,kw OR postacute:ab,ti,kw OR 'post acute':ab,ti,kw OR subacute:ab,ti,kw OR 'sub acute':ab,ti,kw OR postviral*:ab,ti,kw OR 'post viral*':ab,ti,kw OR 'post discharg*':ab,ti,kw OR convalescen*:ab,ti,kw OR sequelae:ti,kw OR surviv*:ti,kw OR post:ti,kw OR ((('long term' OR longterm OR late OR persist* OR ongoing OR enduring OR longlast* OR chronic OR lengthy OR residual OR relaps* OR remission* OR linger* OR permanent* OR 'multi system' OR multisystem) NEAR/4 (symptom* OR sign OR signs OR manifestation* OR consequences OR sequelae OR burden))):ab,ti)	958050
#1	('coronavirus disease 2019'):exp OR 'covid-19 testing':exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma':exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer':exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine':exp OR 'sars-cov-2 antibody':exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':exp OR 'sars coronavirus test kit':exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae':exp OR 'coronavirus infection':de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona	137339

No.	Query	Results
	virus*:ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*:ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	

Ovid/Medline

Database(s): **Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily** 1946 to April 27, 2021

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandemic*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid*' or "sars cov 2" or 'sars2' or sarscov2 or sarscov-2 or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	142701
2	exp Long Term Adverse Effects/ or exp Long-Term Care/ or (long-covid or longcovid or postcovid or post-covid or long-term-effect* or longterm-effect* or late-effect* or long-term-complication* or longterm-complication* or longterm-disease or long-term-disease or late-complication* or long-haul* or longhaul* or postacute or post-acute or subacute or sub-acute or postviral* or post-viral* or post-discharg* or convalescen*).ti,ab,kf. or (sequelae or surviv* or post).ti,kf. or ((long-term or longterm or late or persist* or ongoing or enduring or longlast* or chronic or lengthy or residual or relaps* or remission* or linger* or permanent* or multi-system or multisystem) adj4 (symptom* or sign or signs or manifestation* or consequences or sequelae or burden)).ti,ab,	637205
3	exp Neuropsychological Tests/ or 'cognitive screen*'.ab,ti,kf. or 'cognitive assess*'.ab,ti,kf. or 'neurocognitive screen*'.ab,ti,kf. or 'neurocognitive assess*'.ab,ti,kf. or 'cognitive monitor*'.ab,ti,kf. or 'neurocognitive monitor*'.ab,ti,kf. or 'cognition screen*'.ab,ti,kf. or 'cognition assess*'.ab,ti,kf. or 'cognitive impairment test*'.ab,ti,kf. or ((exp Cognition/ or exp Cognition disorders/ or cognit*.ti,kf. or neurocognit*.ti,kf. or memory.ti,kf. or attention.ti,kf. or neuro*.ti,kf.) and (exp Mass screening/ or screening.ab,ti,kf. or monitor*.ab,ti,kf. or assess*.ab,ti,kf. or evaluat*.ab,ti,kf. or surveillanc*.ab,ti,kf. or 'follow up'.ab,ti,kf. or longitudinal*.ab,ti,kf. or screen*.ti,kf. or test*.ti,kf.))	489048
4	1 and 2 and 3	120
5	limit 4 to dt="20191201-20220101"	118
6	5 and (dutch or english).la.	116
7	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview*	494811

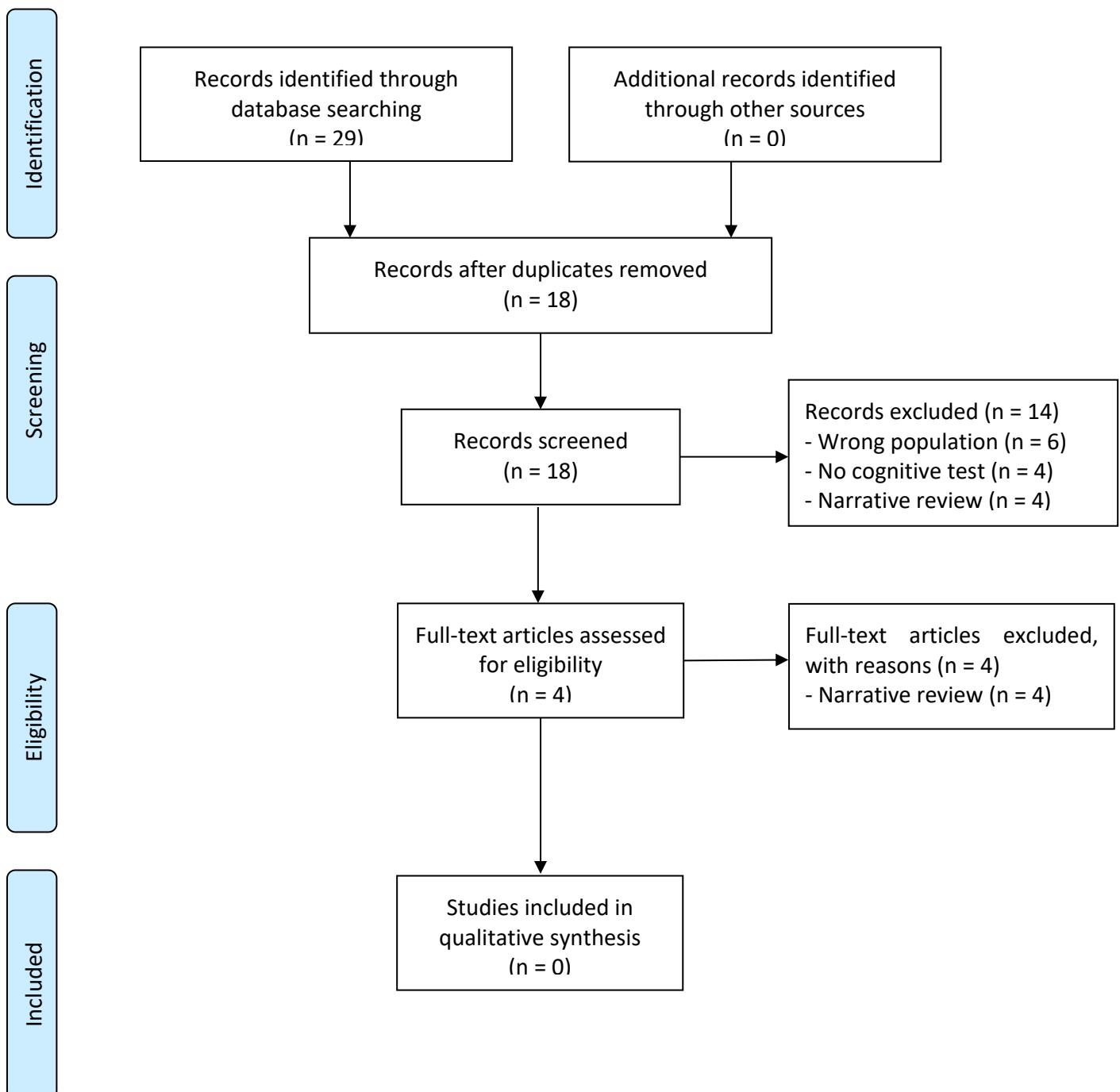
	or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	
8	6 and 7	13
9	6 not 7	103

UPDATE 31-08-2021 (eindsearch)

	EMBASE AND [28-4-2021]/sd	OVID/MEDLINE limit to up="20210428-20210831"	Ontdubbeld
SR's	9	13	15
Primair onderzoek	141	115	185
Totaal	150	128	200

PRISMA flowchart

a. Systematic reviews



b. RCTs and observational studies

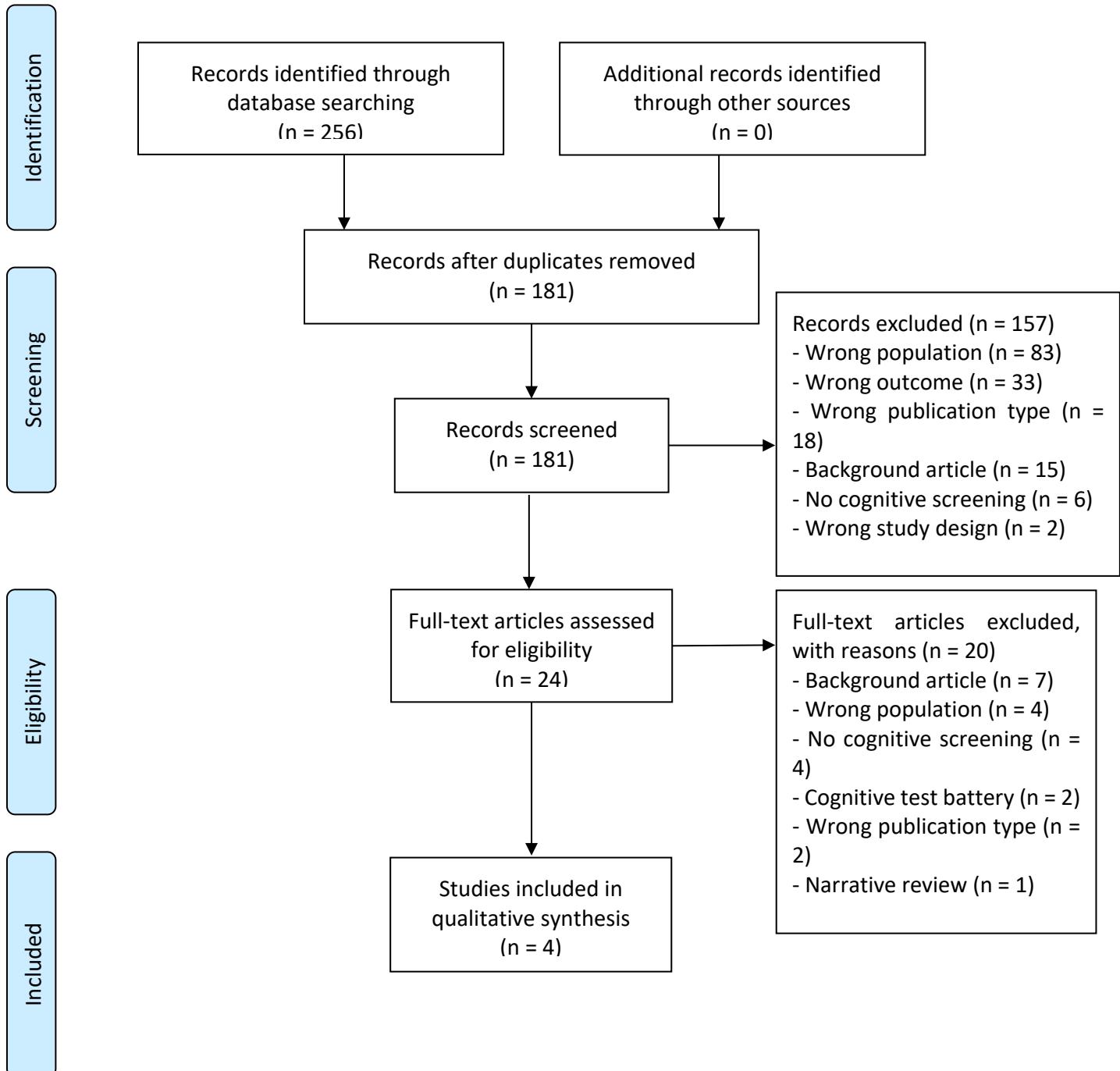


Table of excluded studies

Systematic review

Author and year	Reason for exclusion
Ramage, 2020	Narrative review
Ritchie, 2020	Narrative review
Serrano-Castro, 2020	Narrative review
Yamamoto, 2020	Narrative review

Primary research

Author and year	Reason for exclusion
Alemanno, 2021	Wrong population
Blazhenets, 2021	Wrong population
Burdick, 2021	Background article
Graham, 2021	Cognitive test battery
Hellmuth, 2021	Wrong publication type
Hosp, 2021	Wrong population
Kotan, 2020	Background article
Kumar, 2021	Background article
Miskowiak, 2021	Cognitive test battery
Negrini, 2021	Wrong publication type
Ortelli, 2021	Wrong population
Riordan, 2020	Background article
Sun, 2021	No cognitive screening
Taquet, 2021	No cognitive screening
Torres-Castro, 2021	Background article
Troyer, 2020	Background article
Versace, 2021	No cognitive screening
Wahlund, 2021	No cognitive screening
Wang, 2020	Background article
Wijeratne, 2021	Narrative review

Characteristics of included studies

Study reference	Patient characteristics	Outcome measures	Effect sizes	Comments
Morin et al., 2021 Study design: Case series Setting: Telephone assessment + outpatient setting, France Duration of follow-up: 3-4 months from disease onset	Patient group: survivors of COVID-19 3-4 months after hospital or ICU discharge, between July 15 and September 18, 2020 Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none">- ≥ 18 years- PCR confirmed SARS-CoV-2 infection- hospitalized for >24h primarily because of COVID-19 Exclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none">- death within 4 months after discharge- persistent hospitalization- end-stage cancer or dementia- nosocomial COVID-19 infection All patients <u>Telephone assessment</u> N: 478 Mean age: 61 ICU: 30% <u>Outpatient visit</u> N: 177 Mean age: NR ICU: 55%	<u>Telephone assessment</u> Q3PC , n (%) <ul style="list-style-type: none">- Memory difficulties- Mental slowness- Concentration problems <u>Outpatient visit</u> Cognitive impairment , n (%) Cognitive complaint , n (%)	<u>Telephone assessment</u> Q3PC <ul style="list-style-type: none">- Memory difficulties: 73 (17.5%)- Mental slowness: 42 (10.1%)- Concentration problems: 41 (10.0%) <u>Outpatient visit</u> Cognitive impairment , 61 (38.4%) Cognitive complaint , 79 (49.7%)	Funding: Assistance Publique-Hôpitaux de Paris Limitations: Uncontrolled cohort study
Raman et al., 2021 Study design: Prospective cohort study Setting: Outpatient setting, UK Duration of follow-up: 2-3 months from disease onset	Patient group: survivors of COVID-19 admitted between March 14 and May 25, 2020, 2-3 months after hospital discharge Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none">- moderate to severe COVID-19- PCR confirmed SARS-CoV-2 infection Control group: matched healthy controls from the community All patients <u>Post-COVID-19 patients</u> N: 58 Mean age: 55 ICU: 36% <u>Healthy controls</u> N: 30 Mean age: 54	MoCA, total score (values range from 0-30). Cut-off score for cognitive impairment <26. Results presented as number (%)	<u>Post-COVID-19 patients</u> Cognitive impairment , 16 (28%) <u>Healthy controls</u> Cognitive impairment , 5 (17%)	Funding: NIHR Oxford and Oxford Health Biomedical Research Centres, British Heart Foundation Centre for Research Excellence, UKRI, Wellcome Trust, British Heart Foundation Limitations: Small sample size, cross-sectional nature of assessment

<p>De Graaf et al., 2021</p> <p>Study design: Case series</p> <p>Setting: Outpatient setting, the Netherlands</p> <p>Duration of follow-up: 6 weeks after hospital discharge</p>	<p>Patient group: survivors of COVID-19 admitted between March 23, 2020 and June 23, 2020, 6 weeks after hospital discharge.</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 years - PCR confirmed SARS-CoV-2 infection - living in the Leiden area <p>All patients</p> <p>N: 81 Mean age: 61 ICU: 41%</p>	<p>CFQ-25 total score (values range from 0-100). Cut-off score for cognitive impairment ≥31. Results presented as number (%)</p>	<p>Cognitive impairment, 13 (27%)</p>	<p>Funding: None</p> <p>Limitations: Uncontrolled cohort study</p>
<p>Woo et al., 2020</p> <p>Study design: Cross-sectional study</p> <p>Setting: Outpatient setting, Germany</p> <p>Duration of follow-up: 1-3 months from disease onset</p>	<p>Patient group: survivors of COVID-19 20-105 days after hospital discharge who visited the outpatient clinic until July 14, 2020.</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients who suffered from mild and moderate COVID-19 - hospitalized for COVID-19 <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients admitted to the ICU <p>Control group: age-matched healthy employees of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf</p> <p>All patients</p> <p><u>Post-COVID-19 patients</u> N: 18 Mean age: 42</p> <p><u>Healthy controls</u> N: 10 Mean age: 38</p>	<p>TICS-M total score (values range from 0-50). Results presented as mean (range)</p>	<p><u>Post-COVID-19 patients</u> TICS-M, 38.8 (31-46)</p> <p><u>Healthy controls</u> TICS-M, 45.8 (43-50)</p>	<p>Funding: NR</p> <p>Limitations: Small sample size, cross-sectional nature of assessment, selection of visitors of outpatient clinic</p>

Overzicht cognitieve screeningsinstrumenten

Montreal Cognitive Assessment (MoCA, 11 opdrachten, 10 min.)

De MoCA is een beknopt screeningsinstrument voor het objectief meten van cognitieve achteruitgang. Het bevat de volgende 8 cognitieve domeinen: executieve functies, visuospatiële vaardigheden, aandacht, concentratie en werktempo, taal, kortetermijngeheugen en oriëntatie. Oorspronkelijk is de MoCA ontwikkeld voor Mild Cognitive Impairment (MCI). De diagnose MCI betreft een lichte cognitieve achteruitgang die erger is dan men op basis van leeftijd mag verwachten, maar die niet aan de diagnose dementie voldoet. De MoCA kan ook gebruikt worden bij neurologische ziektebeelden die gepaard gaan met cognitieve achteruitgang. De maximale score is 30 punten; een score ≥ 26 punten wordt beschouwd als normaal.

Cognitive Failure Questionnaire (CFQ, 25 items, 5-10 min.)

De CFQ-25 is een vragenlijst voor het meten van subjectief cognitief functioneren, waarmee de frequentie van alledaagse cognitieve vergissingen wordt nagegaan. De items hebben globaal gezien betrekking op geheugen en aandacht. De CFQ is bruikbaar in zowel klinisch als niet-klinisch onderzoek waarbij het cognitief functioneren wordt bestudeerd. Broadbent en collega's beschouwden de CFQ vooral als maat voor cognitieve competentie of belastbaarheid. Daarmee kon deze ook worden beschouwd als kwetsbaarheidsfactor voor wat betreft het ontwikkelen van psychische klachten in stressvolle situaties met een hoog informatieaanbod. De maximale score is 100, waarbij een hogere score verwijst naar meer cognitieve vergissingen.

Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M, 12 items, 15-20 min.)

De TICS-M is een telefonisch interview voor het bepalen van de cognitieve status. Het is een veelgebruikt screeningsinstrument voor dementie/de ziekte van Alzheimer.

Module 6 Prevalentie nieuwe aandoeningen na COVID-19

Achtergrond

Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van bijvoorbeeld cardiovasculaire events verhoogd is bij de groep patiënten die COVID-19 doormaakten. In deze module beschrijven we wat er bekend is over de prevalentie van de meest belangrijke aandoeningen bij patiënten na een SARS-CoV-2-infectie. Hierbij kijken we vooral (maar niet uitsluitend) naar longembolie, myocarditis, pericarditis, dementie, myocardinfarct, depressie en posttraumatische stressstoornis (PTSS).

Uitgangsvraag

Wat is de prevalentie van aandoeningen als longembolie, myocarditis, pericarditis, dementie, myocardinfarct, depressie en PTSS bij patiënten die COVID-19 (≥ 3 maanden geleden) hebben doorgemaakt in vergelijking tot patiënten die nooit COVID-19 hebben doorgemaakt?

Search and select/Methoden

Op 18-06-2021 is een literatuurzoekactie naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed en Embase. Voor deze vraag is gezocht met de elementen post-acute covid (P), specifieke aandoeningen en prevalentie/epidemiologie. Studies werden geselecteerd op basis van full-tekst, gebaseerd op de criteria zoals genoemd in de uitgangsvraag.

Results

The search yielded 381 unique references. Of these, 6 were included for review. In addition 1 references were included that were identified outside the search.

General

Ayoubkhani (UK, 2021): This matched, retrospective cohort study included 47780 hospitalized COVID-19 patients (mean age 65 years, 55% male), and matched these in a 1:1 ratio to the general population based on a large set of confounding variables, using electronic health records from the last 10 years. Mean follow-up was 140 days. Most important results are 7.7 times greater death rate in post-COVID-19 group (320 [312-328] vs 41 [39-44] per 1000 person years), higher rates of respiratory diseases (6 times more often in total, and up to 27 times when only counting new respiratory diagnoses), but also higher rates of diabetes, chronic kidney / liver disease and major adverse cardiovascular events. Respiratory disease was diagnosed in 14 140 individuals (29.6%) after discharge, with 6085 of these being new onset diagnoses; the resulting rates of 770 (95% confidence interval 758 to 783) and 539 (525 to 553) per 1000 person years, respectively, were 6.0 (5.7 to 6.2) and 27.3 (24.0 to 31.2) times greater than those in controls.

Psychiatric diseases

Non-western studies;

Oh (South Korea, 2021); population-based cohort study (n=129,120 patients, of whom 8,070

post-COVID-19 patients), based on health record screening, investigating new diagnoses of depression, psychosis, drug/alcohol abuse. No timing after COVID-19 mentioned. Incidence post-COVID-19 for depression 4.9 vs 1.0%. Incidence post-COVID-19 for psychosis 0.2 vs 0.0% and alcohol abuse (0.4 vs 0.2%). Drug abuse incidence was 0.0% in both groups (NS). After accounting for competing events / confounders, incidence of depression and psychosis remained significantly higher post-COVID-19. ORs 3.3 for depression, 2.5 for psychosis. (3.0 in total for psychological sequelae)

Chang (South Korea, 2020); 107 post hospitalized COVID-19 patients, FU average ~107 days after hospital admission. All were called, 64 were reached for phone interview, where a self-report screening tool was used; 13 (20.3%) had PTSD based on this. The tool used (Post-traumatic Stress Disorder Checklist-5), normally is only used for assessment of PTS symptoms, not for confirming a diagnosis.

Simani (Iran, 2021); assessment of PTSD and/or CFS/ME (chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis). N=120 (out of 240 eligible), questionnaires 6 months after hospitalization; CFS prevalence 17.5%, PTSD 5.8%.

Western studies;

Tarsitani (Italy, 2021); N=115 post-hospitalized patients (but 77% non-critical disease), FU 3 months after discharge. PTSD was present in 12 (10.4%) of the patients. 2 of these had been hospitalized on ICU.

Einvik (Norway, 2021); N=583, 125 hospitalized, 458 non hospitalized. FU 1.5-6 months after infection. PTSD was present in 11 (9.5%) of hospitalized and 32 (7.0%) of non-hospitalized patients. 8.6% in women, 6.3% in men. Being born outside of Norway was associated with PTSD (so hospitalization was not).

Cardiovascular diseases

No separate studies on cardiovascular events only.

Pulmonary

Rogliani (Italy, 2020); Very small study investigating changes in high resolution CT scan (HRCT), looking for pulmonary fibrosis. 27 out of 109 hospitalized subjects were included, as they had a follow-up HRCT (bias). Disease severity was mostly mild to moderate. All pulmonary opacities had resolved at follow-up (average 47 days after discharge). None had pulmonary fibrosis.

Kwaliteit van bewijs

Het onderzoek van Ayoubkhani is van lage kwaliteit. De andere beschreven onderzoeken zijn van zeer lage kwaliteit, met name vanwege het ontbreken van een controlegroep. Daarnaast speelt bij niet-Westerse onderzoeken naar psychologische/psychiatrische sequelae het probleem van generaliseerbaarheid naar de Nederlandse situatie, gezien de grote cultuurverschillen en normen en waarden ten aanzien van de omgang met ziekte en tegenslag.

Conclusies

- Gehospitaliseerde -patiënten met doorgemaakte COVID-19 hebben mogelijk een hogere kans op morbiditeit (respiratoire aandoeningen, diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, chronische nier- en/of leverschade) ten opzichte van patiënten die geen COVID-19 doormaakten (kwaliteit van bewijs: laag).
- We zijn onzeker of patiënten met doorgemaakte COVID-19 een verhoogde kans hebben op psychiatrische stoornissen, zoals PTSS, depressie of psychose (kwaliteit van bewijs: zeer laag).
- Er zijn geen onderzoeken van voldoende kwaliteit om iets te kunnen zeggen over de prevalentie van specifieke andere aandoeningen na COVID-19.
- Bovenstaande resultaten leiden niet tot specifieke aanbevelingen over aanvullend onderzoek, controles of verwijzing.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Niet van toepassing.

Aanbeveling

- De incidentie van specifieke andere aandoeningen > 3 maanden na COVID-19 lijkt niet verhoogd ten opzichte van patiënten die geen COVID-19 door hebben gemaakt.
- De resultaten uit de literatuursamenvatting leiden niet tot specifieke aanbevelingen over aanvullend onderzoek, controles, of verwijzing.

Referenties

- Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. BMJ 2021;372:n693. DOI: 10.1136/bmj.n693. PMID: 33789877. PMCID: PMC8010267.
- Chang MC, Park D. Incidence of post-traumatic stress disorder after coronavirus disease. Healthcare 2020;8:373. DOI: 10.3390/healthcare8040373. PMID: 33008081. PMCID: PMC7712968.
- Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al.; COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. BMJ Open 2021;11:e048391. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048391. PMID: 33785495.
- Einvik G, Dammen T, Ghanima W, Heir T, Stavem K. Prevalence and risk factors for post-traumatic stress in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 Patients. Int J Environ Res Public Health 2021;18:2079. DOI: 10.3390/ijerph18042079. PMID: 33672759. PMCID: PMC7924607.
- Oh, TK, Park, HY, Song, I-A. Risk of psychological sequelae among coronavirus disease-2019 survivors: A nationwide cohort study in South Korea. Depression and Anxiety 2021; 38:247-54.
- Rogliani P, Calzetta L, Coppola A, Puxeddu E, Sergiacomi G, D'Amato D, Orlacchio A. Are

- there pulmonary sequelae in patients recovering from COVID-19? *Respir Res* 2020; 21:286. DOI: 10.1186/s12931-020-01550-6. PMID: 33126869. PMCID: PMC7598236.
- Simani L, Ramezani M, Darazam IA, Sagharichi M, Aalipour MA, Ghorbani F, et al. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J Neurovirol* 2021;27:154-59. DOI: 10.1007/s13365-021-00949-1. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33528827. PMCID: PMC7852482.
- Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, Ferreira EVM, Verrastro CGY, Sawamura MVY, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med* 2021;15:791-803. DOI: 10.1080/17476348.2021.1916472. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33902377.
- Tarsitani L, Vassalini P, Koukopoulos A, Borrazzo C, Alessi F, Di Nicolantonio C, et al. Post-traumatic stress disorder among COVID-19 survivors at 3-month follow-up after hospital discharge. *J Gen Intern Med* 2021;36:1702-7. DOI: 10.1007/s11606-021-06731-7. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33782888. PMCID: PMC8007055.

Deel 2. Follow-up, diagnostiek en multidisciplinair overleg in de tweede lijn²

² In deze richtlijn maken we geen onderscheid tussen de tweede en de derde lijn.

Module 7 Inspanningsdiagnostiek

Achtergrond

Een aanzienlijke groep patiënten ervaart 3 maanden na doorgemaakte COVID-19 aanhoudende onbegrepen klachten (zie module Natuurlijk beloop). Meerdere onderzoeken (Arnold 2021; Raman 2021; Goërtz 2020) laten zien dat vermoeidheidsklachten, dyspneu, myalgie en pijn op de borst de meest voorkomende klachten zijn (zie module Natuurlijk beloop).

Pathofysiologisch zijn deze klachten niet eenvoudig te duiden door basaal lichamelijk en aanvullend onderzoek (x-thorax, ecg en longfunctie). Ook is er veelal sprake van gedeeltelijk of volledig natuurlijk herstel van gevonden cardiale en/of pulmonale afwijkingen (Zhou 2020; Van der Borst 2020). De beschreven klachten zijn mogelijk een uiting van conditioneel onvermogen/een slechte fysieke fitheid, die meetbaar is als verlaagde zuurstofopnamecapaciteit (VO_2max).

Inspanningsdiagnostiek met ademgasanalyse (CardioPulmonary Exercise Testing; CPET) levert geïntegreerde data over de gelijktijdig optredende en interactieve cardiovasculaire, ventilatoire (inclusief gaswisseling), metabole en musculoskeletale (mitochondriën) respons op fysieke inspanning (Mezzani 2017; Wasserman 2005). CPET geeft daarmee de mogelijkheid om middels 1 test differentiaaldiagnostisch onderscheid te maken tussen cardiale, pulmonale en mitochondriële factoren en/of een gebrek aan conditionele fysieke fitheid (Wasserman 2005; Ross 2016; Blokland 2020) als origine van de klachten. Het heeft daarmee potentie als doelmatig medisch-specialistisch diagnosticum. Er is geen enkel ander diagnosticum dat deze combinatie van diagnostische eigenschappen in zich heeft (Liu 2021; Wasserman 2005). De meerwaarde van CPET bij patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19 is echter nog onduidelijk.

Uitgangsvraag

Wat is de waarde en/of plaats van inspanningsdiagnostiek (CPET) in de nazorg voor patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19?

Clinical question

What is the value and/or place of cardiopulmonary exercise testing in post-acute care for patients with persisting complaints after COVID-19?

Search and select

Table 1: PICOs

PICO 1

Patients	Patients who have experienced COVID-19 (≥ 4 weeks from onset of COVID-19)
Intervention	Post-acute care including the use of cardiopulmonary exercise testing (CPET)
Comparison	Post-acute care without the use of CPET
Outcome measures	1. Cardiopulmonary symptoms/diagnoses 2. Cardiorespiratory fitness, exercise tolerance 3. Fears about exercise, quality of life, patient satisfaction

Other selection criteria	Study design: systematic reviews, RCTs, observational studies Follow-up: at least 6 weeks after COVID-19 Study population: at least 10 patients per study arm
PICO 2	
Patients	Patients who have experienced COVID-19 (\geq 4 weeks from onset of COVID-19)
Intervention	CPET
Comparison	-
Outcome measures	Cardiorespiratory fitness, cardiopulmonary symptoms with a consequence for treatment, or requiring an intervention/medication
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, observational studies Follow-up: at least 6 weeks after COVID-19 Study population: at least 20 patients per study

The working group considered it unlikely that intervention studies as indicated by PICO 1 are already published. In case no studies were found in line with PICO 1, the systematically searched literature would be used to describe findings by CPET, as indicated by PICO 2. This evidence cannot be graded.

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2019 up to and including May 4, 2021. The search was updated on September 7, 2012. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). No studies were found to support PICO 1. Studies published before May 4 were selected based on the criteria as described in PICO 2. Studies published between May 4 and September 7 were included only when (1) the results were divergent from the prior conclusions; (2) the results provided new insights; or (3) a very large patient population (>1000 patients) was included. The appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowchart showing the number of hits, and the reasons of exclusion.

Relevant outcome measures

The cardiopulmonary symptoms were reviewed by the working group. The working group did not define the other outcomes a priori, but followed the definitions used in the studies.

Results

No studies were included in the analysis of the literature. A descriptive summary of CPET findings (PICO 2) from 4 studies published before May 4, and 8 studies published between May and September 7, is presented in table 2. Due to the explorative nature of the data, the evidence could not be graded.

Conclusions

PICO 1:

It is unclear whether post-acute care including the use of CPET affects cardiopulmonary symptoms/diagnoses, cardiorespiratory fitness, exercise tolerance, fears about exercise, quality of life, and patient satisfaction compared to post-acute care without the use of CPET in patients with persisting complaints after COVID-19.

PICO 2:

There was some variation in the patient populations among studies. In general, the literature suggests that in a substantial part of the patients after COVID-19 exercise tolerance seems to be reduced, and there are some indications for ventilatory inefficiency (e.g. ventilation/perfusion mismatch or gas exchange problems). Most studies did not report on cardiopulmonary symptoms with a consequence for treatment, or requiring an intervention/medication. However, the study of Kersten (2021) indicated that cardiopulmonary symptoms might be present in a selected population, and that CPET might be useful to identify these symptoms. Given the nature of the studies, however, the results should be interpreted with caution.

Table 2. CPET results and patient experience

Reference	CPET timing method	Study population	VO2peak (ml/kg/min) %VO2peak predicted Wmax (W)	VO2 AT (ml/kg/min or ml/min)	VE/VCO2 slope	RER	HR peak (bpm) % predicted	Important conclusions article concerning CPET results	cardiopulmonary symptoms with a consequence for treatment, or requiring a intervention/medication
Aparisi, (2021) n=70 Spain	181 (42) days after hospital discharge. Treadmill.	With dyspnea (NYHA functional class ≥ II; (n=41). Needed hospitalization: 78% % female: 73.2 Age: 54.9 (10.5) BMI: 28 (4.9)	17.8 (158;21.2) 77.8 (64;92.5)	13.6 (9.2;17) 	32 (28.1;37.4)	1.08 (1.05;1.116)	148 (140;159) 87 (79.3;94.5)	The complaints of dyspnea presented objective translation as reduced exercise performance(VO2 max and VO2-AT). The indices of cardiac and ventilatory inefficiency measured during CPET suggested a potential ventilation/perfusion mismatch. Lower exercise tolerance compared to their homologs in terms of predicted pVo2 and total distance in the 6- MWT. We also observed a lower QoL in the KCCQ in both groups. Additionally, abnormalities in CPET were suggestive of an impaired ventilatory efficiency (VE/VCO2 slope 32 (28.1–37.4) vs. 29.4 (26.9– 31.4); p = 0.022) and high PETCO2 (34.5 (32–39) vs. 38 (36–40); p = 0.025). Interpretation: In this study,	NR
		Without dyspnea (n=23). Needed hospitalization: 69% % female: 51.7 Age: 54.6 (13.9) BMI: 26 (3.9)	22.8 (18.8;27.7) 99 (88;105)	18.3 (15.2;19.5)	29.4 (26.9;31.4)	1.13 (1.05;1.28)	161 (147;169) 95 (88;100)		

								>50% of COVID-19 survivors present a symptomatic functional impairment irrespective of age or prior hospitalization. The findings suggest a potential ventilation/perfusion mismatch or hyperventilation syndrome.	
Barbagelata (2021) n=200 Argentinië mean (SD)	45-120 days after infection, mean 80 (21) days. Treadmill.	With 'post-covid syndrome': dyspnea (>1 mMRC) or fatigue (>4 VAS) persisting for ≥days after symptom onset (n=112). Needed hospitalization: 19.6% % female: 58.9 Age: 47.9 ± 13.4 BMI: 26.3 ± 6.8	25.8 (8.1) 89.7 (19.9)	NR	33.1 (5.9)	NR (52.7% had a RER >1.1)	NR	"...post-COVID-19 syndrome was associated with less peak VO ₂ , a lower probability of reaching the AT and a higher probability of presenting symptoms during the CPET."	NR
		without 'post-covid syndrome' (n=88). Needed hospitalization: 19.3% % female: 41.1 Age: 50.0 ± 15.4 BMI: 26.6 ± 5.8 This group had a higher proportion of subjects with previous cardiovascular disease.	28.8 (9.6) 92.9 (18.7)	NR	32.5 (5.5)	NR (68.2% had a RER >1.1)	NR		
Clavario (2021) n=200	Three months after hospital discharge.	Needed hospitalization: 100% % female: 43 Age: 58.8 (51;66.0)	20.1 (16.5;24.4)	1019.5 (822.0;1283.8)	NR	1.1 (1.1;1.2)	149.0 (133.8;161.0)	"1) about half of COVID-19 survivors had a significant alteration in percent-predicted	NR

Italy	Cycle ergometer.	BMI: 26.6 (24.1;30.2) Dyspnea : 59% NYHA Class III/UV: 27% Chest pain: 31.5% fatigue: 57.5%	85.0 (74.0;98.2) 121.5 (91.8;165.2)				91.9 (82.2;98.2)	VO ₂ 3 months after hospital discharge; 2) in nearly 1/3 of patients with reduced percent-predicted VO ₂ this was probably due to abnormal peripheral oxygen extraction, linked to some degree of muscle impairment; 3) 80% of patients experienced at least one disabling symptom at 3 months after hospital discharge, although there was no relationship between symptoms and abnormal percent-predicted VO ₂). The reason for CPET interruption was exhaustion/leg fatigue in 93.0% patients, dyspnea in 5%, and arrhythmia induced by exercise in 2.0% Of the 99 patients with reduced %pVO ₂ , 61 had normal AT. Among these, 9/61 (14.8%) had a mainly respiratory limitation of exercise (RLE), 21/61 (34.4%) had a mainly cardiac limitation of exercise (CLE), and 31/61 (50.8%) had non-cardiopulmonary limitation of exercise. The CPET test was well tolerated and only two cases (1.0%) showed a mild post exercise symptomatic hypotension.	
Debeaumont (2021) n=23 France	Six months after hospital discharge. Cycle ergometer.	Patients with persistent symptoms (fatigue or dyspnea) following hospitalization. % female: 48 Age: 59 (13) BMI: 29 (4)	19.0 (6.8) 84 (19)% 125 (54) Wmax (%): 90 (24)	NR	32 (5)	1.14 (0.15)	143 (25) 85 (12)	"At 6 months, persistent dyspnea was associated with reduced physical fitness". And "...a persistent breathing disorder (in addition to muscle deconditioning) can explain persistent symptoms 6 months after hospitalization for COVID-19 infection..."	All had a normal ECG.

Dorelli (2021) n= 28 Italy	More than 5 months after hospital discharge, mean 169 (28) days. Cycle ergometer.	Needed hospitalization: 100% % female: 21 Age: 55.3 (52.3;61.0=9) BMI: 25.9 (3.4) Patients >65 years, with concomitant previous respiratory or non-respiratory diseases (except for stable arterial hypertension) and BMI ≥ 35 years were excluded.	29.2 (8.3) NR	17.6 (IQR=15.9;22.4) 187.7 (64)	27.7 (3.9)	1.19 (1.11;1.25)	156.6 (18.7)	"More than one-fourth of post-COVID subjects present an exercise ventilatory inefficiency related to lower heart rate recovery; this aspect may be a sign of systemic alterations present in these subjects."	NR
Kersten, 2021 n = 36 Germany	Median (SD) 122 (77) days after acute illness. Treadmill.	231 Patients referred to a long COVID unit for the diagnosis of potential post-inflammatory organ damage. Based on the results of laboratory tests, 12-lead ECG, transthoracic echocardiography, body plethysmography, capillary blood gas test and 6-min walk test, 36 patients had further diagnostics, including CPET.	NR	NR	NR	NR	NR	"(1) our proposed stepwise diagnostic approach is suitable for patients with long COVID syndrome; (2) suspicious findings requiring further investigation were noted in 34.6% of the patients in our cohort; and (3) with this stepwise approach, a high percentage of cardiopulmonary sequelae was found using CPET en CMR"	"signs of deconditioning were noted in 4 (12.9) patients. A cardiac capacity limitation was observed in only one patient (3.2%), pulmonary-mechanical limitations (e.g. restrictions, obstruction and inadequate hyperventilation) were noted in five patients (16.1) and pulmonary vascular limitations were observed in six patients (19.4)." And "Four of the six patients with pulmonary-vascular performance limitations in CPET had pathological findings on cardiac MRI". 44.4% of the patients showed at least 1 pathological changes in CPET or on cardiac MRI. "...We estimated cardiopulmonary sequelae in the meaning of real organ damage, such as myocarditis, in about 15.4% of patients in the entire cohort."
Liu (2021)	Seven months after	Fibrosis (n=12).	16.4 (3.6)	14.6 (3.7) :	30.6 (4.0)	NR	NR	VO2/kg and METS were decreased and VE/VCO2 was	NR

n=41 China The same patients might have been included in Liu (2021) and Xiao (2021)	hospital discharge. Treadmill.	Needed hospitalization: 100% % female: 42 Age: 63 (12) BMI: NR						increased in patients in the fibrosis group, which may imply cardiopulmonary insufficiency resulting from fibrosis.	
		Non-fibrosis (n=27). Needed hospitalization: 100% % female: 48 Age: 45 (11) BMI: NR	20.2 (3.7)	16 (3.5)	26.3 (3.2)	NR	NR		
Liu (2021) n=37 China The same patients might have been included in Liu (2021) and Xiao (2021).	Six months after hospital discharge. Treadmill.	Needed hospitalization: 100% % female: 50 Age: 50.5 (41.3;57.0) BMI: NR	19.1 (4.1)	15.8 (3.5)	27.4 (3.9)	NR	NR	<p>“...lower oxygen uptake at AT may be present in COVID-19 survivors, but there was no significant difference in the CPET results between the moderate and severe groups at 6 months after discharge”.</p> <p>In the present study, the VO₂ at AT was normal (>14 mL/kg/min) in 30 patients (81%), and the VO₂ at AT was 11–14 mL/kg/min in the remaining 7 patients (19%), which implied mild-to-moderate impairment in aerobic capacity based on Weber’s classification (24). However, abnormal peak VO₂ occurred in up to 54% of patients.</p> <p>In our study, most patients with abnormal peak VO₂ stopped the test because of lower-extremity muscle fatigue rather than chest tightness or shortness of breath. Thus, the VO₂ results at AT might more reliably reflect cardiopulmonary function than that of peak VO₂.</p>	NR
Raman (2021) n=58	Two-tree months after hospital discharge (median 1.6	Needed hospitalization: 100% % female: 41.4 Age: 55.4 (13.2) BMI: 30.8 (26.2;36.4)	80.5 (23.1) <80% : 54.9%	NR (AT - % of predicted VO ₂ max: 40.7 (IQR 36.2;47.5))	33.4 (IQR=29.2; 40.3)	NR	NR	Patients had a significantly reduced exercise tolerance. Deconditioning, together with symptoms of persistent breathlessness and fatigue were	NR

United Kingdom	months from discharge). Cycle ergometer.						prominent among patients and interfered with activities of daily living and quality of life. CPET was stopped early in 15/51 (29%) patients due to fatigue and myalgia and 5/51 (10%) of patients due to breathlessness.	
Rinaldo (2021) n=70 Italy	Mean 97 (26) days in follow-up. Cycle ergometer.	Mild-moderate disease (WHO criteria) during hospital admission (n=18). % female:50 Age: 50 (9) BMI: 26.7 (5.3)	22.1 (6.3) 83 (17) Wpeak predicted: 84 (14)	NR (AT % VO2 max predicted: 52 (14))	27.1 (2.6)	1.22 (0.09)	NR (%HRR: 12 (13))	“Disease severity does not impact on exercise capacity in COVID-19 survivors at 3 months after discharge, including a ventilatory response still in the limit of normal.”
		Severe disease (WHO criteria) during hospital admission (n=18). % female:61 Age: 58 (13) BMI: 28.2 (4.4)	18.4 (5.0) 82 (16) Wpeak predicted: 88 (29)	NR (AT % VO2 max predicted: 56 (15))	29.8 (3.9)	1.18 (0.11)	NR (%HRR: 16(13))	
		Critical disease (WHO criteria) during hospital admission (n=39). % female:31 Age: 59 (11) BMI: 29.6 (4.2)	19.8 (5.1) 84 (15) Wpeak predicted: 85 (15)	NR (AT % VO2 max predicted: 55 (12))	28.3 (2.6)	1.21 (0.1)	NR (%HRR: 12(10))	
Skjorten (2021) n=157 Norway	Three months after hospital discharge. Patients with pre-existing cardiovascular disease or COPD were excluded. Treadmill.	Dyspnea (mMRC 1-4) (n=59). Needed hospitalization: 100% % female: 33 Age: 55.1 (10.6) BMI: 28.9 (4.8)	23.6 (7.9) 76 (16)	1376 (348) 1436 (469)	28.9 (4.5)	1.05 (0.09)	152 (18) 89 (9)	“At 3 months after discharge from hospital after COVID-19, VO2peak was reduced in one-third of participants. The most common exercise limitation was deconditioning...Circulatory limitations to exercise were more common than ventilatory limitations. Participants with self-reported dyspnoea had lower VO2peak/kg and ventilatory efficiency. There were no
		No Dyspnea (1-4) (n=67). 89 (18)	31.9 (9.3)		26.6 (4.4)	1.08 (0.10)	162 (20) 94 (9)	

		<p>Needed hospitalization: 100%</p> <p>% female: 33</p> <p>Age: 54.6 (13.8)</p> <p>BMI: 27.2 (3.9)</p>					<p>differences in ventilation or ventilatory efficiency between those with or without ICU admission."</p> <p>Pathological anaerobic threshold, <40% predicted V'CO₂ max, was observed in 23 participants (15%).</p> <p>Ventilatory limitation was observed in 25 participants (16%), expressed as breathing reserve <15% [16, 19].</p> <p>Mean±sd SpO₂ at rest was 98±1% and at maximal load was 95±4%. We found a desaturation of >5% points in SpO₂ between rest and maximal load in 34 participants (23%).</p> <p>Oxygen pulse <80% predicted was observed in 28 participants (18%). Of these, four demonstrated a declining oxygen pulse curve with increasing load. During exercise, a pathological response on ECG was observed in 12 participants (8%). Of these, ischaemia and arrhythmia (mainly multifocal premature ventricular contractions) were found in seven and five participants, respectively.</p> <p>Reduced ventilatory efficiency was observed in 15% (n=24), defined by high V'E/V'CO₂ slope and/or V'E/V'CO₂ nadir (z-score >1.96). A high V'E/V'CO₂ slope was observed in 19 (12%) and a high V'E/V'CO₂ nadir in 16 (10%). Among those with reduced ventilatory efficiency, four participants (17%) had a</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

								ventilatory limitation, nine (38%) had a circulatory limitation and 11 (46%) had dysfunctional breathing patterns (hyperventilation, stress reaction). Among the nine participants with reduced ventilatory efficiency due to circulatory factors, seven demonstrated ECG pathology during exercise and two experienced venous thromboembolism during the acute phase of COVID-19.	
Xiao (2021) n=35 China The same patients might have been included in Liu (2021) and Liu (2021)	Six months after hospital discharge. Cycle ergometer.	Demographics only provided for the whole group (n=56), not for the subgroup that participated in the CPET. Needed hospitalization: 100% % female: 50 Age: 48 (15) BMI: NR	VO2max >20: 40% 15-20: 45.7% 10-15: 14% % predicted peak VO2≥80%: yes: 17; no: 83	VO2AT >14: 80% 11-14: 11.4% 8-11: 8.6%	≤30% yes: 77.1 no: 22.9	NR	NR	Approximately one fifth of the patients had cardiopulmonary dysfunction 6 months after discharge. Abnormal peak VO ₂ occurred in 60% of patients, but abnormal VO ₂ AT occurred in only 20% of patients. Comprehensive analysis of the above data, according to Weber classification, indicated that 80% of patients were in class A, with normal cardiac function. Most patients with abnormal peak VO ₂ stopped the test because of leg fatigue rather than chest tightness or shortness of breath. This result is consistent with findings from the most recent study, which has reported that 63% of patients had symptoms of fatigue or muscle weakness 6 months after	Three patients were assessed as having severe cardiac insufficiency according to Weber classification.

								discharge (29). Three patients were assessed as having severe cardiac insufficiency according to Weber classification. Among them, one patient was a 72-year-old woman with coronary heart disease, one patient was an older man 70 years of age, and the third was a 57-year-old woman without other complications. In nearly half the patients, the VO ₂ /HR did not reach the expected values, thus suggesting a relatively poor cardiac reserve. The VE/VO ₂ was higher in the severe group than the non-severe group, thus indicating that the utilization of oxygen in the severe group was lower than that in the non-severe group. These results suggest that SARS-CoV-2 infection may cause abnormal muscle metabolism as well as cardiopulmonary dysfunction. We found that approximately one-fifth of the patients had cardiopulmonary dysfunction.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data are mean (Standard deviation) or median (interquartile range). CPET: cardiopulmonary exercise test, VO₂: peak oxygen consumption, VO_{2AT}: VO₂ at anaerobic threshold, HR peak: heart rate, , RER: respiratory exchange ratio, mMRC: modified Medical Research Counsel., WHO: World Health Organization.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken gevonden die de waarde van inspanningsdiagnostiek met ademgasanalyse (cardiopulmonary exercise testing; CPET) bij COVID-19 patiënten hebben onderzocht. De huidige observationele onderzoeken zijn veelal beschrijvend van aard en laten over het algemeen zien dat het uithoudingsvermogen ook behoorlijke tijd (tot 6 maanden) na COVID-19 verminderd kan zijn. Er zijn zeer voorzichtige aanwijzingen in het literatuuronderzoek dat er bij een gedeelte van de patiënten sprake is van ventilatoire inefficiëntie en dat er een mogelijke samenhang is tussen dyspneu en de verminderde fitheid. Weinig onderzoeken verschaffen duidelijkheid over de diagnostische opbrengst van de CPET, dat wil zeggen dat men niet rapporteert in hoeverre de inzet van CPET heeft geresulteerd in een (andere) diagnose met behandelconsequente. Wel is er sprake van cardiale, pulmonale, mitochondriële, ventilatoire en/of verminderde zuurstofopnamecapaciteit als duiding van de vermoeidheids- en dyspneuklachten. Ook wordt in meerdere onderzoeken aangegeven dat er een indicatie is voor een beweeginterventie. Het blijft vaak onduidelijk of de patiënten voorafgaand aan de CPET reeds aan trainingsprogramma's hadden deelgenomen.

CPET is een veilige vorm van diagnostiek waarbij meerdere orgaansystemen tegelijk doorgemeten worden tijdens een maximale inspanningstest. CPET biedt de mogelijkheid om cardiale, pulmonale en/of mitochondriële aandoeningen uit te sluiten (Wasserman 2005; Levett 2018; Mezzani 2017), het probleem en/of beperking te benoemen en/of de patiënt gerust te stellen over onderliggende pathofysiologische bevindingen. Een bijkomend voordeel van CPET is het vrijkomen van diverse parameters over fysieke fitheid uitgedrukt in zuurstofopnamecapaciteit (VO_2max en afgeleiden). Deze parameters vormen samen het patiëntspecifieke inspanningsfysiologische profiel; het geeft de behandelaar en patiënt inzicht over de individuele fysieke fitheid en tot op welk niveau veilig (denk aan saturatiedips, ritmeproblematiek, ischemie, hypertensief bloeddrukverloop, bijwerkingen medicatie (bijvoorbeeld bètablokkers)) getraind kan worden. Op basis van dit profiel kan een gepersonaliseerde SMART (individueel bepaald en stapsgewijs in opbouw) beweeginterventie worden samengesteld.

Hiermee heeft CPET volgens de werkgroep de potentie om bij te dragen aan doelmatige en passende zorg bij complex fysieke vraagstukken en/of bij aanhoudende onbegrepen verminderde inspanningstolerantie post COVID-19. In hart-, long- en oncologische revalidatie wordt CPET al op die manier toegepast.

De werkgroep adviseert de inzet van CPET te overwegen en met de patiënt te bespreken, indien er na COVID-19 sprake is van ≥ 1 van de volgende factoren:

- onduidelijkheid over de veiligheid van fysieke inspanning door comorbiditeit op de voor bewegen cruciale orgaansystemen (hart/long en/of bewegingsapparaat)
- stagnerend herstel van de fysieke fitheid ≥ 3 maanden, ondanks adequate begeleiding (fysio-/oefentherapie, ergotherapie, diëtetiek en eventueel logopedie) in de eerste lijn
- aanhoudende klachten van vermoeidheid, kortademigheid, aspecifieke thoracale klachten, verminderde inspanningstolerantie of bewegingsangst ≥ 3 maanden, ondanks adequate begeleiding (fysio-/oefentherapie, ergotherapie, diëtetiek en eventueel logopedie) in de eerste lijn

Kwaliteit van bewijs

De bewijskracht is zeer laag. Hier ligt een kennislacune. De aanbevelingen zijn daarom gebaseerd op aanvullende argumenten, waaronder expert opinie, waar mogelijk onderbouwd met (indirecte) literatuur.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Er is geen literatuur bekend over de patiënttevredenheid specifiek gericht op CPET. Voor de patiënt is het van belang dat CPET kan bijdragen aan het tot stand komen van een gerichte diagnose, probleembenoeming en plan van aanpak, waarbij ook geruststelling een factor van betekenis is. Dit alles vermindert mogelijk het doorlopen van meerdere parallelle orgaanspecialistische verwijstrajecten en verbetert mogelijk de therapietrouw voor het voorgestelde behandelplan. Tevens blijkt de CPET verhelderend te zijn voor de patiënt als het onderliggende probleem met name blijkt te liggen op het gebied van gebrek aan fysieke fitheid en/of leefstijl. CPET is een veilige en weinig belastende vorm van diagnostiek. Wel ervaren sommige patiënten het als zeer intensief. Dit dient te worden besproken met de patiënt. Dit hangt mogelijk deels samen met de timing. Voorwaarde voor het uitvoeren van een CPET is dat een patiënt minimaal zelfstandig kan fietsen op een hometrainer.

Verder noemen patiënten als nadeel nog wel eens de meting met het mondkapje. Sommige patiënten vinden dat een beangstigend onderdeel, maar in de praktijk is dit na een goede uitleg en coaching tijdens de test in de 1-op-1-setting van testende dokter en patiënt goed te overkomen. Het eventuele gebruik van een arteriële lijn kan bij een zeer klein percentage patiënten leiden tot complicaties.

Kosten

De kosten voor het uitvoeren van CPET bij patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19 vallen onder de verzekerde zorg, als de interventie voldoet aan de criteria voor verzekerde zorg. De kosten zijn € 550-800 per DBC (inclusief alle contacten) met een looptijd van 3-4 maanden. Hoewel kosteneffectiviteitsdata ontbreken, bespaart CPET mogelijk verdere zorgkosten doordat het mogelijk verdere orgaanspecifieke verwijzingen voorkomt (Blokland 2020). De COFIT-studie die op dit moment in Nederland wordt uitgevoerd kan daar in de nabije toekomst meer inzicht in geven.

Aanvaardbaarheid

De werkgroep is van mening dat de inzet van CPET volgens scherpe, doelmatige indicatiecriteria moet plaatsvinden, en dat de inzet van CPET van meerwaarde kan zijn als geïntegreerd cardiopulmonaal en tevens mitochondrieel/inspanningsfysiologisch diagnosticum bij patiënten met langdurige, aanhoudende en onbegrepen klachten post COVID-19.

Haalbaarheid

CPET-diagnostiek vergt expertise van inspanningspathofysiologie en prescriptie van beweeginterventie in combinatie met competenties met betrekking tot interne geneeskunde, (sport)cardiologie en pulmonologie (Neunhaeuserer 2021). CPET is in Nederland regionaal goed verspreid aanwezig, laagdrempelig beschikbaar en toegankelijk. De werkgroep verwacht daarom geen barrières op het gebied van haalbaarheid en implementatie van de huidige richtlijn. CPET wordt in de medische praktijk echter nog relatief weinig toegepast als diagnosticum in de hoedanigheid van ‘interactieve geïntegreerde orgaansysteem meting’.

Waarom deze aanbeveling/rationale?

Een aanzienlijke groep patiënten heeft 3 maanden na doorgemaakte COVID-19 nog aanhoudende onbegrepen klachten, die dagelijks leven, werk en of gezond bewegen in de weg staan.

De werkgroep is op basis van de uitkomsten van het literatuuronderzoek, de mogelijkheden die de CPET biedt bij een veilige en relatief lage belasting voor de patiënt en vanuit het patiëntperspectief van mening dat de inzet van de CPET van meerwaarde kan zijn bij bepaalde patiënten. Met CPET kan in relatief korte tijd simultane diagnostiek verricht worden op 3 orgaansystemen. Ook kan de patiënt op basis van CPET op basis van het inspanningsfysiologische profiel (inspanningscapaciteit) gepersonaliseerd SMART en goedkoop/zelfstandig trainen. Hierdoor worden mogelijk verdere zorgkosten bespaard door het voorkomen van verdere orgaanspecifieke verwijzingen. Om deze redenen raadt de werkgroep aan om de optie voor een CPET te overwegen en met de patiënt te bespreken.

Aanbevelingen

Overweeg in overleg met de patiënt de inzet van inspanningsdiagnostiek met ademgasanalyse (CPET) indien er na COVID-19 sprake is van ≥ 1 van de volgende factoren:

- onduidelijkheid over de veiligheid van fysieke inspanning door comorbiditeit op de voor bewegen cruciale orgaansystemen (hart/long en/of bewegingsapparaat)
- stagnerend herstel van de fysieke fitheid ≥ 3 maanden, ondanks begeleiding (fysio-/oefentherapie, ergotherapie, diëtetiek en eventueel logopedie) in de eerste lijn
- aanhoudende klachten van vermoeidheid, kortademigheid, aspecifieke thoracale klachten, verminderde inspanningstolerantie of bewegingsangst ≥ 3 maanden, ondanks begeleiding (fysio-/oefentherapie, ergotherapie, diëtetiek en eventueel logopedie) in de eerste lijn

Referenties

Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. Thorax 2021;76:399-401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33273026. PMCID: PMC7716340.

Baratto C, Caravita S, Faini A, Perego GB, Senni M, Badano LP, et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. J Appl Physiol 2021;130:1470-8. DOI: 10.1152/japplphysiol.00710.2020. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33764166. PMCID: PMC8143785.

Blokland IJ, Ilbrink S, Houdijk H, Dijkstra JW, Van Bennekom CAM, Fickert R, et al. Inspanningscapaciteit na beademing vanwege covid-19 [Exercise capacity after mechanical ventilation because of COVID-19: Cardiopulmonary exercise tests in clinical rehabilitation]. Ned Tijdschr Geneeskd 2020;164:D5253. PMID: 33331718.

Debeaumont D, Boujibar F, Ferrand-Devouge E, Artaud-Macari E, Tamion F, Gravier FE, et al. Cardiopulmonary exercise testing to assess persistent symptoms at 6 months in people who survived COVID-19 who survived hospitalization: a pilot study. Phys Ther 2021;101:pzab099. doi: 10.1093/ptj/pzab099. PMID: 33735374. PMCID: PMC7989156.

Dorelli G, Braggio M, Gabbiani D, Busti F, Caminati M, Senna G, et al., on behalf of the respicovid study investigators. Importance of cardiopulmonary exercise testing amongst subjects recovering from COVID-19. Diagnostics 2021;11:507. DOI: 10.3390/diagnostics11030507. PMID: 33809260. PMCID: PMC7998697.

Gao Y, Chen R, Geng Q, Mo X, Zhan C, Jian W, et al. Cardiopulmonary exercise testing

might be helpful for interpretation of impaired pulmonary function in recovered COVID-19 patients. Eur Respir J 2021;57:2004265. DOI: 10.1183/13993003.04265-2020. PMID: 33361097. PMCID: PMC7758779.

Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Res 2020;6:00542-2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020. PMID: 33257910. PMCID: PMC7491255.

Levett DZH, Jack S, Swart M, Carlisle J, Wilson J, Snowden C, et al. Perioperative Exercise Testing and Training Society (POETTS). Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. Br J Anaesth 2018;120:484-500. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.020. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29452805.

Liu M, Lv F, Huang Y, Xiao K. Follow-up study of the chest CT characteristics of COVID-19 survivors seven months after recovery. Front Med 2021;8:636298. DOI: 10.3389/fmed.2021.636298. PMID: 33732719. PMCID: PMC7956974.

Mezzani A. Cardiopulmonary Exercise Testing: basics of methodology and measurements. Ann Am Thorac Soc 2017;14(Supplement_1):S3-S11. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201612-997FR. PMID: 28510504.

Milovancev A, Avakumovic J, Lakicevic N, Stajer V, Korovljev D, Todorovic N, et al. Cardiorespiratory fitness in volleyball athletes following a COVID-19 infection: a cross-sectional study. Int J Environ Res Public Health 2021;18:4059. DOI: 10.3390/ijerph18084059. PMID: 33921458. PMCID: PMC8069636.

Mohr A, Dannerbeck L, Lange TJ, Pfeifer M, Blaas S, Salzberger B, et al. Cardiopulmonary exercise pattern in patients with persistent dyspnoea after recovery from COVID-19. Multidiscip Respir Med 2021;16:732. DOI: 10.4081/mrm.2021.732. PMID: 33623700. PMCID: PMC7893311.

Neunhaeuserer D, Niebauer J, Degano G, Baioccato V, Borjesson M, Casasco M, et al. Sports and exercise medicine in Europe and the advances in the last decade. Br J Sports Med 2021;55:1122-4. DOI: 10.1136/bjsports-2021-103983. Epub 2021 May 12. PMID: 33980547.

Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. EClinicalMedicine 2021;31:100683. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100683. PMID: 33490928. PMCID: PMC7808914.

Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2016;134:e653-e699. DOI: 10.1161/CIR.000000000000461. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27881567.

Van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2020.

Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical Applications: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Zhou M, Wong CK, Un KC, Lau YM, Lee JC, Tam FC, et al. Cardiovascular sequelae in uncomplicated COVID-19 survivors. PLoS One 2021;16:e0246732. DOI: 10.1371/journal.pone.0246732. PMID: 33571321. PMCID: PMC7877588.

Bijlagen bij module 7

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Overweeg in overleg met de patiënt de inzet van inspanningsdiagnostiek met ademgasanalyse (CPET) indien er na COVID-19 sprake is van ≥ 1 van de volgende factoren: <ul style="list-style-type: none"> onduidelijkheid over de veiligheid van fysieke inspanning door comorbiditeit op de voor bewegen cruciale orgaansystemen (hart/long en/of bewegingsapparaat) stagnerend herstel van de fysieke fitheid ≥ 3 maanden, ondanks begeleiding (fysio-/oefentherapie, ergotherapie, diëtetiek en eventueel logopedie) in de eerste lijn aanhoudende klachten van vermoeidheid, kortademigheid, aspecifieke thoracale klachten, verminderde inspanningstolerantie of bewegingsangst ≥ 3 maanden, ondanks begeleiding (fysio-/oefentherapie, ergotherapie, diëtetiek en eventueel logopedie) in de eerste lijn 	< 1 jaar	Beperkt effect. Enerzijds kosten voor de uitvoering, anderzijds mogelijk kostenbesparing door het voorkomen van verdere orgaanspecifieke verwijzingen.	Goede selectie van patiënten. Goede spreiding van instellingen die CPET in de integratieve vorm aanbieden.	Geen	Verspreiding van de richtlijn. Monitoring van frequentie van diagnostiek ten aanzien van opschaling (mogelijk levert de COFIT-studie bruikbare informatie op).	Wetenschappelijke verenigingen	

Prisma flowchart

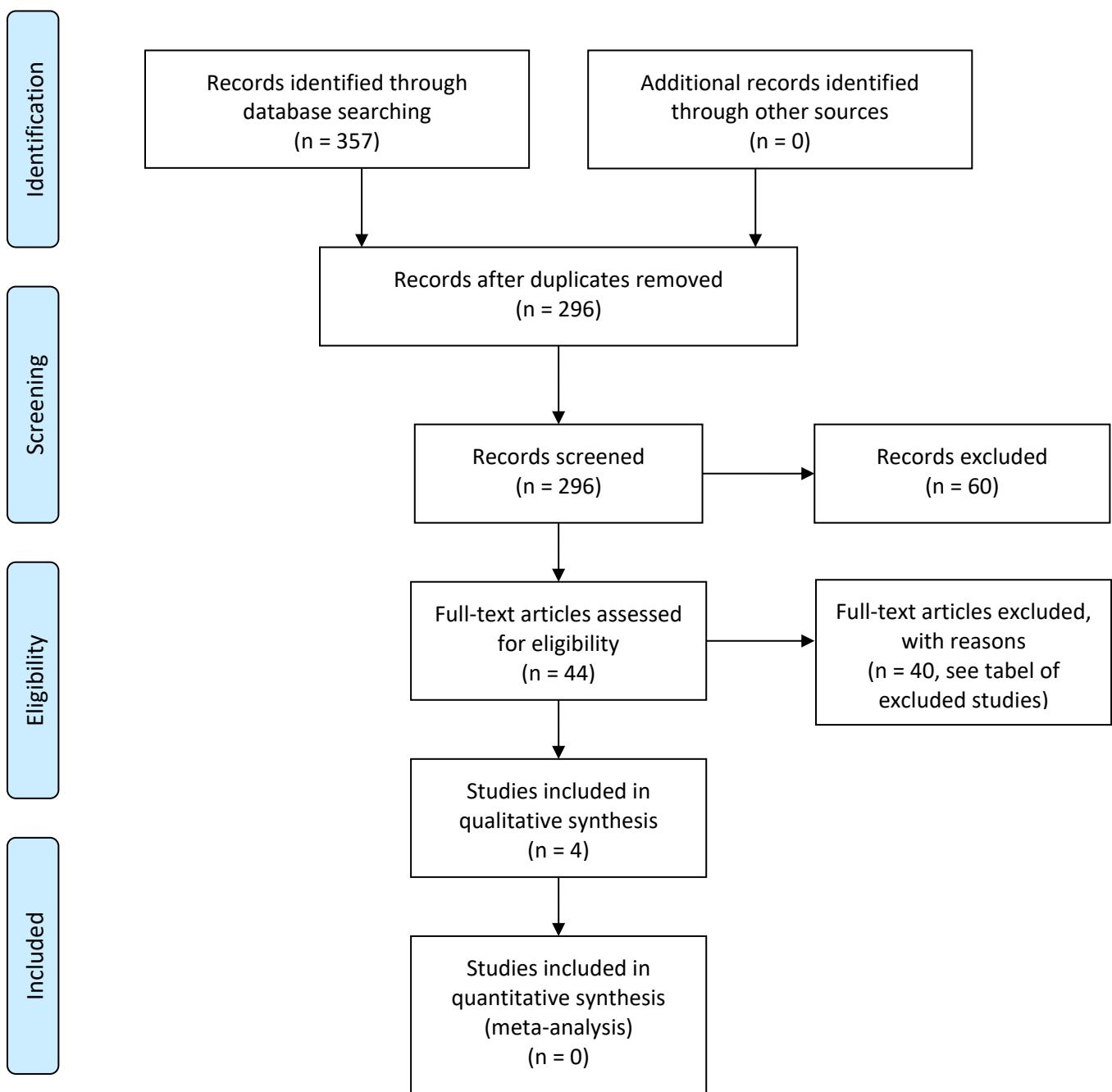


Table of excluded studies – may 4 2021

Author and year	Reason for exclusion
Alawna, 2021	wrong population
Anastasio, 2021	not according to PICO: no CPET
Arnold, 2021	not according to PICO: no CPET
Baricich, 2021	not according to PICO: no respiratory analysis
Barrato, 2021	inclusion < 20 patients
Bellan, 2021	not according to PICO: no CPET
Belli, 2020	not according to PICO: no respiratory analysis
Blanco, 2021	not according to PICO: no CPET
Blokland, 2020	duplicate
Blokland, 2020	not according to PICO: short/inconsistent time between infection and testing
Brawner, 2021	not according to PICO: no respiratory analysis
Candemir, 2020	wrong publication type
Chérrez-Ojeda, 2021	wrong language
Cortese, 2020	wrong publication type
Cortes-Telles, 2021	not according to PICO: no CPET
Cortes-Telles, 2021	duplicate
Cortez, 2020	wrong publication type
Daher, 2021	not according to PICO: no respiratory analysis
De Marzo, 2020	wrong publication type
De Sire, 2021	wrong publication type
Faghy, 2020 (1)	wrong publication type
Faghy, 2020 (2)	wrong publication type
Fanshawe, 2020	wrong publication type
Foppiani, 2020	wrong publication type
Fumagalli, 2020	not according to PICO: no CPET
Gao, 2021	inclusion < 20 patients
González, 2021	not according to PICO: no CPET
Guler, 2021	not according to PICO: no CPET
Huang, 2020	not according to PICO: no CPET
Hussain, 2020	wrong publication type
John Wort, 2020	wrong publication type
Lerum, 2021	not according to PICO: no CPET
Milovancev, 2021	inclusion < 20 patients
Mohr, 2021	inclusion < 20 patients
Puchner, 2021	not according to PICO: no CPET
Salini, 2020	wrong publication type
Thomas, 2021	wrong publication type
van den Borst, 2020	not according to PICO: no CPET
Wootton, 2020	not according to PICO: no CPET
Zhou, 2021	not according to PICO: no respiratory analysis

PRISMA flowchart – Search September 7

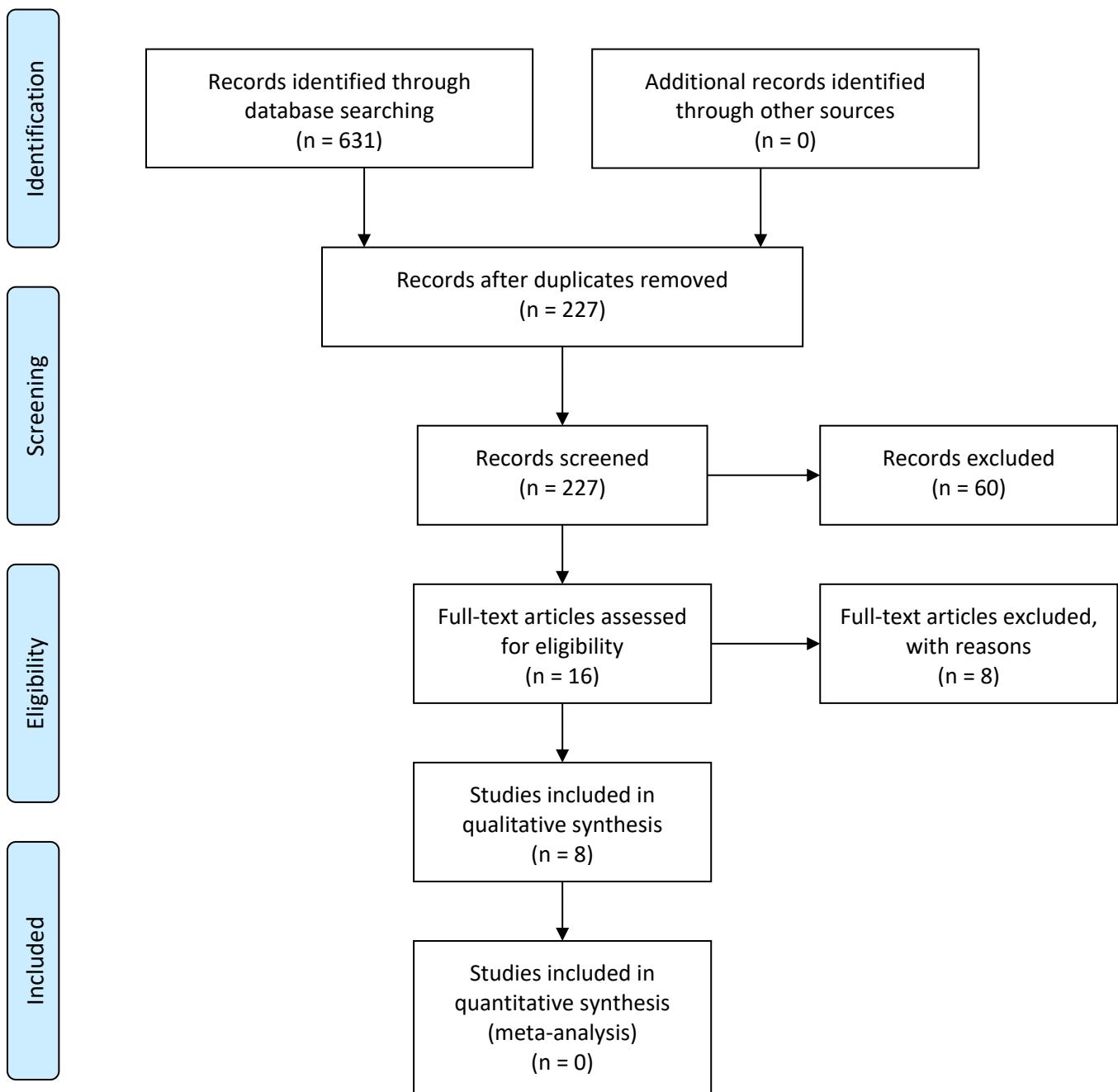


Table of excluded studies – September 7 2021

Author and year	Reason for exclusion
Acer, 2021	Time between infection and test unknown. The authors only mention 'after 3 months of the second wave of the pandemic in Turkey'.
Bandera, 2021	Abstract only.
Cavigli, 2021	Likely, a number of patients were <6 weeks post infection.
Frésard, 2021	Abstract only.
Johnsen, 2021	Limited reporting of CPET results and patients referred by the GP could have been <6 weeks post infection. Unclear how many of these patients performed the CPET.
Komici, 2021	Patients probably <6 weeks post infection.
Simonelli, 2021	Review, focussing on physical performance, not only CPET. Decided to include the eligible observational studies.
Tejtel, 2021	Poster.

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Wat is de waarde en/of plaats van inspanningsdiagnostiek (CPET) in de nazorg voor patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 4-5-2021, 7-9-2021
Periode: 2019-zie toelichting	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorf (Kennisinstituut)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	

Toelichting:

Voor deze vraag is gezocht met de volgende elementen:

7-9-2021

Update en ingedeeld op studiedesign.

4-5-2021

COVID-19 en **CPET**

Twee van de drie sleutelartikelen worden niet gevonden.

Goërtz et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?. ERJ Open Res. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020. eCollection 2020 Oct.

Artikel gaat niet over CPET

Ross et al. [Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association](#). American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Stroke Council. Circulation. 2016 Dec 13;134(24):e653-e699. doi: 10.1161/CIR.0000000000000461. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27881567 Review.

Artikel gaat niet over COVID-19

Een additioneel sleutelartikel werd wel gevonden met de huidige strategie:

1. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19
van den Borst B., Peters J.B., Brink M., Schoon Y., Bleeker-Rovers C.P., Schers H., van Hees H.W.H., van Helvoort H., van den Boogaard M., van der Hoeven H., Reijers M.H., Prokop M., Vercoulen J., van den Heuvel M.

Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America (2020). Date of Publication: 21 Nov 2020

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld t.o.v. Rayyan 4-5-2021
SRs	18	6	9
RCTs	101	21	63
Diagnostisch	97	41	48
Observationele studies	63	29	41
Overig	191	64	66

Totaal			224
4-5-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	10	4	10
RCTs			
Observationele studies			
Overig	257	86	286
Totaal			296

Zoekstrategie

Embase

7-9-2021

No.	Query	Results
#19	#3 NOT #15 NOT #14 NOT #13 NOT #12 Overige	191
#18	#15 NOT #14 NOT #13 NOT #12 OBS	63
#17	#14 NOT #13 NOT #12 Diagnostisch	97
#16	#13 NOT #12 RCT	101
#15	#3 AND #11	188
#14	#3 AND #9	135
#13	#3 AND #10	108
#12	#3 AND #8 SR	18
#11	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6672715
#10	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3302394
#9	'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw	8425978
#8	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR	1

No.	Query	Results
	((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthe*):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthe*':ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'conference review':it OR 'editorial':it OR 'letter':it OR 'note':it)	
#7	#4 OR #5 OR #6	3
#6	persistent AND symptoms AND 3 AND months AND after AND a AND 'sars 2' AND infection AND the AND 'post covid 19' AND syndrome AND herck cov	1
#5	exercise AND capacity AND mechanical AND blokland AND 2020	1
#4	importance AND of AND assessing AND cardiorespiratory AND in AND practice AND case AND for AND fitness AND as AND clinical AND vital AND sign AND a AND scientific AND statement AND from AND the AND american AND heart AND association	1
#3	#1 AND #2	266
#2	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	137124
#1	'exercise test'/exp OR cpet:ti,ab,kw OR ((cardio* NEAR/2 ('exercise' OR fitness)):ti,ab,kw) OR 'cardiopulmonary exercise testing'/exp OR ((vo2 NEAR/2 (peak OR max OR at)):ti,ab,kw) OR wmax:ti,ab,kw OR (((peak OR maximal) NEAR/2 'oxygen uptake'):ti,ab,kw) OR 'maximal wattage':ti,ab,kw OR (((anaerobic OR ventilatory) NEAR/2 threshold):ti,ab,kw) OR vo2max:ti,ab,kw OR vo2peak:ti,ab,kw	122657

4-5-2021

No.	Query	Results
#10	#3 NOT #9 Overige	257
#9	#3 AND #8 SR	10
#8	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3	1

No.	Query	Results
	(review* OR overview*):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthe*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasyntehes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	
#7	#4 OR #5 OR #6	3
#6	persistent AND symptoms AND 3 AND months AND after AND a AND 'sars 2' AND infection AND the AND 'post covid 19' AND syndrome AND herck	cov 1
#5	exercise AND capacity AND mechanical AND blokland AND 2020	1
#4	importance AND of AND assessing AND cardiorespiratory AND in AND practice AND case AND for AND fitness AND as AND clinical AND vital AND sign AND a AND scientific AND statement AND from AND the AND american AND heart AND association	1
#3	#1 AND #2	266
#2	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	137124
#1	'exercise test'/exp OR cpet:ti,ab,kw OR ((cardio* NEAR/2 ('exercise' OR fitness)):ti,ab,kw) OR 'cardiopulmonary exercise testing'/exp OR ((vo2 NEAR/2 (peak OR max OR at)):ti,ab,kw) OR wmax:ti,ab,kw OR (((peak OR maximal) NEAR/2 'oxygen uptake'):ti,ab,kw) OR 'maximal wattage':ti,ab,kw OR (((anaerobic OR ventilatory) NEAR/2 threshold):ti,ab,kw) OR VO2max:ti,ab,kw OR VO2peak:ti,ab,kw	122657

Ovid/Medline

7-9-2021

#	Searches	Results
16	4 not 12 not 11 not 10 not 9 Overige	64
15	12 not 11 not 10 not 9 OBS	29
14	11 not 10 not 9 Diagnostisch	41
13	10 not 9 RCT	21
12	4 and 8	60
11	4 and 7	47
10	4 and 6	22

9	4 and 5 SR	6
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3930870
7	(exp Sensitivity/ and Specificity/) or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt.	6980287
6	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2161341
5	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	516922
4	2 and 3	161
3	exp Exercise Test/ or cpet.ti,ab,kf. or (cardio* adj2 (exercise or fitness)).ti,ab,kf. or (vo2 adj2 (peak or max or at)).ti,ab,kf. or wmax.ti,ab,kf. or ((peak or maximal) adj2 oxygen uptake).ti,ab,kf. or maximal wattage.ti,ab,kf. or ((anaerobic or ventilatory) adj2 threshold).ti,ab,kf. or VO2max.ti,ab,kf. or VO2peak.ti,ab,kf.	93208
2	limit 1 to dt="20191201-20220101"	173555
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or "2019ncov" or "covid" or "covid19" or "covid 19*" or "sarscov2*" or "sarscov-2*" or "sars cov 2*" or "sars cov2*" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2*" or "sars corona virus 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov2*" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	186183

4-5-2021

#	Searches	Results
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or "2019ncov" or "covid" or "covid19" or "covid 19*" or "sarscov2*" or "sarscov-2*" or "sars cov 2*" or "sars cov2*" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2*" or "sars corona virus 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov2*" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	144972
2	limit 1 to dt="20191201-20220101"	132346

3	exp Exercise Test/ or cpet.ti,ab,kf. or (cardio* adj2 (exercise or fitness)).ti,ab,kf. or (vo2 adj2 (peak or max or at)).ti,ab,kf. or wmax.ti,ab,kf. or ((peak or maximal) adj2 oxygen uptake).ti,ab,kf. or maximal wattage.ti,ab,kf. or ((anaerobic or ventilatory) adj2 threshold).ti,ab,kf. OR VO2max.ti,ab,kf. OR VO2peak.ti,ab,kf.	86988
4	2 and 3	86
5	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ((data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	493778
6	4 and 5	4
7	4 not 6	82

Module 8 CT thorax

Achtergrond

Een deel van de patiënten met een doorgemaakte COVID-19-pneumonie blijft pulmonale klachten houden en/of ervaart vertraagd herstel (zie module Natuurlijk beloop). Het is onduidelijk of een CT thorax (al dan niet met intraveneus contrastmiddel) pulmonale afwijkingen ten gevolge van een doorgemaakte COVID-19-pneumonie kan opsporen.

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van een CT thorax in de nazorg van patiënten met aanhoudende pulmonale klachten na COVID-19?

Clinical question

What is the value of CT thorax in post-acute care for patients with persisting pulmonary complaints after COVID-19?

Search and select

Table 1: PICOs

PICO 1

Patients	Patients with persisting pulmonary complaints after COVID-19 (≥ 4 weeks from onset of COVID-19)
Intervention	Post-acute care including the use of CT thorax
Comparison	Post-acute care without the use of CT thorax
Outcome measures	Patient satisfaction, quality of life, treatment consequences (medication, number of interventions)
Other selection criteria	Study design: Systematic review, RCT and observational studies Follow-up: at least 6 weeks after COVID-19 Study population: at least 10 patients per arm and 20 in the total study

PICO 2

Patients	Patients who have experienced COVID-19 (≥ 4 weeks from onset of acute COVID-19 illness)
Intervention	CT thorax imaging
Comparison	-
Outcome measures	Treatment consequences (medication, number of interventions), frequency of CT abnormalities
Other selection criteria	Study design: RCT and observational studies Follow-up: at least 6 weeks after COVID-19 infection Study population: study population at least 20

The working group estimated that the probability that intervention studies as indicated by PICO 1 have not yet been published as high. In case no studies were found in line with PICO 1, the systematically searched literature would be used to describe findings by CT thorax, as indicated by PICO 2. This evidence cannot be graded.

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2019 up to and including May 4, 2021. The search was updated on September 7, 2012. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). No studies were found to support PICO 1. Studies were selected based on the criteria as described in PICO 2. Studies published between May 4 and September 9, 2021 were included only if (1) the results were divergent from the prior conclusions; (2) the results provided new insights; or (3) the study population was very large (>1000 patients). The appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowchart and exclusion table of the first as well as the updated search, showing the number of hits, and the reasons of exclusion.

Relevant outcome measures

The working group did not define the outcome measures a priori, but followed the definitions used in literature.

The following abnormalities on CT were considered relevant at follow-up: ground-glass opacity (GGO), parenchymal bands or fibrous stripes, consolidation (%), interstitial thickening or interlobular septal thickening, bronchovascular bundle distortion or bronchiectasis. Also severity and probability CT scoring methods like CT score, TSS score and CORADS were considered relevant.

Results

No studies were included in the analysis of the literature. A descriptive summary of CT thorax findings (PICO 2) from one meta-analysis and nine additional observational studies published before May 4, is presented in tables 2 and 3. In the updated search, 20 additional studies were identified. Since the results were in line with the previous conclusions, they are not described in detail. Due to the explorative nature of the data, the evidence could not be graded.

Description of studies

Important study characteristics are summarized in table 2.

Results

No intervention studies were found (PICO 1). A descriptive summary of CT findings (PICO 2) from 20 studies is presented in table 3. Study populations were heterogeneous and definitions for CT abnormalities varied or were not reported. In 20 studies, GGO appearance was reported in 12 to 86.9% of patients. In 11 studies, parenchymal band or fibrous stripe was reported in 11 to 69.2% of patients. In 10 studies, bronchovascular bundle distortion or bronchiectasis was found in 1.6 to 72% of patients. In 13 studies, consolidation was observed in 1.1 to 64% of patients. In 8 studies, interstitial thickening or interlobular septal thickening was reported in 0.8 to 80.7% of patients. Three studies reported CT score (0-25) and found mean scores from 2 to 7.2. Only one study reported TSS score (4.8 ± 3.9).

Only one study reported quality of life in association with CT findings. Differences in SF-12 scores were neither significant nor clinically relevant with 30.9 ± 1.7 in 31 patients with improved CT versus 31.3 ± 1.2 in 8 patients with no improvement on CT. Patient satisfaction was not reported in the included studies.

Due to the explorative nature of the data, the evidence could not be graded.

Table 2: Baseline characteristics of included studies

Study	Study design	Participants who completed follow-up (number, age, sex)	Severe cases	Comorbidities	Country
Liu, 2020	Retrospective	N=51 Age 46.6 ± 13.9 41.2% male	NA	Hypertension 13.7%; Diabetes mellitus 7.8%; Coronary heart disease 2%	China
Zhao, 2020	Retrospective	N= 55 Age 47.7 ± 15.5 58.2% male	7.3%	Hypertension 10.9%; Diabetes mellitus 3.6%; Cardiovascular disease 3.6%	China
Zhong, 2020	Retrospective	N=52 Age 45.5 ± 13.7 55.8% male	36.5%	Hypertension 23.1%; Diabetes mellitus 9.6%; Cardiac disease 5.8%; Cerebrovascular Disease 1.9%	China
Liang, 2020	Prospective	N=21 Age 41.3 ± 13.8 28% male	9.2%	Hypertension 6.6%; Cardiovascular disease 1.3%; Diabetes mellitus 3.9%; Thyroid disease 2.6%; Pulmonary tuberculosis 6.6%; Chronic bronchitis 3.9%; Asthma 2.6%	China
Tabatabaei, 2020	Retrospective	N=52 Age 50.2 ± 13.1 61.5% male	NA	Cardiac disease 11.5%; Diabetes mellitus 7.7%; Hypertension; 3.8%; Pulmonary disease 3.8%	Iran
Van den Borst, 2020	Prospective	N=84 Age 59 ± 14 60% male	37.1%	Cardiovascular disease 24%; Asthma 10%; COPD 6%; Hypertension 28%; Diabetes mellitus 14%; Chronic kidney disease 8%; Malignancy 20%; Immunocompromised status 15%	The Netherlands
Smet, 2021	Retrospective	N=220 Age 53 ± 13 61.4% male	100%	Hypertension 34.1%; Diabetes mellitus 17.7%	Belgium
Lerum, 2020	Prospective	N=103 Age 59 [49, 72] 52% male	14.6%	Hypertension 34.0%; Diabetes Mellitus 7.8%	Norway
Huang, 2019	"ambidirectional"	N=353 Age 57 [47, 65] 52% male	29.8%	Hypertension 29.1%; Diabetes Mellitus 11.9%; Cardiovascular disease 7.4%; Cerebrovascular disease 2.7%; Malignancy 2.5%; COPD 1.8%; Chronic Kidney Disease 1.6%	China
Guler, 2021	Prospective	N=52 Age 57.2 ± 12.1 59.3% male	58.4%	Hypertension 35.4%; Diabetes Mellitus 20.4%; Interstitial lung disease 4.4%; COPD 8.0%; Asthma 13.3%; GERD 9.7%; Sleep apnea 10.6%; Chronic heart failure 9.7%; Chronic Kidney Disease 11.5%; Malignancy 5.3%	Switzerland
Han, 2021	Prospective	N=114 Age 54 ± 12 70.2% male	NA	Hypertension 28.1%; Diabetes Mellitus 11.4%; Chronic pulmonary disease 14.0%	China
Zhang, 2021	Retrospective	N=122 Age 51 [31.8, 61.0] 49.7% male	26.5%	Emphysema 1%; Chronic bronchitis 1.6%; OTB 1.3%; Advanced ILD 0.6%; Hypertension 10.6%; Diabetes 3.5%; Coronary disease 2.6%	China

Gonzalez, 2021	Prospective	N=57 Age 60 [48, 65] 74.2% male	NA	Hypertension 37.1%; Diabetes mellitus 14.5%; Chronic heart disease 9.7%; Asthma 4.8%; COPD 4.8%	Spain
Parry, 2021	Retrospective	N=81 Age 51.8 ± 11.7 61.7% male	NA	Diabetes mellitus 17.3%; Hypertension 17.3%; COPD 11.1%; CKD 3.7%; CLD 3.7%; CAD 2.5%; Malignancy 2.5%; Immune suppression 1.2%	India
Froidure, 2021	Retrospective	N=107 Age 60 [53, 68] 59% male	100%	Overweight 63%; Documented respiratory condition 19%; Diabetes 22%; Hypertension 47%; Hypercholesterolemia 42%	Belgium
Morin, 2021	Prospective	N=170 Age 60.9 ± 16.1 57.9% male	NA	Hypertension 47.1%; Obesity 37.0%; Diabetes 26.8%; Chronic heart disease 16.1%; Respiratory disease (other than COPD) 15.7%; Chronic kidney disease 10.7%; Active cancer 3.8%; Other immunosuppression 3.8%	France
Liu, 2021	Prospective	N=41 Age 50 ± 14 54% male	37%	Diabetes 2%; Hypertension 7%; COPD 5%; Cardiovascular disease 2%; Hepatic disease 2%	China
Stylemans, 2021 (follow-up to Smet)	Retrospective	N=63 Age 56 [50, 64] 74% male	100%	Diabetes 15%; arterial hypertension 32%	Belgium
Gianella, 2021	Prospective	N=39 Age 62.5 [51, 71] 78% male	NA	Hypertension 28%; Diabetes 13%; Cardiovascular diseases 17.9%; Coronary heart disease 10%; Chronic respiratory diseases 21%; COPD 8%; Asthma 13%; Chronic kidney disease 8%; Malignancy 10%	Switzerland
Sonnweber, 2021	Prospective	N=145 Age 57±14 57% male	NA	Cardiovascular disease 40%; Hypertension 30%; Pulmonary disease 19%; Metabolic disease 43%; Chronic kidney disease 7%; Chronic liver disease 6%; Malignancy 12%; Immunodeficiency 6%	Austria

Table 3. CT abnormalities at follow-up

Study	Time of CT scan	GGO % (N)	Parenchymal band or fibrous stripe % (N)	Bronchovascular bundle distortion or bronchiectasis % (N)	Consolidation % (N)	Interstitial thickening or interlobular septal thickening % (N)	CT score (0-25)	TSS score
Liu, 2020	31 (20–37) days after discharge	33.3% (17)	NA	3.9% (2)	2.0% (1)	35.3% (18)	NR	NR
Zhao, 2020	64–93 days after Discharge	12.7% (7)	NA	NA	NA	27.3% (15)	NR	NR
Zhong, 2020	39.6 ± 6.0 days after symptom onset; 19.7 ± 4.1 days after discharge	63.5% (33)	36.5% (19)	7.7% (4)	9.6% (5)	5.8% (3)	NR	NR
Liang, 2020	3 months after discharge	23.8% (5)	NA	NA	NA	NA	NR	NR
Tabatabaei, 2020	91 ± 15.5 days after initial CT	36.5% (19)	19.2% (10)	NA	NA	NA	NR	NR
van den Borst, 2020	13.0 ± 2.2 weeks after symptom onset; 9.1 ± 1.6 weeks after discharge	86.9% (73)	64.3% (54)	60.7% (51)	NA	NA	NR	NR
Smet, 2021	74 ± 12 days after Diagnosis	25.0% (55)	NA	NA	3.6% (8)	NA	NR	NR
Lerum, 2020	83 [73, 90] days after hospital admission	23.3% (24)	18.4% (19)	NA	NA	NA	NR	NR
Huang, 2021	186 [175, 199] days after symptom onset	44.8% (158)	15.9% (56)	NA	1.1% (4)	0.8% (3)	NR	NR
Guler, 2021	128 [108, 144] days after symptom onset	57.7% (30)	51.9% (27)	38.5% (20)	28.8% (15)	1.9% (1)	NR	NR
Han, 2021	175 ± 20 days after symptom onset	62.3% (71)	NA	10.5% (12)	23.7% (27)	NA	NR	NR
Zhang, 2021	> 12 weeks after discharge (longest follow-up)	51.6% (63/122)	32% (39/122)	1.6% (2/122)	3.3% (4/122)	NA	NA	NA
Gonzalez, 2021	3 months after hospital discharge	59.6% (34/57)	NA	71.9% (41/57)	15.8% (9/57)	80.7% (46/57)	NA	4.8 ± 3.9

Parry, 2021	101.4 ± 9.8 days since first chest CT	20% (16/81)	11% (9/81)	7% (6/81)	12% (10/81)	5% (4/81)	NA	NA
Froidure, 2021	103 [85, 114] days after hospital admission	67% (73)	NA	NA	7% (8)	NA	NA	NA
Morin, 2021	4 months after hospitalization	42.4% (72/170)	19.4% (33/170)	NA	NA	NA	NA	NA
Liu, 2021	3 and 7 months after discharge	3m: 27% (11/41); 7m: 12% (5/41)	3m: 54% (22/41); 7m: 41% (17/41)	3m: 34% (14/41); 7m: 29% (12/41)	3m: 15% (6/41); 7m: 10% (4/41)	3m: 41% (17/41); 7m: 32% (13/41)	NA	NA
Stylemans, 2021	10 weeks and 6 months after COVID-19 pneumonia diagnosis	6m: 100% in 22 patients with CT score ≥ 5.	NA	NA	NA	NA	10w: 7 [4, 10]; 6m: 2 [0, 5]	NA
Gianella, 2021	3 months after admission	58% (23/39)	69.2% (27/39)	NA	2.6% (1/39)	NA	6.9 ± 5.0	NA
Sonnweber, 2021	60 and 100 days after COVID-19 diagnosis	60d: 70%; 100d: 52%	NA	60d: 32%; 100d: 6%	60d: 64%; 100d: 7%	NA	60d: 7.2 ± 0.6; 100d: 4.1 ± 0.7	NA

Values are shown as mean ± SD or median [Q1, Q3]. Abbreviations: CT computed tomography, GGO ground glass appearance, NA not applicable, NR not reported in systematic review. CORADS were not reported in the included studies.

Conclusions

It is unclear whether post-acute care including the use of CT thorax affects patient satisfaction, quality of life or treatment consequences compared to post-acute care without the use of CT thorax for patients with persisting pulmonary complaints after COVID-19.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Er is literatuuronderzoek verricht naar de voor- en nadelen van nazorg op basis van CT thorax bij patiënten met aanhoudende pulmonale klachten na COVID-19. Er zijn geen voordelen gevonden voor het standaard uitvoeren van een CT-scan. Nadelen kunnen zijn dat er longafwijkingen worden gevonden waarvan de (klinische) significantie onbekend is. Dit kan tot onrust leiden bij de patiënt en mogelijk tot onnodige follow-up CT-scans. Een ander nadeel kan zijn dat er ongewenste nevenbevindingen worden gevonden waarvan de klinische significantie onduidelijk is (bijvoorbeeld incidentalomen).

De prevalenties van gerapporteerde CT-afwijkingen tussen de onderzoeken varieert enorm. Dit komt mogelijk doordat er verschillen in de definities van de gerapporteerde afwijkingen bestaan of dat de gerapporteerde afwijkingen niet goed gespecificeerd zijn. De onderzoeken beschreven bij hoeveel patiënten een afwijking (bijvoorbeeld ground-glass opacity, GGO) voorkwam, maar niet de ernst van de afwijkingen. Niet in alle onderzoeken beoordeelden radiologische experts de CT-scans. Het is ook onduidelijk of de kwaliteit van de CT-scan mogelijk een rol speelt. Verschillen in het moment van het vervaardigen van een CT-scan kunnen grote gevolgen hebben voor de gevonden prevalentie van CT-afwijkingen. Hoe korter de follow-upduur, hoe meer afwijkingen aanwezig zullen zijn. Omgekeerd: hoe langer de follow-upduur, hoe waarschijnlijker het is dat afwijkingen resorberen.

Los van de heterogeniteit van de onderzoeken beschrijven maar 2 studies de relatie tussen de gevonden CT-afwijkingen en de ervaren klachten of kwaliteit van leven van de patiënt. Maar in 1 onderzoek wordt beschreven dat patiënten met aanhoudende benauwdheid meer CT-afwijkingen hebben. Meerdere onderzoeken beschrijven wel een mogelijke relatie tussen CT-afwijkingen op follow-up scans en een lagere longfunctie, maar het blijft onduidelijk wat de exacte relatie is met de (aanhoudende) klachten. Chen (2021) beschrijft dat afwijkingen op een CT-scan na een jaar geassocieerd zijn met een lage totale longcapaciteit (TLC) en restvolume (RV), hoewel de TLC en RV binnen de normaalwaarden vielen. Zhou (2021) vond vergelijkbare resultaten met een follow-up van 3 maanden. Johnsen (2021) vond een significante maar beperkte associatie tussen afwijkingen op de CT-scan en het FEV1. Ook Bardekci (2021) en Frija-Masson (2021) vonden een correlatie tussen afwijkingen op de CT-scan en FEV1. Van den Borst rapporteerde een afgenoemde longdiffusiecapaciteit bij patiënten met pulmonale parenchymafwijkingen op de CT-scan na 3 maanden. Strumiliene (2021) en Orzes (2021) vonden ook een associatie tussen afwijkingen op de CT-scan en een afgenoemde diffusiecapaciteit. Yin (2021) vond een associatie tussen afwijkingen op de CT-scan na 3 maanden en aanhoudende dyspneu. Darcis (2021) vond daarentegen geen associatie tussen GGO na 3 maanden en aanhoudende klachten.

Hoewel er dus aanwijzingen zijn voor een relatie tussen afwijkingen op de CT-scan en een verminderde longfunctie, zijn de klinische relevantie en eventuele behandelconsequenties van gevonden afwijkingen op CT vooralsnog onduidelijk.

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gevonden die de cruciale uitkomstmaten beschrijven. De kwaliteit van het bewijs is daarom zeer laag. Hier ligt een kennislacune. De heterogeniteit tussen de onderzoeken is hoog wat betreft de populatie, bijvoorbeeld van 7 tot 100% ernstige klachten. Slechts een deel van de onderzoeken is prospectief opgezet, waarbij de CT thorax na een aantal maanden wordt uitgevoerd bij alle patiënten uit het onderzoek. Daar kunnen echter ook patiënten zonder aanhoudende klachten tussen zitten.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Sommige patiënten willen zelf graag een CT-scan om (ernstige) longafwijkingen uit te sluiten. Een CT-scan leidt mogelijk tot geruststelling indien er geen afwijkingen worden gevonden. Uit de literatuur blijkt echter ook dat in een deel van de onderzoeken hoge prevalenties van afwijkingen worden gevonden op de scan. Het zou dus ook juist tot ongewenste ongerustheid kunnen leiden bij patiënten, omdat onduidelijk is wat de waarde is van eventuele gevonden afwijkingen op de scan. Het is belangrijk om de voor- en nadelen van extra diagnostiek middels een CT thorax te bespreken met de patiënt.

Kosten

Indien bij alle patiënten met aanhoudende pulmonale klachten na COVID-19 standaard een CT thorax zou worden gemaakt, zouden de totale kosten hoog zijn, omdat het om hoge patiëntenaantallen gaat. De kosten voor het uitvoeren van een CT thorax in individuele gevallen zijn acceptabel.

Aanvaardbaarheid

Het is niet aanvaardbaar om standaard een CT thorax te maken bij patiënten met aanhoudende klachten, omdat er geen bewijs is dat dit het nazorgtraject kan beïnvloeden. Ook is er geen bewijs dat gevonden afwijkingen een relatie hebben met de klachten. In individuele gevallen kan in samenspraak met de patiënt of indien andere diagnoses moeten worden uitgesloten wel een CT-scan worden overwogen. Bij een vermoeden van een longembolie kan een CTA pulmonalis worden verricht. In andere gevallen juist een HRCT thorax zonder contrast.

Haalbaarheid

Het standaard uitvoeren van een CT thorax bij alle patiënten met aanhoudende pulmonale klachten na COVID-19 zou niet haalbaar zijn. In individuele gevallen is het wel haalbaar.

Waarom deze aanbeveling/rationale

Er zijn geen interventieonderzoeken verricht die bevindingen op de CT-scan hebben gebruikt om het nazorgtraject in te richten. Eén onderzoek vond een associatie tussen longafwijkingen op de scan en benauwdheid. Het is daarbij onzeker wat de klinische relevantie en eventuele behandelconsequenties zijn van een licht lagere longfunctie bij patiënten met afwijkingen op de CT-scan. Daarnaast is er een grote variatie in het voorkomen van longafwijkingen tussen de verschillende onderzoeken, o.a. door verschillen in timing en de definitie van CT-afwijkingen. Het is onbekend of het uitvoeren van een CT-scan de patiënttevredenheid beïnvloedt. Het standaard uitvoeren van een CT thorax bij alle patiënten met aanhoudende pulmonale klachten na COVID-19 zou niet haalbaar zijn. Indien andere diagnoses moeten worden uitgesloten, kan wel een CT thorax worden overwogen. Bij een

vermoeden van een longembolie kan een CTA pulmonalis worden verricht. In andere gevallen juist een HRCT thorax zonder contrast.

Aanbeveling

Voer geen CT thorax uit bij COVID-19-patiënten met aanhoudende pulmonale klachten, tenzij andere diagnoses moeten worden uitgesloten.

Referenties

- Bardakci MI, Ozturk EN, Ozkarafakili MA, Ozkurt H, Yanc U, Yildiz Sevgi D. Evaluation of long-term radiological findings, pulmonary functions, and health-related quality of life in survivors of severe COVID-19. *J Med Virol* 2021;93:5574-81. DOI: 10.1002/jmv.27101. Epub 2021 May 31. PMID: 34032292. PMCID: PMC8242735.
- Van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment 3 Months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2021;73:e1089-e1098. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750. PMID: 33220049. PMCID: PMC7717214.
- Chen Y, Ding C, Yu L, Guo W, Feng X, Yu L, et al. One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med* 2021;19:191. DOI: 10.1186/s12916-021-02056-8. PMID: 34365975. PMCID: PMC8349604.
- Darcis G, Bouquegneau A, Maes N, Thys M, Henket M, Labye F, et al. Long-term clinical follow-up of patients suffering from moderate-to-severe COVID-19 infection: a monocentric prospective observational cohort study. *Int J Infect Dis* 2021;109:209-16. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.07.016. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34273510. PMCID: PMC8278829.
- Frija-Masson J, Debray MP, Boussouar S, Khalil A, Bancal C, Motiejunaite J, et al. Residual ground glass opacities three months after Covid-19 pneumonia correlate to alteration of respiratory function: The post Covid M3 study. *Respir Med* 2021;184:106435. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106435. Epub 2021 May 15. PMID: 34020126. PMCID: PMC8123365.
- Froidure A, Mahsouli A, Liistro G, De Greef J, Belkhir L, Gérard L, et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir Med* 2021;181:106383. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106383. Epub 2021 Apr 4. PMID: 33839588. PMCID: PMC8019490.
- Gianella P, Rigamonti E, Marando M, Tamburello A, Grazioli Gauthier L, Argentieri G, et al. Clinical, radiological and functional outcomes in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: a prospective observational study. *BMC Pulm Med* 2021;21:136. DOI: 10.1186/s12890-021-01509-3. PMID: 33902513. PMCID: PMC8072729.
- González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al.; CIBERESUCICOVID Project (COV20/00110, ISCIII). Pulmonary function and radiologic features in survivors of critical COVID-19: a 3-month prospective cohort. *Chest* 2021;S0012-3692(21)00464-5. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.062. Epub ahead of print. PMID: 33676998. PMCID: PMC7930807.
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867. PMCID: PMC7833295.
- Johnsen S, Sattler SM, Miskowiak KW, Kunalan K, Victor A, Pedersen L, et al. Descriptive analysis of long COVID sequelae identified in a multidisciplinary clinic serviehave102esed and

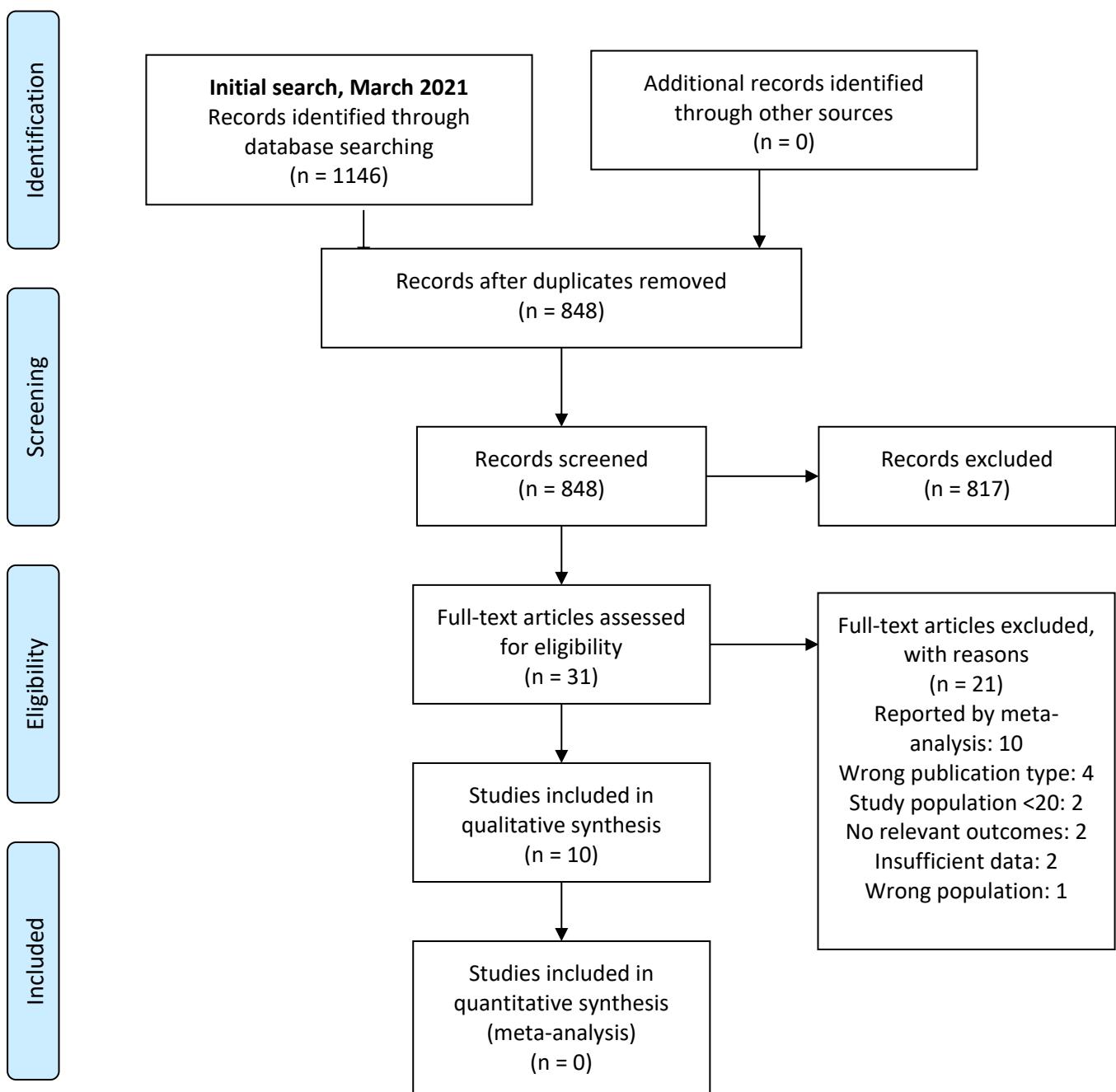
- non-hospitalised patients. *ERJ Open Res* 2021;7:00205-2021. DOI: 10.1183/23120541.00205-2021. PMID: 34345629. PMCID: PMC8091683.
- Liu M, Lv F, Huang Y, Xiao K. Follow-up study of the chest CT characteristics of COVID-19 survivors seven months after recovery. *Front Med* 2021;8:636298. DOI: 10.3389/fmed.2021.636298. PMID: 33732719. PMCID: PMC7956974.
- Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, et al. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021;325:1525-34. DOI: 10.1001/jama.2021.3331. PMID: 33729425. PMCID: PMC7970386.
- Orzes N, Pini L, Levi G, Uccelli S, Cettolo F, Tantucci C. A prospective evaluation of lung function at three and six months in patients with previous SARS-CoV-2 pneumonia. *Respir Med* 2021;186:106541. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106541. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34280885. PMCID: PMC8272067.
- Parry, AH, Wani, AH, Shah, NN, Jehangir M. Medium-term chest computed tomography (CT) follow-up of COVID-19 pneumonia patients after recovery to assess the rate of resolution and determine the potential predictors of persistent lung changes. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2021;52:. <https://doi.org/10.1186/s43055-021-00434-z>.
- So M, Kabata H, Fukunaga K, Takagi H, Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2021;21:97. DOI: 10.1186/s12890-021-01463-0. PMID: 33752639. PMCID: PMC7983097.
- Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J* 2021;57:2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020. PMID: 33303539. PMCID: PMC7736754.
- Strumiliene E, Zeleckiene I, Bliudzius R, Samuilis A, Zvirblis T, Zablockiene B, et al. Follow-up analysis of pulmonary function, exercise capacity, radiological changes, and quality of life two months after recovery from SARS-CoV-2 pneumonia. *Medicina* 2021;57:568. DOI: 10.3390/medicina57060568. PMID: 34204878. PMCID: PMC8229364.
- Stylemans D, Smet J, Hanon S, Schuermans D, Ilsen B, Vandemeulebroucke J, et al. Evolution of lung function and chest CT 6 months after COVID-19 pneumonia: Real-life data from a Belgian University Hospital. *Respir Med* 2021;182:106421. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106421. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33901788. PMCID: PMC8053365.
- Yin X, Xi X, Min X, Feng Z, Li B, Cai W, et al. Long-term chest CT follow-up in COVID-19 Survivors: 102-361 days after onset. *Ann Transl Med* 2021;9:1231. DOI: 10.21037/atm-21-1438. PMID: 34532368. PMCID: PMC8421980.
- Zhang D, Zhang C, Li X, Zhao J, An C, Peng C, Wang L. Thin-section computed tomography findings and longitudinal variations of the residual pulmonary sequelae after discharge in patients with COVID-19: a short-term follow-up study. *Eur Radiol* 2021;1-12. DOI: 10.1007/s00330-021-07799-9. Epub ahead of print. PMID: 33704519. PMCID: PMC7950423.
- Zhou M, Xu J, Liao T, Yin Z, Yang F, Wang K, et al. Comparison of residual pulmonary abnormalities 3 months after discharge in patients who recover from COVID-19 of different severity. *Front Med* 2021;8:682087. DOI: 10.3389/fmed.2021.682087. PMID: 34249973. PMCID: PMC8270002.

Bijlagen bij module 8

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Voer geen CT thorax uit bij COVID-19-patiënten met aanhoudende pulmonale klachten, tenzij andere diagnoses moeten worden uitgesloten.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Wetenschappelijke verenigingen	

Prisma flowchart

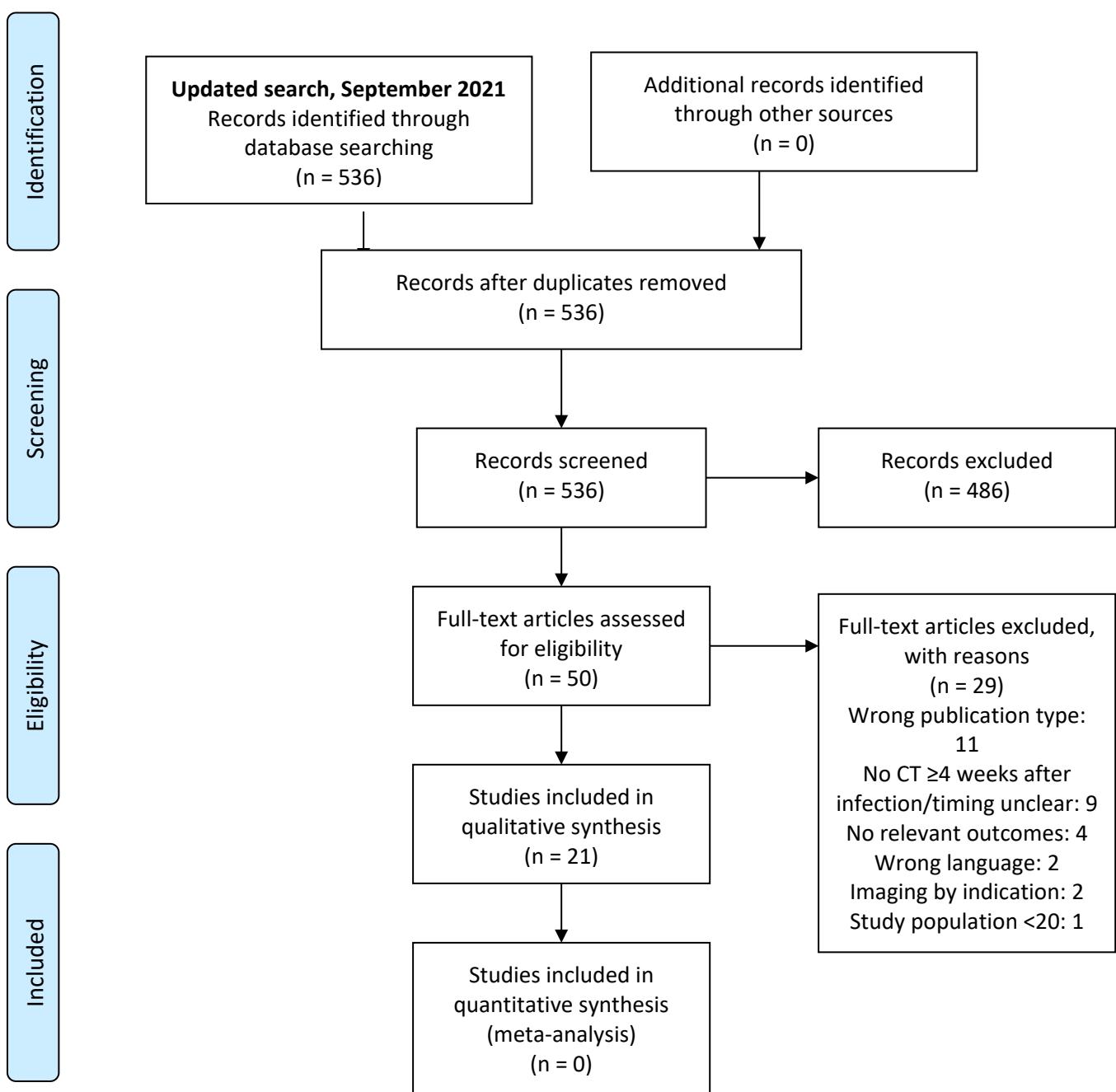


Excluded studies of original search

Table of excluded studies March, 2021

Author and year	Reason for exclusion
Ali, 2021	No relevant outcomes reported
D'Cruz, 2020	No relevant outcomes reported
D'Cruz, 2021	Wrong publication type: abstract
Elder, 2021	Wrong publication type: abstract
Goel, 2020	N<20 patients
Guler, 2021	Reported in SR
Han, 2021	Reported in SR
Huang, 2021	Reported in SR
Lerum, 2021	Reported in SR
Liang, 2020	Reported in SR
Machnicki, 2021	Review, no meta-analysis
Mohr, 2021	N<20 patients
Ren, 2021	Wrong population: reinfection
Rogliani, 2020	Wrong publication type: letter to the editor
Smet, 2021	Reported in SR
Van den Borst, 2020	Reported in SR
Van Gassel, 2021	Wrong publication type: letter to the editor
Willi, 2019	Review; No information about data distribution
Wu, 2021	Reported in SR
Zhao, 2020	Reported in SR
Zhong, 2020	Reported in SR

Prisma flowchart



Excluded studies of updated search

Table of excluded studies September, 2021

Author and year	Reason for exclusion
Almadana-Pachero, 2021	Wrong language
Aydin, 2021	No CT thorax ≥ 4 weeks after infection
Bailey, 2021	Wrong publication type: poster
Belkind, 2021	Wrong language
Blanco, 2021	Wrong publication type: poster
Chimera, 2021	Wrong publication type: poster
Darawshy, 2021	Wrong publication type: poster
Gautam, 2021	No CT thorax ≥ 4 weeks after infection
Grist, 2021	CT timing unclear
Lu, 2021	Wrong publication type: letter to the editor
Miwa, 2021	Population<20
Munker, 2021	No CT thorax ≥ 4 weeks after infection
Nasserie, 2021	Systematic review, no relevant outcomes
Padalkar, 2021	No CT thorax ≥ 4 weeks after infection
Pasau, 2021	Wrong publication type: poster
Patil, 2021	Wrong publication type: poster
Pecoraro	No CT thorax ≥ 4 weeks after infection
Qin, 2021	No CT thorax ≥ 4 weeks after infection
Robey, 2021	Follow-up CT not on whole population
Sanchez-Ramirez, 2021	Systematic review, no relevant outcomes
Singh, 2021	Wrong publication type: abstract
So, 2021	Systematic review, no relevant outcomes
Spielmanns, 2021	No CT thorax ≥ 4 weeks after infection
Taylor, 2021	No CT thorax ≥ 4 weeks after infection
Van Gassel, 2021	No relevant outcomes
Wallis, 2021	Follow-up CT not on whole population
Wells, 2021	Wrong publication type: editorial
Zhang, 2021 (2)	Wrong publication type: letter to the editor
Zhang, 2021 (3)	Wrong publication type: poster

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Wat is de waarde van een CT thorax in de nazorg van patiënten met aanhoudende pulmonale klachten na COVID-19?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 4-5-2021, 9-9-2021
Periode: 2019-zie toelichting	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorf (Kennisinstituut)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	

Toelichting:

9-9-2021

Update met uitwerking verschillende studiedesigns

4-5-2021

Voor deze vraag is gezocht met de volgende elementen:

COVID-19 en CT en lange termijn

Alle sleutelartikelen worden gevonden

Zoekopbrengst

Update 9-9-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld t.o.v. Rayyan 4-5-2021
SRs	59	21	17
RCTs	174	54	79
Diagnostisch	260	138	115
Observationele studies	225	120	96
Overig	566	157	229
Totaal			536
4-5-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	33	19	34
RCTs			
Observationele studies			
Overig	766	328	814
Totaal			848

Zoekstrategie

Embase

9-9-2021

No.	Query	Results
#22	#5 NOT #18 NOT #17 NOT #16 NOT #15 Overige	566
#21	#18 NOT #17 NOT #16 NOT #15 Observationeel	225
#20	#17 NOT #16 NOT #15 Diagnostisch	260
#19	#16 NOT #15 RCT	174
#18	#5 AND #14	481
#17	#5 AND #11	337
#16	#5 AND #13	187
#15	#5 AND #12 SR	59
#14	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6676071
#13	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3369947
#12	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews':jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systematic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ((data extraction*:ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthe*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab	733409
#11	'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic	8425978

No.	Query	Results
	value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw	
#10	#5 AND #9	3
#9	#6 OR #7 OR #8	3
#8	dyspnoea, AND lung AND function AND ct AND findings AND three AND months AND after AND hospital AND admission AND for AND 'covid 19'	1
#7	comprehensive AND health AND assessment AND three AND months AND after AND recovery AND from AND acute AND 'covid 19' AND borst	1
#6	high AND prevalence AND pulmonary AND sequelae AND at AND 3 AND months AND after AND hospital AND discharge AND in AND mechanically AND ventilated AND survivors AND of AND 'covid 19' AND gassel	1
#5	#3 AND #4	1284
#4	'long term care'/exp/mj OR 'survivor'/mj OR 'long covid':ab,ti,kw OR longcovid:ab,ti,kw OR postcovid:ab,ti,kw OR 'post covid':ab,ti,kw OR 'late effect*':ab,ti,kw OR 'late complication*':ab,ti,kw OR 'long haul*':ab,ti,kw OR longhaul*:ab,ti,kw OR postacute:ab,ti,kw OR 'post acute':ab,ti,kw OR subacute:ab,ti,kw OR 'sub acute':ab,ti,kw OR postviral*:ab,ti,kw OR 'post viral*':ab,ti,kw OR 'post discharg*':ab,ti,kw OR convalescen*:ab,ti,kw OR sequelae:ti,kw OR surviv*:ti,kw OR post:ti,kw OR (((longterm OR 'long term' OR late OR persist* OR ongoing OR enduring OR longlast* OR chronic OR lengthy OR residual OR relaps* OR remission* OR linger* OR permanent* OR 'multi system' OR multisystem) NEAR/4 (care OR symptom* OR sign OR signs OR manifestation* OR consequences OR implication* OR complication* OR sequelae OR 'sequiae' OR burden OR disabilit* OR impact* OR support* OR harm OR distress OR effect* OR impairment OR outcome*)):ab,ti,kw)	1445000
#3	#1 AND #2	15689
#2	'computer assisted tomography'/exp OR 'cat scan':ti,ab,kw OR ((compute* NEAR/3 tomograph*):ti,ab,kw) OR ct:ti,ab,kw OR 'thorax radiography'/exp	1532386
#1	('coronavirus disease 2019':exp OR 'covid-19 testing':exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma':exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer':exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine':exp OR 'sars-cov-2 antibody':exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':exp OR 'sars coronavirus test kit':exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae':exp OR 'coronavirus infection/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	137124

4-5-2021

No.	Query	Results
# 1 3	#5 NOT #12 Overige	766
# 1 2	#5 AND #11 SR	33
# 1 1	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthe*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	557 624
# 1 0	#5 AND #9	3
# 9	#6 OR #7 OR #8	3
# 8	dyspnoea, AND lung AND function AND ct AND findings AND three AND months AND after AND hospital AND admission AND for AND 'covid 19'	1
# 7	comprehensive AND health AND assessment AND three AND months AND after AND recovery AND from AND acute AND 'covid 19' AND borst	1
# 6	high AND prevalence AND pulmonary AND sequelae AND at AND 3 AND months AND after AND hospital AND discharge AND in AND mechanically AND ventilated AND survivors AND of AND 'covid 19' AND gassel	1
# 5	#3 AND #4	799
# 4	'long term care'/exp/mj OR 'survivor'/mj OR 'long covid':ab,ti,kw OR longcovid:ab,ti,kw OR postcovid:ab,ti,kw OR 'post covid':ab,ti,kw OR 'late effect*':ab,ti,kw OR 'late complication*':ab,ti,kw OR 'long haul*':ab,ti,kw OR longhaul*:ab,ti,kw OR postacute:ab,ti,kw OR 'post acute':ab,ti,kw OR subacute:ab,ti,kw OR 'sub acute':ab,ti,kw OR postviral*:ab,ti,kw OR 'post viral*':ab,ti,kw OR 'post discharg*':ab,ti,kw OR convalescen*:ab,ti,kw OR sequelae:ti,kw OR surviv*':ti,kw OR post:ti,kw OR (((longterm OR 'long term' OR late OR persist* OR ongoing OR enduring OR longlast* OR chronic OR lengthy OR residual OR relaps* OR remission* OR linger* OR permanent* OR 'multi system' OR multisystem) NEAR/4 (care OR symptom* OR sign OR signs OR manifestation* OR consequences OR implication* OR complication* OR sequelae OR 'sequela*') OR burden OR disabilit* OR impact* OR support* OR harm OR distress OR effect* OR impairment OR outcome*):ab,ti,kw)	144 500 0

No.	Query	Results
#3	#1 AND #2	116 18
#2	'computer assisted tomography'/exp OR 'cat scan':ti,ab,kw ((compute* NEAR/3 tomograph*):ti,ab,kw) OR ct:ti,ab,kw OR 'thorax radiography'/exp	153 238 6
#1	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	137 124

Ovid/Medline

9-9-2021

#	Searches	Results
18	6 not 14 not 13 not 12 not 11 Overige	157
17	14 not 13 not 12 not 11 Observationeel	120
16	13 not 12 not 11 Diagnostisch	138
15	12 not 11 RCT	54
14	6 and 10	237
13	6 and 9	161
12	6 and 8	57
11	6 and 7 SR	21
10	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3933999
9	(exp Sensitivity/ and Specificity/) or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt.	6984626
8	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2162714
7	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ((data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or	517699

113

	("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthe*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthe*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	
6	4 and 5	490
5	exp Long Term Adverse Effects/ or exp Long-Term Care/ or (long-covid or longcovid or postcovid or post-covid or long-term-effect* or longterm-effect* or late-effect* or long-term-complication* or longterm-complication* or longterm-disease or long-term-disease or late-complication* or long-haul* or longhaul* or postacute or post-acute or subacute or sub-acute or postviral* or post-viral* or post-discharg* or convalescen*).ti,ab,kf. or (sequelae or surviv* or post).ti,kf. or ((long-term or longterm or late or persist* or ongoing or enduring or longlast* or chronic or lengthy or residual or relaps* or remission* or linger* or permanent* or multi-system or multisystem) adj4 (care or symptom* or sign or signs or manifestation* or consequences or implication* or complication* of disabilit* or impact* or support* or harm or distress or effect* or impairment or outcome* or sequelae or burden)).ti,ab,kf.	968038
4	2 and 3	7362
3	exp Tomography, X-Ray Computed/ or cat scan.ti,ab,kf. or (compute* adj3 tomograph*).ti,ab,kf. or ct.ti,ab,kf. or Radiography, Thoracic/	780124
2	limit 1 to dt="20191201-20220101"	174859
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or "2019ncov" or "covid" or "covid19" or "covid 19*" or "sarscov2*" or "sarscov-2*" or "sars cov 2*" or "sars cov2*" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2*" or "sars corona virus 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov2*" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	187487

4-5-2021

#	Searches	Results
9	6 not 8 Overige	328
8	6 and 7 SR	19
7	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or ((data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthe*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthe*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	493778
6	4 and 5	347
5	exp Long Term Adverse Effects/ or exp Long-Term Care/ or (long-covid or longcovid or postcovid or post-covid or long-term-effect* or longterm-effect* or late-effect* or long-term-complication* or longterm-complication* or longterm-disease or long-term-disease or late-complication* or long-haul* or longhaul* or postacute or post-acute or subacute or sub-acute or postviral* or post-viral* or post-discharg* or convalescen*).ti,ab,kf. or (sequelae or surviv* or post).ti,kf. or ((long-term or longterm or late or persist* or ongoing or enduring or longlast* or chronic or lengthy or residual or relaps* or remission* or linger* or permanent* or multi-system or multisystem) adj4 (care or symptom* or sign or signs or manifestation* or consequences or implication* or	940737

	complication* of disabilit* or impact* or support* or harm or distress or effect* or impairment or outcome* or sequelae or burden)).ti,ab,kf.	
4	2 and 3	5824
3	exp Tomography, X-Ray Computed/ or cat scan.ti,ab,kf. or (compute* adj3 tomograph*).ti,ab,kf. or ct.ti,ab,kf. or Radiography, Thoracic/	761986
2	limit 1 to dt="20191201-20220101"	132346
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or "2019ncov" or "covid" or "covid19" or "covid 19*" or "sarscov2*" or "sarscov-2*" or "sars cov 2*" or "sars cov2*" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2*" or "sars corona virus 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov2*" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	144972

Module 9 Cardiale MRI

Achtergrond

Van de patiënten met doorgemaakte COVID-19, vertoont ongeveer 20% myocardiale schade (Shi, 2020; Guo, 2020) tijdens de actieve ziekte. Hierbij werd myocardiale schade in de meeste onderzoeken gedefinieerd als verhoogde troponinewaarden > 99^e percentiel. De aanwezigheid van verhoogde troponines is onafhankelijk geassocieerd met een verhoogde mortaliteit (HR 4,26; 95%-BI 1,92 tot 9,49) binnen enkele weken in deze populatie (Shi 2020). In een geselecteerde populatie werden ≥ 3 maanden bij 78% van de patiënten met COVID-19 abnormale cardiale magnetic resonance (CMR) bevindingen gezien (gedefinieerd als afwijkend Late enhancement, T1- en T2-metingen). Bovendien had 60% tekenen van myocardiale inflammatie (Puntmann 2020). In hoeverre deze afwijkingen na de infectie blijven bestaan, is nog onbekend. Het is de vraag in hoeverre myocardiale inflammatie, aanwezige scar op MRI of verhoogde troponines na doorgemaakte COVID-19 gerelateerd zijn aan aanhoudende klachten, en of CMR een rol kan spelen in het vaststellen van schade die gerelateerd is aan de aanhoudende klachten na COVID-19.

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van cardiale MRI in de nazorg voor patiënten met aanhoudende cardiale klachten na COVID-19?

Clinical question

What is the value of cardiac MRI in post-acute care for patients with persisting cardiac complaints after COVID-19?

Search and select

Table 1: PICOs

PICO 1

Patients	Patients who have experienced COVID-19 (≥ 4 weeks from onset of COVID-19)
Intervention	Post-acute care including the use of CMR
Comparison	Post-acute care without the use of CMR
Outcome measures	<i>Patient satisfaction, quality of life, treatment consequences (medication, number of interventions)</i>
Other selection criteria	<i>Study design: systematic review, RCT, observational study</i> <i>Follow-up: at least 4 weeks after COVID-19 onset</i> <i>Study population: at least 10 patients per study arm</i>

PICO 2

Patients	Patients who have experienced COVID-19 (≥ 4 weeks from onset of COVID-19)
Intervention	CMR
Comparison	-

Outcome measures	<i>Cardiac conditions for which treatment/follow-up is indicated (ischemia, myocarditis, myocardial infarction)</i>
Other selection criteria	<i>Study design: systematic review, observational study</i> <i>Follow-up: at least 4 weeks after COVID-19 onset</i> <i>Study population: at least 20 patients per study</i>

The working group considered it probable that intervention studies as indicated by PICO 1 have not yet been published. In case no studies were found in line with PICO 1, the systematically searched literature would be used to describe findings by CMR, as indicated by PICO 2. This evidence cannot be graded.

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2019 up to and including May 4, 2021. The search was updated on September 7, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). No studies were found to support PICO 1. Studies were selected based on the criteria as described in PICO 2. Studies published between May 4 and September 9, 2021 were included only if (1) the results were divergent from the prior conclusions; (2) the results provided new insights; or (3) the study population was very large (>1000 patients). The appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowcharts and the exclusion tables of the first search and the update, showing the number of hits, and the reasons of exclusion.

Relevant outcome measures

The working group did not define the outcome measures a priori but followed the definitions used in the studies. For PICO 2, the working group considered LGE, T1 and T2 values relevant for determining ischemia, inflammation or myocarditis even though cut-off points cannot be defined.

Results

No studies were included in the analysis of the literature. A descriptive summary of CMR findings (PICO 2) is presented in table 2. Due to the limited yield of the first search, articles identified in the update were added. Due to the explorative nature of the data, the evidence could not be graded.

Table 2. Summary of included studies

Study	Study design	Population	Timing of imaging	Intervention/Imaging	Outcomes	Results
Breitbart, 2021	Observational study	N=56 Age 45.7 ± 12.2 46% male Hospital treatment 8.9%; Acute COVID-19 severity score 4.7 ± 2.2	Patients were included 71 ± 66 days after COVID-19	All patients underwent the CMR examination on a 1,5 Tesla scanner. Every scan was performed and evaluated jointly by a cardiologist and a radiologist, each certified as having the maximum level of qualification in cardiac MRI from their societies (German Cardiac Society, German Radiological Society). In a standardized protocol, the localizers were followed by evaluation of left ventricular function parameters using a semi-automatic approach.	Myocarditis, according to the 2018 Lake Louis criteria (myocarditis is diagnosed if both of the main criteria are positive: proof of (1) myocardial edema (T2 mapping or T2 darkblood TIRM-Sequences) and (2) non-ischemic myocardial injury (abnormal T1, ECV or LGE)).	Based on CMR findings, the final diagnosis of myocarditis was infrequent and confirmed in one out of 56 patients (2%). LGE 12.5% T1 values 1016.0 ± 28.2 T2 values 46.9 ± 3.8
Drakos, 2021	Single-center, retrospective, observational study	N=22 Age 51 (IQR 45–59) 64% male We did not include severely diseased COVID-19 patients with critical illness and/or acute respiratory distress syndrome (ARDS) during the acute phase. Patients with persisting symptoms of exertional dyspnoea (NYHA class II or III) and presence of	1-6 months after infection	CMR imaging was performed on a 1.5-T system during breath-hold and with ECG-triggering. The CMR protocol comprised cine-imaging, myocardial stress-perfusion and LGE-imaging, approximately 10–15 min after a cumulative gadolinium (Gadobutrol) dose of 0.15 mmol/kg. In addition, through-plane velocity-encoded (VENC) coronary sinus (CS) flow measurements with a pre-defined VENC factor of 100 cm/s (reflecting the maximum resolvable flow velocity and with adoption as needed) were performed at rest and approximately 1 min after regadenoson administration at maximal vasodilation.	Conventional CMR parameters, coronary sinus flow, global myocardial perfusion reserve	LGE presence 18% (non-ischemic) LGE extent: 0%

		fatigue suggestive of post-viral fatigue syndrome (PVFS) were included.				
Joy, 2021	Prospective Case-Control study	N=74 Age 39 (30–48) 38% male COVID-19 severity: 15% asymptomatic; 24% noncase definition; 45% case definition; 1 person hospitalized. Case definition: one symptom or more of fever, cough, shortness of breath, anosmia, ageusia, dysgeusia.	Patients were included 6 months after infection	Scans were acquired at 2 sites: Royal Free (1 scanner) or Barts (2 scanners) between September 3, 2020, and November 7, 2020, in accordance with infection control guidelines on 1.5-T CMR scanners. Given pandemic pressures, an adapted 30-min protocol was used. This comprised anatomic images, long- and short-axis cines, T1, T2, and extracellular volume fraction (ECV) mapping (a mid-short axis and 4-chamber view each) with LGE and aortic pulse wave velocity. T1 mapping used a modified Look-Locker inversion recovery sequence (5s[3s]3s pre-contrast, 4s[1s]3s[1s]2s post-contrast).	Prevalence of myocarditis.	Prevalence of myocarditis-like scar was 4%.
Kersten, 2021	Single-center, prospective, observational study	N=36 Age 47.3 ± 14.2 50% Male COVID-19 severity: Asymptomatic 14.7%; Hospitalization 7.8%; Invasive ventilation 2.6%	All patients had a previous positive polymerase chain reaction (PCR) test for SARS-CoV-2 and had been released from quarantine at least 1 month previously	In Step 1, laboratory tests, a 12-lead electrocardiogram, transthoracic echocardiography, body plethysmography, a capillary blood gas test, and a 6-min walk test (6-MWT) were performed. Step 2 of the diagnostic workup consisted of cardiopulmonary exercise testing (CPET) and cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR). The decision to proceed to Step 2 was made on the basis of all anamnestic and diagnostic data gathered in Step 1. CMR scans were obtained using a 1.5 T scanner under a standardized protocol in accordance with the guidelines of the Society for	We estimated cardiopulmonary sequelae in the meaning of real organ damage, such as myocarditis.	CMR showed (post-) inflammatory cardiac sequelae in 10 (27.8%) of the 36 patients, with signs of myocarditis (such as nonischemic LGE or pathologic findings in T1 or T2 mapping) in 9 cases and an unclear reduction in the left ventricular function in 1 patient.

				Cardiovascular Magnetic Resonance for the evaluation of inflammatory myocardial diseases. In Step 3, further diagnostics were performed on an individual basis.		
Kotecha, 2021	Retrospective multi-center observational study	N=148 Age 64 ± 12 70% male COVID-19 severity: Hospitalized 100%; ICU 32%. NB troponin elevation during admission was an inclusion criterium.	The interval between discharge or confirmed diagnosis and CMR study was 56 days (IQR 30–88) and 68 days (IQR 39–103), respectively	Cardiovascular magnetic resonance was performed in accordance with local institutional and international infection control guidelines on 1.5T CMR scanners. A standard CMR protocol including parametric mapping and post-contrast imaging. One-hundred and thirty-three patients underwent a full tissue characterization protocol (LGE, T1, and T2 mapping) including 76 with additional adenosine stress perfusion. Eleven patients underwent CMR without T1 and T2 mapping and four underwent a non-contrast CMR with T1 and T2 mapping.	Functional metrics, multi-parametric myocardial mapping and LGE. When calculating ventricular volumes and mass, trabeculations and papillary muscles were included in the myocardial mass. Right ventricular insertion point LGE was not included as an abnormal LGE finding. The CMR diagnosis of myocarditis-like injury was made in accordance with published expert recommendations based on the presence of non-ischaemic myocardial injury in a typical distribution (patchy sub-epicardial or mid-wall LGE, which tends to favour the basal to mid inferolateral wall) and myocardial oedema (by T2 mapping). Active myocarditis was defined as the presence of non-ischaemic myocarditis- pattern LGE with associated elevation in T1 and T2, or T2 alone, in the same distribution as LGE (i.e. T1 and T2 were measured within areas of LGE). Healed myocarditis was defined as	Myocarditis 22.3%; Myocarditis and ischaemia 2.7%; Myocarditis and myocardial infarction 2.0%; Myocardial infarction 10.8%; Myocardial infarction and ischaemia 4.7%; Non-ischaemic and myocardial infarction 1.4%

					the presence of nonischaemic myocarditis-pattern LGE with or without elevation in native T1 and with normal T2.	
Kravchenko, 2021	Prospective observational study	N=41 Age 39 ± 13 43.9% male COVID-19 severity: Mild 90%; Moderate 10% Participants with cardiorespiratory chronic COVID-19 syndrome (CCS)		Each participant underwent a multiparametric cardiac MRI examination, which was performed using the same clinical whole-body MRI system (Ingenia 1.5T; Philips Healthcare, Best, The Netherlands). A 32-channel torso coil with a digital interface was used for signal reception. A signal intensity correction algorithm (constant level appearance; Philips Medical Systems) was used to correct for torso-coil related signal inhomogeneities. Electrocardiogram-gated steady state free-precession cine images were obtained in short-axis, two-chamber, and four-chamber views for functional analysis.	Signs of myocarditis.	None of the participants fulfilled the 2018 Lake Louise criteria for the diagnosis of myocarditis. Visible LGE 7%; T1 relaxation time, native (ms) 978±23; T2 relaxation time, native (ms) 53±2
Li, 2021	Prospective, single-center, observational study	N=40 Age 54±12 60% male COVID-19 severity: Moderate 60%; Severe 40%; Admitted 100%	158 ± 18 days between hospital admission and cardiac MRI	Cardiac MRI were performed on a clinical 3T scanner (Skyra, Siemens Healthineers, Germany). For morphologic and functional analysis, steady-state free precession (SSFP) with breath-hold were performed, comprising a stack of contiguous parallel short-axis slices covering the entire left ventricle (LV) and right ventricle (RV) from base to apex and three LV long-axis slice (2-, 3-, and 4-chamber views) image was used for cardiac cine imaging with following parameters: field of view (FOV), 340-380 mm; repetition time (TR)/echo time (TE), 3.4/1.4 ms; matrix size, 202×182 mm; voxel size, 1.6×1.6×8.0 mm; bandwidth, 962 Hz/Px; flip angle (FA), 47°; slice thickness, 8 mm; and inter slice gap 2, mm.	Location and pattern of LGE lesions, left and right ventricle function parameters	One patient (2.5%) had positive LGE located at the mid inferior wall. Global Native T1 (ms) median 1137.5 (IQR 1099.3-1195.3) Global Post T1 (ms) median 641.5 (IQR 599.8-689.0)
Myhre, 2021	Prospective, single-center observational study	N=58 Age 56 (Q1-Q3 50-70) 56% male	The time from hospital admission to the CMR examina-	The CMRs were conducted at Akershus University Hospital between June 24 and November 18 2020 on a 1.5 MRI scanner. Short-axis, steady-state-free precession sequences were acquired in contiguous	Ventricular volumes and EF and mass, presence of scar. Presence of LGE (myocardial scar) or left ventricular EF	Myocardial scar non-ICU 20.5%, scar volume 2.7 ± 1.8%;

		Admitted 100%; mechanical ventilation in the ICU 19%	tion was median 175 (IQR 105-217) days	8 mm short axis slices for assessing ventricular volumes and ejection fraction. T2 STIR images were acquired in 10 mm slices in a single midventricular short axis view and 1 four and 1 left ventricular 2 chamber views. Two-dimensional, phase sensitive inversion recovery LGE imaging in contiguous 10 mm short-axis slices covering the ventricles and 3 long-axis views for assessing myocardial scarring was performed starting 10 minutes after injection of 0.15 mmol/kg gadoterate meglumine (Clariscan Gé, GE Healthcare). Myocardial T1 and T2 mapping sequences for the assessment of diffuse myocardial fibrosis and edema were acquired in single 10 mm midventricular short-axis slices. T1 maps were acquired before and 15 minutes after contrast administration using MOLLI sequences with 5s (3s) 3s and 4s (1s) 3s (1s) 2s mapping schemes, respectively. A gradient-spin echo sequence was used for T2 mapping.	(LVEF) < 50% were defined as abnormal CMR.	Myocardial scar ICU 9.1% (n=1), scar volume 1.9%; Native T1 non-ICU 1010 ± 31 ms; Native T1 ICU 989 ± 25 ms; Native T2 non-ICU 51.5 ± 2.9 ms; Native T2 ICU 52.1 ± 2.3
Pan, 2021	Prospective, single-center, observational cohort study	N=21 Age 36 (IQR 31–47) 47.6% male COVID-19 severity: Mild 19%; moderate 67%; severe 14%; critical 0%	Median 46 days (IQR 43–50) between confirming COVID-19 and CMR examination	MRI was performed on clinical 3-T scanners. The MRI scanning protocol included: 1) conventional sequences: short-axis and long-axis cine and T2-weighted imaging (T2WI), and 2) quantitative mapping sequences: native T1/T2 mapping. The stack of short-axis slices covered the left ventricle (LV) from apex to mitral annulus. The imaging plane of T2WI and native T1/T2 mapping were set as the short-axis cine.	Myocardial edema, myocardial T1/T2 values, left and right ventricle function parameters	Myocardial native, T1 (msec) 1208.4 ± 64.2 Myocardial native, T2 (msec) 49.2 (IQR $46.1, 54.6$) Taking an SD 2 times above the mean of healthy controls as cutoff values for abnormal myocardial T1 (1337.1 msec) or T2 value (59.8 msec), 13 (61.90%) patients who recovered from COVID-19 had abnormal MR myocardial performance, including raised myocardial native T1 value (5/21 [23.81%], involving 2.30% [7/304] of LV segments) and raised

						myocardial native T2 value (10/21 [47.62%], involving 7.69% [25/325] of LV segments).
Puntmann, 2021	Prospective observational cohort study	N=100 Age 49 ± 14 53% male COVID-19 severity: Asymptomatic 18%; minor to moderate symptoms 49%; hospitalized 33%	Median (IQR) time between positive testing and CMR was 71 (64-92) days	Cardiac magnetic resonance imaging was performed on clinical 3-T scanners using standardized and unified imaging protocols. Conventional sequences were used for acquisition of cardiac function, volumes, mass, and scar imaging. Myocardial T1 and T2 mapping were acquired in a single midventricular short-axis slice using a validated variant of a modified Look-Locker Imaging sequence, whereas for T2 mapping, a validated sequence for measurement of myocardial edema was used (T2-FLASH). Due to the proven sensitivity of Goethe CVI MOLLI for abnormal myocardium and evidence of superior diagnostic and prognostic performance, postcontrast T1 mapping was not part of the standardized protocol. LGE imaging was performed approximately 10 minutes after administration of 0.1 mmol/kg of body weight of gadobutrol.	Cardiac involvement and myocardial inflammation.	Raised myocardial native T1 (73%), raised myocardial native T2 (60%), myocardial LGE (32%), or pericardial enhancement (22%) 12% had an ischemic-type pattern of myocardial LGE.
Ulloah, 2021	Prospective, single-center observational study	N=57 Age 59 ± 15 80.7% male Admitted 100% ICU 7%	The contact-to-CMR interval was 81 ± 27 days.	CMR studies were carried out with a 1.5 Tesla device using a 32-channel multi-element surface antenna and ECG synchronization. The cine images, taken in end-expiration with a retrospective ECG protocol, were captured using conventional steady-state free-precession (SSFP) sequences in longitudinal axes with 2-, 3- and 4-chamber views and in 10–15 contiguous short-axis (SAX) slices covering both ventricles base to apex. Non-contrast CMR exams in control group. In study group, approximately 8–10 min after intravenous infusion of 0.15 mmol/kg of gadobutrol, LGE images were acquired, in the same views as for the cine images, employing a T1-weighted gradient echo inversion-recovery (IR) sequence.	Cardiac functional analysis, presence of focal myocardial oedema, LGE.	LGE 26.3% - non ischemic 19.3% - ischemic 3.5% - pericardial 3.5% Native T1 996.4 ± 43.9 ms T2 mapping 50.9 ± 4.3 ms

Wang, 2021	Prospective, single-center observational study	N=44 Age 47.6 ± 13.3 43.2% male COVID-19 severity: Moderate 73%; Severe 25%; Critical 2%	102.5 ± 20.6 days between hospital discharge and CMR	All patients underwent CMR on a 3 T CMR scanner (Ingenia CX, Philips Healthcare, Best, The Netherlands). The CMR protocol consisted of black blood fat-suppressed T2 weighted imaging (T2w), T2 star mapping, left ventricle (LV) cine imaging including four chambers, two-chamber, short axis, pre- and post-contrast T1 mapping, and LGE.	The visual presence and different patterns on the LGE images, ratio between the LGE volume and the total LV myocardium volume (LGE/myocardium) in the LGE-positive patients.	No myocardium hemorrhage was observed in any patient; however, LGE was detected in 13 patients (29.5%). All LGE lesions were located in the middle myocardium and/or sub-epicardium with a scattered distribution.
------------	---	---	---	---	--	--

LGE: Late gadolinium enhancement

Conclusions

PICO 1

It is unclear whether post-acute care including the use of CMR affects treatment consequences compared to post-acute care without the use of CMR in patients with persisting complaints after COVID-19.

PICO 2

The frequency of myocardial injury identified by CMR varies largely between studies, with insufficient information about treatment consequences for patients with persisting complaints after COVID-19.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Het uitvoeren van een cardiale MRI (CMR) bij patiënten met aanhoudende cardiale of conditionele klachten na doorgemaakte COVID-19 wordt op dit moment niet standaard gedaan. Een recente state of the art paper (Petersen 2021) stelt dat CMR overwogen kan worden wanneer het aannemelijk is dat het verrichten ervan klinische consequenties heeft of bij onverklaarde, aanhoudende of recidiverende cardiovasculaire symptomen (dyspneu, palpitations, thoracale pijnklachten of hartfalen) als onderdeel van het 'systemic inflammatory post-COVID-19 syndroom' ≥ 4 weken na het doormaken van COVID-19.

Een voordeel om wel een CMR is mogelijk dat de CMR een relevante afwijking toont waardoor het behandelplan verandert. In de klinische praktijk wordt voorafgaand aan een CMR, naast het klachtenpatroon, ook de cardiale enzymen danwel de bevindingen op de ecg en hartecho meegewogen. CMR laat bij patiënten na doorgemaakte COVID-19 soms afwijkingen zien die klinische consequenties of relevantie kunnen hebben (Late Gadolinium Enhancement (LGE), afwijkende T1- en T2-waarden). CMR geldt als de gouden standaard om myocardschade vast te stellen binnen de algemene cardiologie. Een recent onderzoek onder relatief jonge patiënten toonde aan dat CMR 7 keer zo effectief is in het opsporen van aan COVID-19 gerelateerde myocardschade in vergelijking met de conventionele symptoomgeleide strategie en 3 keer zo effectief als een strategie gebaseerd op een combinatie van symptomen, ecg's, troponines en echocardiografie (Daniels, 2021). Dat komt vooral tot uiting in de LGE bij CMR. Deze is sterk geassocieerd met een slechte prognose bij patiënten met zowel actieve als herstelde myocarditiden. Daarnaast is de grootte en lokalisatie van LGE van additionele prognostische waarde. Dit geldt ook voor individuen met een (vooralsnog) normale ejectiefractie van de linkerventrikel. In het onderzoek van Peretto (2020) werden maligne kamerritmestoornissen gezien bij 30% van de patiënten gediagnosticereerd met myocarditis na 27 (± 7) maanden follow-up.

De relatie tussen klachten na doorgemaakte COVID-19 en afwijkende bevindingen op CMR is nog niet goed onderzocht. Er lopen een aantal grote prospectieve cohortonderzoeken naar de myocardiale schade bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en de meerwaarde van een cardiale MRI daarbij (onder andere de Maastricht-cohort, COMMIT en CAPACITY-studie, die vallen onder het DEFENCE-consortium). In een retrospectief onderzoek (Huang, 2020) onder 26 patiënten met aanhoudende cardiale klachten (< 3 maanden) na doorgemaakte COVID-19, bleek 58% afwijkende CMR-bevindingen te hebben, zoals oedeem (54%) en LGE (31%). In het onderzoek van Kravchenko (2021) werden 41 patiënten geïncludeerd met aanhoudende cardiorespiratoire klachten na COVID-19 en 42 controlepatiënten zonder aanhoudende klachten. De mediane follow-upduur was 103 dagen. Er

werd geen verschil gezien tussen beide groepen in CMR-afwijkingen en daarmee ook geen relatie met het klachtenpatroon. Opmerkelijk is de lage prevalentie van CMR-afwijkingen in dit onderzoek ten opzichte van de eerder verschenen CMR-onderzoeken na COVID-19. Dit kan te maken hebben met verschillend gehanteerde exclusiecriteria. In tegenstelling tot de meeste onderzoeken werden in het huidige onderzoek patiënten met pre-existentie cardiopulmonaire ziektes geëxcludeerd en was de gemiddelde leeftijd beduidend lager. Kersten (2021) verrichtte een vergelijkbaar onderzoek. Van de 231 patiënten met aanhoudende cardiopulmonale klachten > 2 maanden sinds de acute infectie, werd bij 36 patiënten een CMR verricht. Bij 44,4% werden afwijkende CMR-bevindingen gevonden en bij > 50% geen afwijkingen op een CMR. Een belangrijke beperking van dit onderzoek is de selectiebias van patiënten die mogelijk verwezen werden op basis van de ernst van de klachten en dus geen cross-sectionele representatie is van patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19. Breitbart (2021) liet een aanzienlijke lagere prevalentie zien van CMR-afwijkingen 2 maanden na infectie (14% en bij 2% (n = 1) myocarditis volgens de Lake Louis criteria).

Opvallend is dat de onderzoeken, los van aanhoudende klachten, grote verschillen laten zien in prevalentie van CMR-afwijkingen. Zo laat Puntmann (2021) bij driekwart van de patiënten na een milde infectie CMR-afwijkingen zien, terwijl Joy (2021) dat bij een kleine 10% bij 6 maanden na infectie laat zien. Bovendien liet een vergelijking met een gematchte controlegroep geen significant verschil zien.

Bij patiënten met aanhoudende thoracale klachten na doorgemaakte COVID-19 kan er sprake zijn van een andere diagnose die de klachten verklaart. Bij patiënten bij wie een andere diagnose in de differentiaaldiagnose staat, kan beeldvorming uiteraard wel geïndiceerd zijn.

Kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek gedaan naar de waarde van het inzetten van CMR bij aanhoudende cardiale klachten na COVID-19. Er zijn geen onderzoeken gevonden die behandeling op basis van CMR hebben beschreven. De huidige literatuur over myocardschade na COVID-19 geeft onvoldoende heldere antwoorden over de prevalentie, prognose en behandel mogelijkheden en de relatie met klachten, ecg-afwijkingen en verhoogde troponinwaarden. Op een enkele uitzondering na zijn de gepubliceerde onderzoeken klein (10-150 MRI-scans); ze zijn onderhevig aan sterke of juist niet beschreven selectie en er ontbreekt een gestructureerde follow-up en in het bijzonder adequate ritmemonitoring op langere termijn. De wisselende kwaliteit van de onderzoeken wordt weerspiegeld in de gerapporteerde prevalenties van myocardschade, die wisselen van 0-78%. (Friedrich, 2021). Doorgaans is een lagere onderzoeks kwaliteit geassocieerd met zeer wisselende prevalenties.

Door het ontbreken van vergelijkende onderzoeken is de bewijskracht zeer laag. Hier ligt een kennislacune. De aanbevelingen worden daarom gebaseerd op aanvullende argumenten, waar mogelijk ondersteund met (indirect) bewijs, waaronder expert opinion. Er bestaat een grote behoefte aan prospectieve CMR-data in een goed omschreven populatie, met adequate follow-up op de lange termijn.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Aanhoudende cardiale klachten na COVID-19 komen regelmatig voor en leiden tot een verminderde kwaliteit van leven (Carfi, 2020). Patiënten met deze klachten zullen hierdoor regelmatig verwezen worden naar de cardioloog ter analyse en behandeling van deze klachten, waarbij er ook behoefte

kan zijn aan aanvullend onderzoek om de klachten te objectiveren. Het uitvoeren van CMR kan echter resulteren in toevalsbevindingen, wat juist kan leiden tot een toename van onrust. Dit dient besproken te worden met de patiënt.

Kosten

De kosten van een CMR liggen tussen de € 250 en 400, afhankelijk van het ziekenhuis. Er kunnen aanvullende kosten ontstaan als er toevalsbevindingen worden gevonden, waarna verder aanvullend onderzoek nodig is, bijvoorbeeld aanvullende opnames of herhaling van de CMR na een bepaalde periode, en verdere risicostratificatie (zoals inspanningstesten en holters). Op basis van literatuuronderzoek en de conclusie van de werkgroep wordt de huidige praktijk niet veranderd en zijn er geen verschillen in kosten te verwachten.

Aanvaardbaarheid

Bij gebrek aan bewijs voor zinvolheid is er geen indicatie om standaard een CMR te verrichten. De kans op toevalsbevindingen kan leiden tot aanvullende (niet-zinvolle) diagnostiek en dient tegen het licht gehouden te worden van de klinische relevante afwijkingen als ischemie of littekenvorming. Het verrichten van biochemisch, elektrofysiologisch en echografisch onderzoek voorafgaand aan de beslissing om wel of niet CMR te verrichten, kan de zinvolheid van CMR bij een selectie van patiënten vergroten.

Haalbaarheid

CMR wordt op dit moment niet standaard uitgevoerd. De werkgroep verwacht daarom geen barrières op het gebied van haalbaarheid en implementatie van de huidige richtlijn.

Waarom deze aanbeveling?

CMR bij patiënten na doorgemaakte COVID-19 laat afwijkingen zien met soms wel en soms weinig klinische betekenis. Er is geen goed vergelijkend onderzoek bekend tussen patiënten met en zonder cardiale klachten na doorgemaakte COVID-19 en de afwijkingen op CMR hierbij. Bij patiënten met aanhoudende cardiale klachten na COVID-19 is een standaard work-up aan te bevelen en een CMR wanneer conform de geldende richtlijnen hier op klinische gronden reden voor geacht wordt.

Aanbeveling

Verricht geen cardiale MRI bij patiënten na doorgemaakte COVID-19, tenzij er sprake is van specifieke cardiale klachten met een vermoeden van myocardschade (myocarditis), gesteund door een afwijkend ecg, afwijkende biomarkers of andere diagnostiek.

Referenties

- Breitbart P, Koch A, Schmidt M, Magedanz A, Lindhoff-Last E, Voigtlander T, Schmermund A, Mehta RH, Eggebrecht H. Clinical and cardiac magnetic resonance findings in post-COVID patients referred for suspected myocarditis. Clin Res Cardiol 2021 Aug 26:1-9. DOI: 10.1007/s00392-021-01929-5. Epub ahead of print. PMID: 34448040. PMCID: PMC8390029.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA 2020;324:603-5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129. PMCID: PMC7349096.

- Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, Rosenthal GL, Chung EH, Terrin M, et al. Prevalence of clinical and subclinical myocarditis in competitive athletes with recent SARS-CoV-2 infection: results from the big ten COVID-19 cardiac registry. *JAMA Cardiol* 2021 May 27:e212065. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.2065. Epub ahead of print. PMID: 34042947. PMCID: PMC8160916.
- Friedrich MG, Cooper LT. What we (don't) know about myocardial injury after COVID-19. *Eur Heart J* 2021;42:1879-82. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab145. PMID: 33713116. PMCID: PMC8108615.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811-8. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017. Erratum in: *JAMA Cardiol* 2020;5:848. PMID: 32219356. PMCID: PMC7101506.
- Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2330-39. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004. Epub 2020 May 12. PMID: 32763118. PMCID: PMC7214335.
- Joy G, Artico J, Kurdi H, Seraphim A, Lau C, Thornton GD, et al. Prospective case-control study of cardiovascular abnormalities 6 months following mild COVID-19 in healthcare workers. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021 May 5:S1936-878X(21)00356-9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.04.011. Epub ahead of print. PMID: 33975819. PMCID: PMC8105493.
- Kersten J, Baumhardt M, Hartveg P, Hoyo L, Hüll E, Imhof A, et al. Long COVID: distinction between organ damage and deconditioning. *J Clin Med* 2021;10:3782.
<https://doi.org/10.3390/jcm10173782>
- Kravchenko D, Isaak A, Zimmer S, Mesropyan N, Reinert M, Faron A, et al. Cardiac MRI in patients with prolonged cardiorespiratory symptoms after mild to moderate COVID-19 infection. *Radiology* 2021 Aug 10:211162. DOI: 10.1148/radiol.2021211162. Epub ahead of print. PMID: 34374593. PMCID: PMC8369880.
- Peretto G, Sala S, Rizzo S, Palmisano A, Esposito A, De Cobelli F, et al. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2020 ;75:1046-57. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.036. PMID: 32138965.
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265-73. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557. Erratum in: *JAMA Cardiol* 2020;5:1308. PMID: 32730619. PMCID: PMC7385689.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950. PMID: 32211816. PMCID: PMC7097841.

Bijlagen bij module 9

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Verricht geen cardiale MRI bij patiënten na doorgemaakte COVID-19, tenzij er sprake is van specifieke cardiale klachten met een vermoeden van myocardschade (myocarditis), gesteund door een afwijkend ecg, afwijkende biomarkers of andere diagnostiek.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Wetenschappelijke verenigingen	

PRISMA flowchart

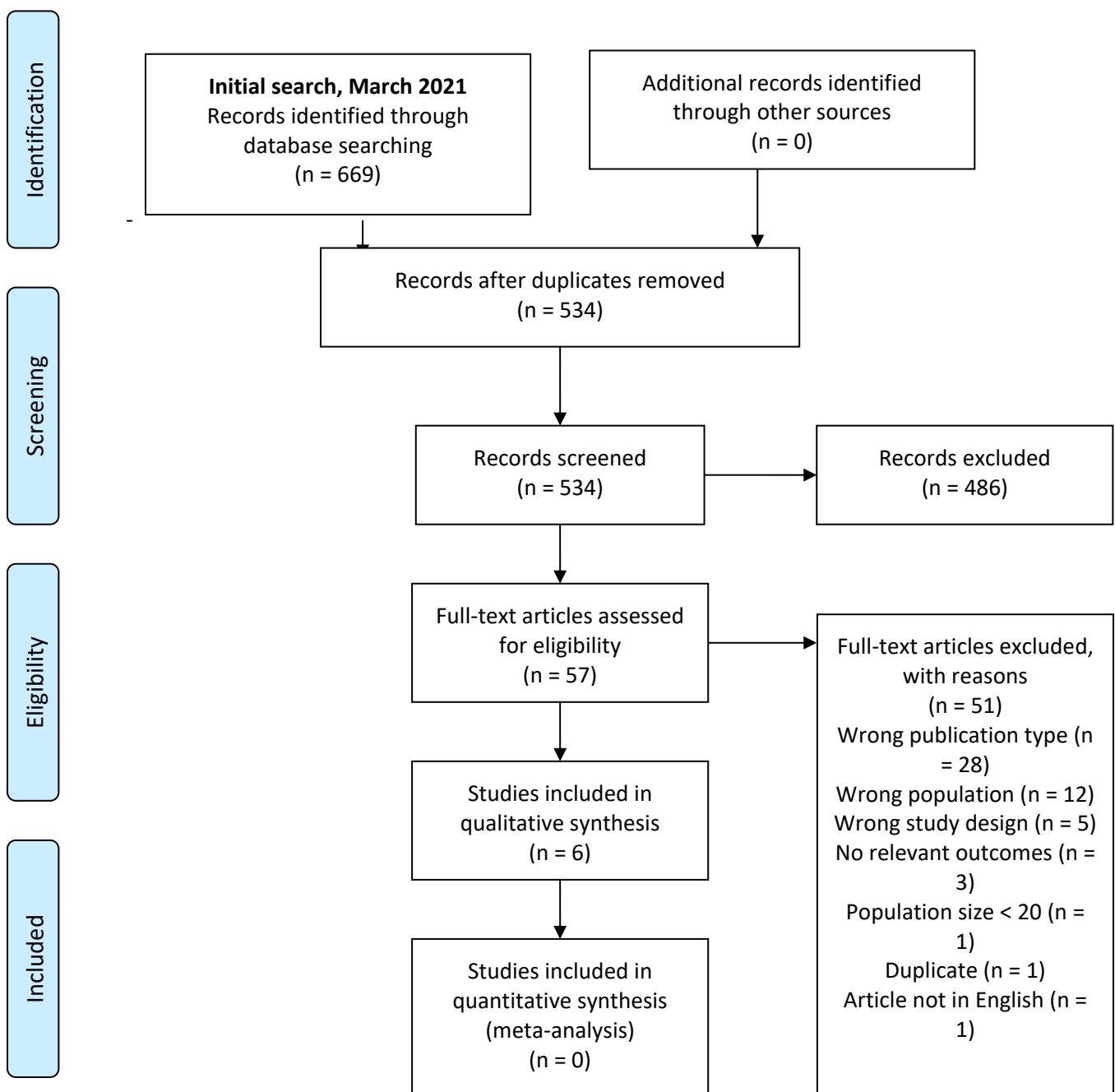


Table of excluded studies initial search

Author and year	Reason for exclusion
Ammiratje, 2020	Wrong publication type: editorial
Bajaj, 2021	Wrong publication type: research letter
Becker, 2020	Wrong study design: narrative review
Bermejo, 2021	Wrong publication type: research letter
Blankstein, 2021	Wrong publication type: comment
Brito, 2021	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)
Britt, 2021	Wrong publication type: poster
Caro-Dominguez, 2021	Wrong population
Castiello, 2021	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection and myocarditis)
Cau, 2020	Wrong study design: narrative review
Clark, 2020	Wrong publication type: not peer-reviewed
Clark, 2021	Wrong publication type: research letter
Daniels, 2021	Wrong population (patients with myocarditis)
Fernandes, 2021	Wrong publication type: editorial
Filho, 2020	Wrong publication type: editorial
Finsterer, 2021	Wrong publication type: letter to the editor
Fu, 2021	Wrong publication type: letter to the editor
Huang, 2020	Wrong population (timing CMR unclear/too early)
Jarstad, 2020	Wrong publication type: editorial
Jin, 2020	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)
Kaiser Ururahy Nunes Fonseca, 2020	Wrong study design: case report
Kariyanna, 2020	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)
Kim, 2021	Wrong publication type: abstract
Knight, 2020	Wrong publication type: research letter
Lam, 2020	Wrong publication type: letter to the editor
Lavie, 2020	Wrong publication type: editorial
Liu, 2021	Wrong study design: narrative review
Luetkens, 2020	Wrong study design: case report
Luetkens, 2021	Insufficient population size
Mahawish, 2020	No relevant outcomes reported
Malek, 2021	Wrong publication type: comment
Malek, 2021 b	Wrong population (CMR performed asap after SARS-CoV-2 infection)
Meyer, 2020	Wrong publication type: comment
Moulson, 2021	Wrong population (CMR performed too early)
Navia, 2021	Wrong publication type: presentation
Ng, 2020	Wrong publication type: research letter
O'Keefe, 2020	Wrong population
Ojha, 2021	Wrong study design: narrative review
Parwani, 2020	Wrong publication type: comment
Peretto, 2020	Wrong publication type: comment
Rajpal, 2021	Wrong publication type: research letter
Raukar, 2021	No relevant outcomes reported

Salerno, 2020	Wrong publication type: editorial
Tejtel, 2021	Wrong publication type: poster
Vago, 2020	Wrong publication type: research letter
Vago, 2021	Duplicate
Wang, 2021	Article not in English
Weckbach, 2021	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)
Willi, 2021	No relevant outcomes reported
Zhou, 2020	Wrong publication type: comment
Zhou, 2021	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)

PRISMA flowchart

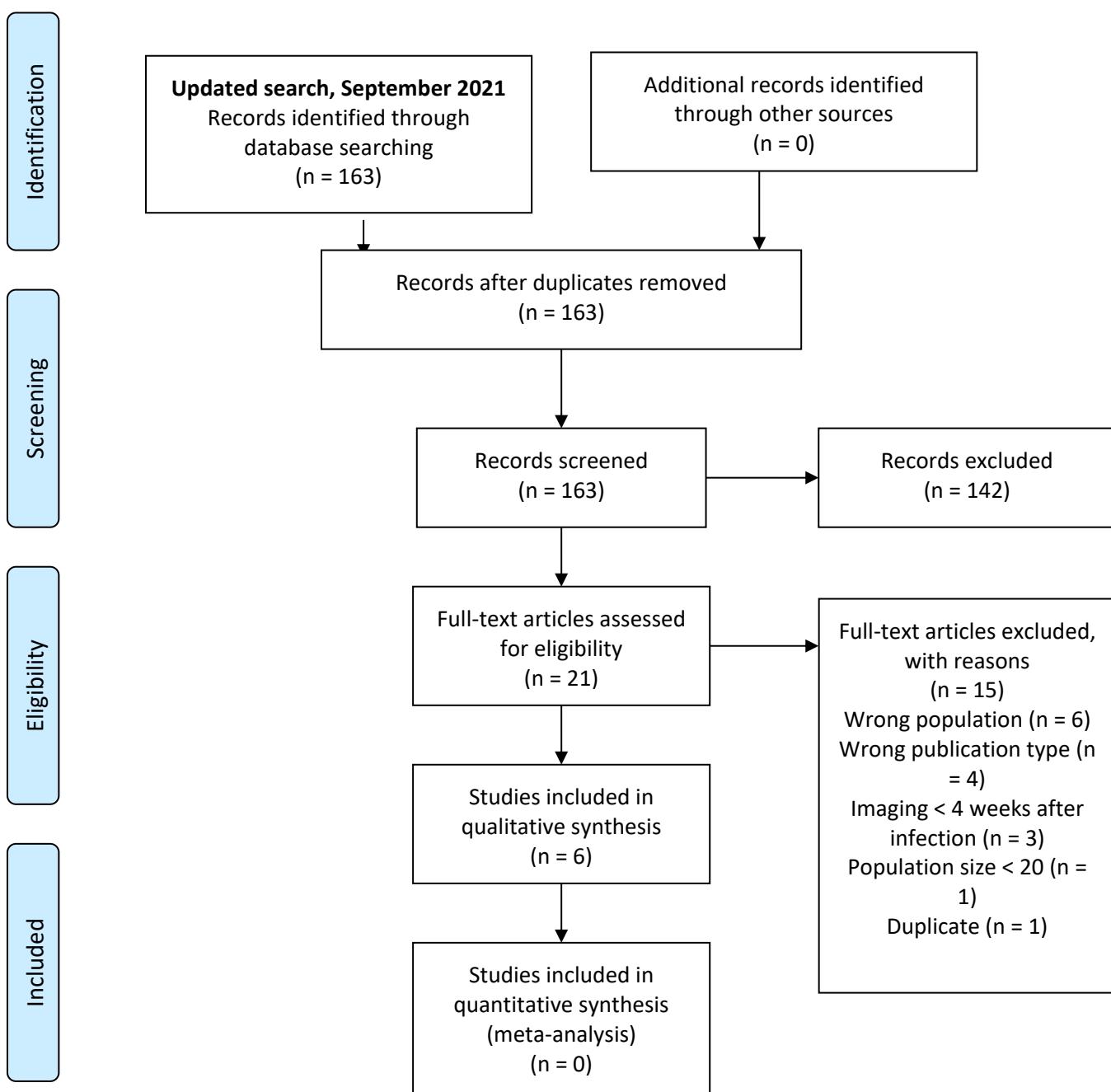


Table of excluded studies updated search

Author and year	Reason for exclusion
Barssoum, 2021	Wrong population
Dailey-Schwarts, 2021	Wrong intervention (ECG)
Erdol, 2021	Wrong timing of imaging (at least 14 days after quarantine)
Gorecka, 2021	Wrong population (hospitalized patients)
Hassani, 2021	Wrong timing of imaging (< 4 weeks after infection)
Hwang, 2021	Wrong intervention (not all patients received CMR)
Klincheva, 2021	Wrong publication type (congress abstract)
Leo, 2021	Wrong publication type (congress abstract)
Ramadan, 201	Systematic review, imaging timing not specified
Rajewska-Tabor, 2021	Number of patients < 20
Rathore, 2021	Wrong population (COVID-19 positive and myocarditis)
Thornton, 2021	Wrong publication type (congress abstract)
Webster, 2021	Number of patients < 20
Wu, 2021	Wrong population (hospitalized patients)

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Wat is de waarde van cardiale MRI in de nazorg voor patiënten met aanhoudende cardiale klachten na COVID-19?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 31-5-2021, 7-9-2021
Periode: 2019-zie toelichting	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorf (Kennisinstituut)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok wordt naar de betreffende link op de website verwezen.	
Toelichting:	
7-9-2021 Update en indeling op studiedesign	
31-5-2021 Voor deze vraag is gezocht met de volgende elementen:	
COVID-19 EN cardiale MRI	

Zoekopbrengst

7-9-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld t.o.v. Rayyan 31-5-2021
SRs	23	16	9
RCTs	51	16	15
Diagnostisch	127	67	36
Observationeel	48	60	25
Overig	277	213	78
Totaal			163
31-5-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs			
RCTs			
Observationele studies			
Overig			
Totaal	389	280	534

Zoekstrategie

Embase

7-9-2021

No.	Query	Results
#0	#3 NOT #16 NOT #15 NOT #14 NOT #13 Overte	277
#9	#16 NOT #15 NOT #14 NOT #13 OBS	48
#8	#15 NOT #14 NOT #13 Diagnostisch	127
#7	#14 NOT #13 RCT	51
#6	#3 AND #12	136
#5	#3 AND #11	154
#4	#3 AND #10	56
#3	#3 AND #9 SR	23
#2	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	667 271 5
#1	'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error':exp OR 'diagnostic accuracy':exp OR 'diagnostic test accuracy study':exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility':exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis':exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision':exp OR 'diagnostic value':exp OR 'reliability':exp OR 'predictive value':exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw	842 597 8
#0	'clinical trial':exp OR 'randomization':exp OR 'single blind procedure':exp OR 'double blind procedure':exp OR 'crossover procedure':exp OR 'placebo':exp OR 'prospective study':exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial':exp OR placebo*:ab,ti	336 864 3
#9	'meta analysis':exp OR 'meta analysis (topic)':exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews':jt	733 409

No.	Query	Results
	OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	
# 8	#3 AND #7	6
# 7	#4 OR #5 OR #6	5
# 6	outcomes AND of AND cardiovascular AND magnetic AND resonance AND imaging AND in AND patients AND recently AND recovered AND from AND coronavirus AND disease AND 2019	3
# 5	prospective AND 'case control' AND study AND of AND cardiovascular AND abnormalities AND 6 AND months AND following AND mild AND 'covid 19' AND in AND healthcare AND workers	1
# 4	patterns AND of AND myocardial AND injury AND in AND recovered AND 'troponin positive' AND 'covid 19' AND patients AND assessed AND by AND cardiovascular AND magnetic AND resonance	1
# 3	#1 AND #2	389
# 2	'cardiovascular magnetic resonance'/exp OR 'cardiac mri':ti,ab,kw OR 'cardiac magnetic resonance':ti,ab,kw OR 'cardiovascular mri':ti,ab,kw OR 'cardiovascular magnetic resonance':ti,ab,kw OR cmr:ti,ab,kw	550 87
# 1	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'coronavirus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	148 054

31-5-2021

No.	Query	Results
# 8	#3 AND #7 sleutelartikelen gevonden	5
# 7	#4 OR #5 OR #6	5

No.	Query	Results
#6	outcomes AND of AND cardiovascular AND magnetic AND resonance AND imaging AND in AND patients AND recently AND recovered AND from AND coronavirus AND disease AND 2019	3
#5	'prospective AND 'case control' AND study AND of AND cardiovascular AND abnormalities AND 6 AND months AND following AND mild AND 'covid 19' AND in AND healthcare AND workers	1
#4	'patterns AND of AND myocardial AND injury AND in AND recovered AND 'troponin positive' AND 'covid 19' AND patients AND assessed AND by AND cardiovascular AND magnetic AND resonance	1
#3	#1 AND #2	389
#2	'cardiovascular magnetic resonance'/exp OR 'cardiac mri':ti,ab,kw OR 'cardiac magnetic resonance':ti,ab,kw OR 'cardiovascular mri':ti,ab,kw OR 'cardiovascular magnetic resonance':ti,ab,kw OR cmr:ti,ab,kw	550 87
#1	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	148 054

Ovid/Medline

7-9-2021

#	Searches	Results
16	4 not 12 not 11 not 10 not 9 Overige	213
15	12 not 11 not 10 not 9 OBS	60
14	11 not 10 not 9 Diagnostisch	67
13	10 not 9 RCT	16
12	4 and 8	92
11	4 and 7	75
10	4 and 6	16
9	4 and 5 SR	16
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3930870
7	(exp Sensitivity/ and Specificity/) or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. Or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. Or (likelihood or LR*).ti,ab. Or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. Or reproducibility.ti,ab. Or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. Or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt.	6980287

6	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. Or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2161341
5	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. Or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. Or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. Or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. Or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. Or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. Or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. Or ((data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. Or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	516922
4	2 and 3	372
3	(exp Magnetic Resonance Imaging/ and exp Cardiovascular Diseases/) or (cardiac mri or cardiac magnetic resonance or cardiovascular mri or cardiovascular magnetic resonance or cmr).ti,ab,kf.	102988
2	limit 1 to dt="20191201-20220101"	173555
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. Or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. Or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. Or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or "2019ncov" or "covid" or "covid19" or "covid 19*" or "sarscov2*" or "sarscov-2*" or "sars cov 2*" or "sars cov2*" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2*" or "sars corona virus 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov2*" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	186183

31-5-2021

#	Searches	Results
4	2 and 3	280
3	(exp Magnetic Resonance Imaging/ and exp Cardiovascular Diseases/) or (cardiac mri or cardiac magnetic resonance or cardiovascular mri or cardiovascular magnetic resonance or cmr).ti,ab,kf.	101107
2	limit 1 to dt="20191201-20220101"	140418
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. Or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. Or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. Or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or "2019ncov" or "covid" or "covid19" or "covid 19*" or "sarscov2*" or "sarscov-2*" or "sars cov 2*" or "sars cov2*" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2*" or "sars corona virus 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov2*" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	153045

Module 10 Meetinstrumenten

Achtergrond

Het klinisch beeld en beloop van COVID-19 verschillen per stadium (acuut/subacuut/chronisch) en zijn onder andere afhankelijk van het premorbide niveau van functioneren. Op dit moment worden er verschillende meetinstrumenten gebruikt in verschillende stadia van herstel om de domeinen van functioneren en de gezondheidsstatus in kaart te brengen. Er is op dit moment nog veel praktijkvariatie in wat er gemeten wordt, welke test hiervoor gebruikt wordt en wanneer deze testen afgenoem worden.

Uitgangsvraag

Welke domeinen van de gezondheidsstatus zijn zinvol om in kaart te brengen binnen de ziekenhuissetting op de polikliniek bij patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19? En welke set meetinstrumenten heeft de beste testeigenschappen?

Clinical question

Which health domains are useful to assess in ambulatory patients with persisting complaints after COVID-19? And which set of instruments has the best characteristics?

Search and select

Table 1.

PICO

Patients	Patients with persisting complaints after COVID-19 (≥ 4 weeks from onset of COVID-19)
Intervention	set of instruments to determine health status for different domains: social (including participation), somatic, functional, and psychological.
Comparison	other set of instruments to determine health status individual instruments to determine health status
Outcome measures	<u>Critical:</u> Validity Reliability Responsiveness
Other selection criteria	Study design: guideline or systematic review Follow-up: not specified

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from January 2019 until June 16, 2021. The search was updated on September 7, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). No studies were found to support PICO 1. Therefore, studies were selected based on the criteria described in PICO 2. Studies published between June 16 and September 9, 2021 were included only if (1) the results were divergent from the prior conclusions; (2) the results provided new insights; or (3) the study population was very large (>1000 patients). The appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowcharts of the first search and the update, showing the number of hits, and the reasons for exclusion.

Relevant outcome measures

The working group defined measurement properties a priori according to the taxonomy of the Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) (Mokkink, 2010).

Results (EN)

No systematic reviews or guidelines were found that met the criteria for inclusion.

Conclusions

No conclusions could be drawn based on the literature.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

De huidige kwaliteitsdocumenten raden aan dat er follow-up plaatsvindt van patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt en aanhoudende klachten ervaren. Het doel van nazorg voor COVID-19-patiënten in de tweede lijn is om somatiek uit te sluiten danwel aan te tonen en in kaart te brengen op welke domeinen - fysiek, functioneel, sociaal of psychisch - er eventueel problemen zijn die aandacht behoeven. Vanuit de polikliniek kan de patiënt verwezen worden naar disciplines in de eerste lijn, zoals oefen-/fysiotherapie, ergotherapie, diëtetiek, logopedie, generalistische basis-ggz of naar een praktijkondersteuner geestelijke gezondheidszorg (POH-ggz). Ook kan de patiënt bij complexere problematiek worden doorverwezen binnen de tweede lijn naar bijvoorbeeld een revalidatiearts, geriater, cardiololoog, neuroloog of psychiater. Bij arbeidsgerelateerde problematiek kan hij doorverwezen worden naar de bedrijfsarts of reïntegratiedeskundige voor nadere analyse en begeleiding.

Met behulp van meetinstrumenten kan tijdens de follow-up een beeld verkregen worden van het algeheel functioneren na doorgemaakte COVID-19. Daarbij is het van belang om dit te vergelijken met het premorbide niveau van functioneren om zo een goed beeld te krijgen van de ontstane beperkingen na doorgemaakte COVID-19. De behandeling kan hierop toegespitst worden en zo aansluiten bij de hulpvraag van de patiënt. Ook kan door het herhaaldelijk afnemen van de test de voortgang worden beoordeeld.

Patiënten worden meestal niet langdurig gevolgd in de tweede lijn. Enige uniformiteit in het gebruik van meetinstrumenten in de eerste lijn, ziekenhuis en geriatrische revalidatiezorg (GRZ) of medisch-specialistische revalidatiezorg is dan ook van belang, zodat de patiënt goed kan worden overgedragen en de voortgang kan worden bepaald. Door de verschillende settings kunnen er echter wel verschillen zijn in de keuze voor meetinstrumenten. In het ziekenhuis wordt de patiënt (soms meerdere keren) gezien, en is de tijd in de spreekkamer relatief beperkt. Dit in tegenstelling tot de GRZ of MSR, waar de patiënt verblijft of een langdurig poliklinisch behandeltraject heeft. Voor handvatten voor geschikte meetinstrumenten binnen de MSR/GRZ verwijzen we naar de module 'Meetinstrumenten binnen de MSR/GRZ' (in ontwikkeling).

Uit de literatuuranalyse blijkt dat er nog geen systematische reviews beschikbaar zijn waarin de psychometrische eigenschappen zijn onderzocht van een set van meetinstrumenten waarmee de gezondheidsstatus van patiënten na doorgemaakte COVID-19 in kaart kan worden gebracht. Daarnaast zijn er geen internationale richtlijnen of publicaties gevonden waarin specifieke sets van

meetinstrumenten voor deze groep patiënten zijn vergeleken. Vanwege de afwezigheid van literatuur kiest de werkgroep ervoor om, op basis van expert opinie, aanbevelingen te formuleren over welke domeinen gemeten zouden moeten worden. Gezien het grillige en onvoorspelbare beloop en de soms lange periode van herstel bij COVID-19 pleit de werkgroep bij de follow-up voor een holistische benadering van de patiënt. Hierbij is niet alleen het somatisch functioneren belangrijk, maar zijn ook de psychische, functionele en sociale aspecten zeer relevant. De werkgroep heeft er gezien de afwezigheid van literatuur voor gekozen om niet een set meetinstrumenten strikt voor te schrijven. Er worden wel voorbeelden gegeven van meetinstrumenten die gebruikt kunnen worden in de praktijk.

Tabel 1 geeft de domeinen weer die bij voorkeur in kaart worden gebracht, en geeft voorbeelden van vragenlijsten waarmee deze domeinen geïnventariseerd kunnen worden.

Voor het bepalen van de domeinen zijn we uitgegaan van de verschillende domeinen die in generalistische beroepsgroepen gebruikt worden (NVKG, 2010; Verenso 2020; VRA 2020) en het patroon en de diversiteit van de klachten en functiestoornissen die internationaal uitgebreid beschreven zijn tijdens het beloop van het herstel na COVID-19. Per instrument staat beschreven of deze thuis kan worden ingevuld of dat deze in de spreekkamer moet worden afgenoem en hoeveel tijd het kost om het meetinstrument in te vullen/af te nemen.

Hoewel geen van deze vragenlijsten specifiek gevalideerd zijn voor patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt, zijn er op het eerste gezicht geen concrete redenen dat ze niet geschikt zouden zijn bij deze patiëntengroep. Hoewel er variatie is tussen meetinstrumenten de tijdsbelasting van de individuele meetinstrumenten redelijk beperkt is en de belasting voor patiënten beperkt is, zijn de resultaten/eindscores eenduidig te interpreteren en zijn er veelal normwaarden beschikbaar.

Uit **tabel 2** blijkt dat er voor de meeste domeinen meerdere opties beschikbaar zijn. Bij de samenstelling van de set meetinstrumenten dient onder andere rekening te worden gehouden met:

- Het individueel in kaart brengen van patiënten. Gezien de grote variatie tussen patiënten moeten er per individu relevante domeinen geïdentificeerd worden.
- De individuele belastbaarheid van de patiënt. Zeker bij de fysieke testen is het belangrijk om de patiënt niet te overbelasten.
- Bij de ontwikkeling van een set meetinstrumenten kan het samenvoegen van domeinen leiden tot redundantie, waardoor een vragenlijst onnodig lang wordt en weinig verschillende aspecten meet (vanwege overlap).

Mochten er andere meetinstrumenten zijn die niet in **tabel 2** gerapporteerd staan maar wel geschikt lijken, dan is het belangrijk dat de klinimetrie (validiteit, betrouwbaarheid en responsiviteit) in acht genomen wordt voordat de meetinstrumenten in de praktijk gebruikt worden.

Tabel 2. Meetinstrumenten in de tweede lijn

Domein	Vragenlijst	Thuis	Spreekkamer	
Functioneel				
ADL	EQ5D	2-5 minuten		
	KATZ-ADL			
	Barthel index			
	USER			
IADL /participatie	USER-P restrictie	5 minuten		
	70+ Fillenbaum	5 minuten		
	Amsterdamse IADL vragenlijst			
Voeding	SNAQ65+	5 minuten		
	MNA			
Somatisch				
Fysiek functioneren/ inspanning	Handknijpkracht		5 minuten	
	PROMIS schaal lichamelijk functioneren	2 minuten		
	FACC			
	30 sec sit to stand			
	DEMMI			
	10MWT, 6MTW, 2MWT			
	TUG			
	SPPB			
Vermoeidheid	FSS	5 minuten		
	CIS	5-10 minuten		
	SF-36	9 minuten		
	VAS	1 minuut		
Psychisch				
Stemming	HADS	2-5 minuten		
	EQ-5D-5L			
	BDI			
	GDS			
Cognitie	MOCA		20 minuten	
	6-CIT		2-3 minuten	
	MMSE		15 minuten	
	CFQ	5-10 minuten		
Sociaal				
Inclusief arbeidsparticipatie	USER-P	5 minuten		

Er is gekozen voor een overzichtelijke tabel met een beperkt aantal meetinstrumenten per domein, die qua uitvoerbaarheid en tijdsvestering goed toepasbaar zijn in de tweede lijn. Keuze voor het meetinstrument is afhankelijk van voorkeur behandelaar, gebaseerd op ervaring en beschikbaarheid.

Bij meer complexe problematiek en/of wens tot verrichten van uitgebreidere klinimetrie verwijzen we naar de tabel met meetinstrumenten in de module 'Meetinstrumenten binnen de MSR/GRZ' (in ontwikkeling).

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen onderzoeken gevonden; de kwaliteit van het bewijs is daarmee zeer laag.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor patiënten is het belangrijk om zo spoedig en volledig mogelijk te herstellen van COVID-19. Ze hebben vaak behoefte aan diagnostiek naar eventuele onderliggende (behandelbare) oorzaken van hun klachten danwel geruststelling. Het is belangrijk om de hulpvraag van de patiënt goed, zoveel mogelijk in 1 keer en met een relatief lage belasting (qua tijd en moeite) te inventariseren. De inzet van een set meetinstrumenten kan daarbij ondersteunen.

De meeste patiënten ervaren het als een meerwaarde om de uitslag van de meetinstrumenten te bespreken. Het kan de patiënt inzicht geven en kan motiverend werken. Daarnaast is het voor de patiënt van meerwaarde om waar nodig geïndividualiseerde interventies te kunnen ontvangen.

Kosten

Er worden geen noemenswaardige voordelen of bezwaren gezien ten aanzien van de kosten. Aanschaf van gevalideerde vragenlijsten kan theoretisch gezien kosten met zich meebrengen. Een groot deel van de meetinstrumenten is echter kosteloos te vinden op bijvoorbeeld <https://meetinstrumentenzorg.nl>. Een deel zal ook binnen het ziekenhuis al aanwezig zijn. Het is wenselijk, maar niet noodzakelijk, om de vragenlijsten digitaal in te laten vullen, zodat ze meteen zichtbaar worden in het elektronisch patiëntendossier (EPD). In ziekenhuizen waar dit nog niet mogelijk is, zal de eventuele implementatie van de vragenlijsten in het EPD kosten met zich meebrengen. De tijdsinvestering die het een hulpverlener kost om de test(s) af te nemen, is te overzien en wordt verminderd door de patiënt een groot deel van de meetinstrumenten al voorafgaand aan het polibezoek in te laten vullen.

Aanvaardbaarheid

Binnen het ziekenhuis wordt al gewerkt met meetinstrumenten. Vanuit het werkveld was er echter behoefte om het klinisch beeld en het beloop van COVID-19 uniformer in kaart te brengen (zie bijlage: verslag invitational conference). Aangezien er al ervaring is met het gebruik van gevalideerde meetinstrumenten binnen de ziekenhuissetting verwacht de werkgroep geen problemen met betrekking tot de aanvaardbaarheid.

Haalbaarheid

De afname van meetinstrumenten en vragenlijsten is tegenwoordig steeds meer verweven met de mogelijkheden in het EPD. Dit kan tijdsbesparing en een efficiëntere werkwijze opleveren. Daarentegen blijft de balans cruciaal tussen de beschikbare behandeltijd per patiënt en de tijdsinvestering van de afname van meetinstrumenten en vragenlijsten. Om de beperkte tijd in de spreekkamer doelmatig en efficiënt te gebruiken, kunnen patiënten voorafgaand aan de COVID-19 poli een vragenlijst opstellen die ze thuis invullen en meenemen naar het polibezoek. Daarnaast zijn er meetinstrumenten die alleen door een professional afgenoem worden. Hiervoor kan bijvoorbeeld ook een (gespecialiseerd) verpleegkundige of paramedicus ingezet worden. Gezien de lage kosten en de beschikbaarheid van de instrumenten verwachten we geen problemen met betrekking tot de haalbaarheid.

Waarom deze aanbeveling/rationale?

Hoewel er nog weinig bewijs is over de klinimetrische eigenschappen van meetinstrumenten bij patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt, en er in internationale richtlijnen nog geen set van meetinstrumenten zijn beschreven, is de werkgroep wel van mening dat het in kaart brengen van specifieke domeinen een onmisbaar deel uitmaakt van de nazorg in het ziekenhuis. Naast de aanbeveling welke domeinen in kaart te brengen, geeft de werkgroep per domein enkele meetinstrumenten die gebruikt kunnen worden in de praktijk om voor meer uniformiteit te zorgen.

Aanbeveling

Breng bij patiënten die na doorgemaakte COVID-19 gezien worden in de polikliniek met gevalideerde meetinstrumenten in kaart welke beperkingen in functioneren zijn ontstaan.

Betrek hierbij ongeacht het klachtenpatroon alle 4 de domeinen:

- somatisch
- psychisch
- functioneel
- sociaal

Referenties

- Aaronson NK, Muller M, Cohen PD, Essink-Bot ML, Fekkes M, Sanderman R, et al. Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1055-68. DOI: 10.1016/s0895-4356(98)00097-3. PMID: 9817123.
- Achttien RJ, et al. KNGF-richtlijn Hartrevalidatie. Amersfoort: Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie, 2011.
- Altmann VC, Geurts ACH, Limbeek J van, Gotwalt A, Tielemans M. Betrouwbaarheid van de WCN observatielijst voor cognitief functioneren. Presentatie: WCN-congres, 2002.
- Arrindell WA, Heesink J, Feij JA. The Satisfaction With Life Scale (SWLS): appraisal with 1700 healthy young adults in The Netherlands. *Personality and Individual Differences* 1999;26:815-26.
- Bakker A, Van der Meer CAI, Olff, M. Primary care PTSD screen for DSM-5 (PC-PTSD-5)—Nederlandstalige versie. Amsterdam: Academisch Medisch Centrum, 2014.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for Beck Depression Inventory-II. San Antonio: TX: Psychological Corporation, 1996.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-86.
- Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, et al. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Medical care* 1981;19:787-805.
- Blomert L, Koster Ch, Kean M-L. Amsterdam-Nijmegen Test voor Alledaags taalgebruik, Handleiding. Lisse: Swets & Zeitlinger, 1995.
- Boer LM, Daudey L, Peters JB, Molema J, Prins JB, Vercoulen JH. Assessing the stages of the grieving process in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): validation of the Acceptance of Disease and Impairments Questionnaire (ADIQ). *Int J Behav Med* 2014;21:561-70. DOI: 10.1007/s12529-013-9312-3. PMID: 23645551.
- Boeschoten MA, Van der Aa N, Bakker A, Ter Heide FJJ, Hoofwijk MC, Jongedijk RA, et al. Development and Evaluation of the Dutch Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5). *Eur J Psychotraumatol* 2018;9:1546085. DOI: 10.1080/20008198.2018.1546085. PMID: 30510643. PMCID: PMC6263102.
- Boeschoten MA, Bakker A, Jongedijk RA, Olff M. 2014. PTSD Checklists for DSM-5: Nederlandstalige versie. Stichting Centrum'45. Verkrijgbaar via <http://www.psychotraumadiagnostics.centrum45.nl/>.

- Boonstra AM, Reneman MF, Stewart RE, Balk, GA. Life satisfaction questionnaire (Lisat-9): reliability and validity for patients with acquired brain injury. *Int J Rehabilitation Research* 2012;35:153-60. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e328352ab28>
- Collen FM, Wade DT, Bradshaw CM. Mobility after stroke: reliability of measures of impairment and disability. *International disability studies*. 1990 Jan-Mar;12(1):6-9.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982;14:377-81.
- Van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020 Nov 21:ciaa1750. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750. Epub ahead of print. PMID: 33220049. PMCID: PMC7717214.
- Brink TL, Yesavage JA, Lum O, Heersema PH, Adey M, Rose TL. Screening tests for geriatric depression. *Clinical gerontologist* 1982;1:37-43.
- Brom D, Kleber RJ. De schok verwerkingslijst. *Nederlands Tijdschrift voor Psychologie en haar Grensgebieden* 1985;40:164-8.
- Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *BMJ*. 1982 May 29;284(6329):1607-608.
- Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *JAMA* 1968;203:201-4.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994 ;44:2308-14. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308. PMID: 7991117.
- Dautzenberg PLJ, De Jonghe JFM. Montreal Cognitive Assessment: afname- en scoringinstructies. 2004. Beschikbaar via: <http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCAInstructions-Dutch.pdf> (Geraadpleegd op: 2016 Mar 2).
- Van der Does AJW. Handleiding bij de Nederlandse versie van Beck Depression Inventory – second edition (BDI-II-NL). Amsterdam: Pearson, 2002.
- De Bodt MS, Wuyts FL, Van de Heyning PH, Croux C. Test-retest study of the GRBAS scale: influence of experience and professional background on perceptual rating of voice quality. *J Voice* 1997 ;11:74-80. DOI: 10.1016/s0892-1997(97)80026-4. PMID: 9075179.
- Svan Duijn HM, Niezen AA, Cardol M, et al. Canadees meetinstrument voor handelingen en vaardigheden (Canadian Occupational Performance Measure (COPM)-Dutch version).vAmsterdam: VUMC, 1999.
- Fillenbaum GG, SmyerM. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional Functional Assesment Questionnaire. *J Gerontol* 1981;36:428-34.
- Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000;72:694-701. DOI: 10.1093/ajcn/72.3.694. PMID: 10966886.
- De Haan R, Limburg M, Schuling J, Broeshart J, Jonkers L, van Zuylen P. Klinimetrische evaluatie van de Barthel Index: een maat voor beperkingen in het dagelijks functioneren. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 1993;137:917-21.
- Hakkesteeg MM, Wieringa MH, Gerritsma EJ, Feenstra L. Reproducibility of the Dutch version of the Voice Handicap Index. *Folia Phoniatri Logop* 2006;58:132-8. DOI: 10.1159/000089613. PMID: 16479134.
- Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2011;20(10):1727-36.
- Van Heugten CM, Visser-Meily JCM, Verwijk, E. (2020). Checklijst voor cognitieve gevolgen na een IC-opname (CLC-IC). Opgehaald van https://www.lvmp.nl/wp-content/uploads/2020/05/Monitoring-COVID-19-patienten.vs2_1.01052020-1.pdf.

- Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, Silbergbeit A, Jacobson G, Benninger MS, et al. The voice handicap index (VHI) development and validation. American Journal of Speech-Language Pathology 1997;6, 66-70.
- De Jong K, et al. Richtlijnen Timed 'Up & Go' test. Utrecht: Revalidatiecentrum De Hoogstraat, 2000.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA 1963;185:914-19.
- KNGF, 2010. KNGF-richtlijn Artrose Heup-knie. Supplement Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie. 2010.
- Kok R, Verhey F. Dutch translation of the Mini Mental State Examination (Folstein et al.,1975). 2002.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebollo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2021;11:16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8. PMID: 34373540. PMCID: PMC8352980.
- Luttk A, Jacobs HM, De Witte L. Een Nederlandstalige versie van de Sickness Impact Profile. Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht, 1985.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. Maryland state medical journal 1965;14:61-5.
- Merkelbach H, Muris P, Nijman H, de Jong PJ. Self-reported cognitive failures and neurotic symptomatology. Personality and Individual Differences 199620:715-24.
- Van der Meulen I, Gelder-Houthuijen, JV, Wiegers J, Wielaert S, Van De Sandt-Koenderman, WME (2009). De Scenariotest. Verbale en non-verbale communicatieve vaardigheden van afasiepatiënten (The Scenario Test. Verbal and non-verbal communicative abilities in patients with aphasia).
- Mokkink LB, Terwee CB, Patrick, DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. J of clinical epidemiology 2010;63:737-45.
- NVKG, 2010. Richtlijn Comprehensive geriatric assessment (CGA). Link:
https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/comprehensive_geriatric_assessment_cga/cga_korte_beschrijving.html.
- Paemeleire F, Savonet A, Van Beneden G. Aandachtsproblemen bij volwassenen: zelfevaluatie en behandeling met het totaalpakket FOCUMIX. Signaal 2007;59;4-21.
- Peters JB, Daudey L, Heijdra YF, Molema J, Dekhuijzen PN, Vercoulen JH. Development of a battery of instruments for detailed measurement of health status in patients with COPD in routine care: the Nijmegen Clinical Screening Instrument. Qual Life Res 2009;18:901-12.
 DOI:10.1007/s11136-009-9502-2.
- Post MW, Van de Port IG, Kap B, Berdenis Van Berlekom SH. Development and validation of the Utrecht Scale for Evaluation of Clinical Rehabilitation (USER). Clin Rehabil 2009;23:909-17. DOI: 10.1177/0269215509341524. Epub 2009 Aug 28. PMID: 19717505.
- Post MW, Van der Zee CH, Hennink J, Schafrat CG, Visser-Meily JM, Van Berlekom SB. Validity of the utrecht147 scale for evaluation of rehabilitation-participation. Disabil Rehabil 2012;34:478-85.
 Doi: 10.3109/09638288.2011.608148. Epub 2011 Oct 6. PMID: 21978031.
- Rietberg MB, Van Wegen EEH, Kwakkel G. Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis: reproducibility, responsiveness and concurrent validity of three Dutch self-report questionnaires. Disability and rehabilitation 2010;32:1870-76.
- Rikli, 1999: Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of a functional fitness test vor community residing older adults. J Aging and Physical Activity 1999;7:129-61.
- Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Geront 2001; 56A:M366-377. Dutch version: https://www.mna-elderly.com/forms/MNA_dutch.pdf.
- Sevat R, Heesbeen I. Behoeften-inventarisatie en Probleem-analyse van Communicatieve Activiteiten en Birkhovense Evaluatieschaal Behandeldoelen Afasie (BIPAC-BEBA). Amersfoort/Universiteit Utrecht: Verpleeg- en activeringscentrum Birkhoven, 2001.

- Sikkes SA, Knol DL, Pijnenburg YA, De Lange-de Klerk ES, Uitdehaag BM, Scheltens P. Validation of the Amsterdam IADL Questionnaire©, a new tool to measure instrumental activities of daily living in dementia. *Neuroepidemiology* 2013;41:35-41. DOI: 10.1159/000346277. Epub 2013 May 25. PMID: 23712106.
- Silbergbeit AK, Schultz L, Jacobson BH, Beardsley T, Johnson AF. The Dysphagia handicap index: development and validation. *Dysphagia* 2012;27:46-52. DOI: 10.1007/s00455-011-9336-2. Epub 2011 Mar 20. PMID: 21424584.
- Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 1997;27:363-70. DOI: 10.1017/s0033291796004382. PMID: 9089829.
- Stichting Afasienet, 2016. AfasieNet-CCS (Cognitieve Communicatie Screening), Stichting AfasieNet, werkgroep CCS, 2016. Zie: <https://www.afasienet.com/professionals/diagnostiek-en-therapie/cognitieve-communicatiestoornissen/>
- Terwee CB, Roorda LD, De Vet HCW, Dekker J, Westhovens R, Van Leeuwen J, et al. Dutch-Flemish translation of 17 item banks from the Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). *Qual Lif Res* 2014;23:1733-41.
- Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 1994;38:383-92. DOI: 10.1016/0022-3999(94)90099-x. PMID: 7965927.
- Versteegh M, M. Vermeulen K, M. A. A. Evers S, de Wit GA, Prenger R, A. Stolk E. Dutch Tariff for the148 Five-Level Version of EQ-5D. *Value in Health* 2016;19:343-52.
- Verenso, 2020. Behandeladvies post-COVID-19 (geriatrische) revalidatie module Klinische revalidatie. Versie 2.1, 1-12-2020.
- VRA, 2020. Basisset Klinimetrie Nazorgpoli van de VRA. Stuurgroep Onderzoek Corona d.d. 30 april 2020.
- Wijnhoven HAH, Schilp J, Van Bokhorst-De van der Schueren MAE, De Vet HCW, Kruizenga HM, et al. Development and validation of criteria for determining undernutrition in community-dwelling older men and women: the Short Nutritional Assessment Questionnaire 65+. *Clin Nutr* 2012;31:351-8.
- WHO, 2001. International classification of functioning, disability and health: ICF. Geneva, World Health Organization, 2001. Resolutie WHA 54.21.

Bijlagen bij module 10

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Breng bij patiënten die na doorgemaakte COVID-19 gezien worden in de polikliniek met gevalideerde meetinstrumenten in kaart welke beperkingen in functioneren zijn ontstaan. Betrek hierbij ongeacht het klachtenpatroon alle 4 de domeinen: <ul style="list-style-type: none"> • somatisch • psychisch • functioneel • sociaal 	< 1 jaar	Mogelijk beperkte toename	Beschikbaarheid van en ervaring met gevalideerde meetinstrumenten	Tijd om resultaten te interpreteren en te communiceren; beschikbaarheid meetinstrumenten in EPD; beperkte gezondheidsvaardigheden van de patiënt.	Basale implementatie in de gezondheidszorg, verspreiding van de richtlijn	Wetenschappelijke verenigingen, ziekenhuizen	

PRISMA flowchart

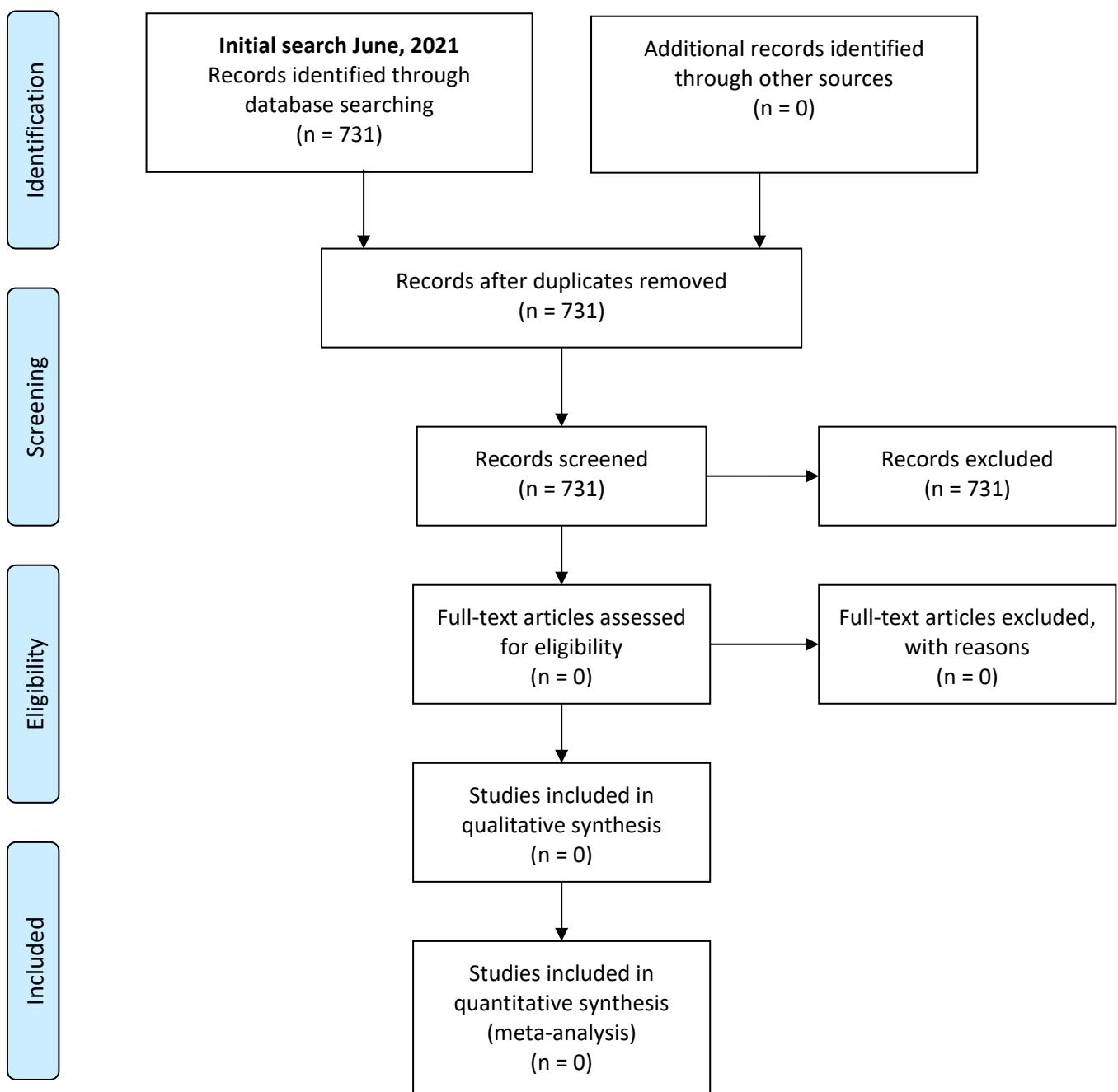


Table of excluded studies initial search June, 2021

Author and year	Reason for exclusion
-	No full-text articles were considered

PRISMA flowchart 2

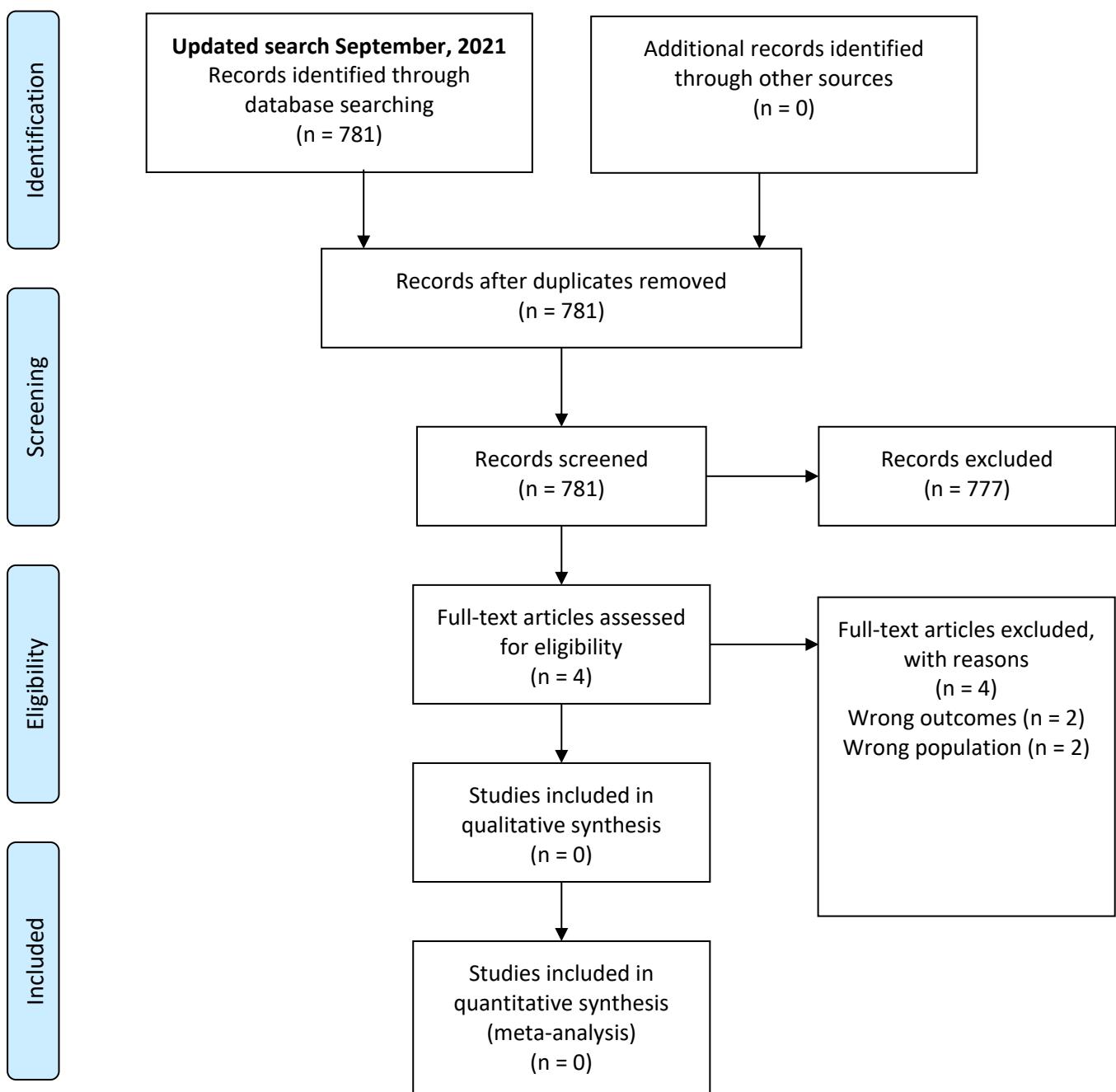


Table of excluded studies updated search September, 2021

Author and year	Reason for exclusion
Leung, 2021	Wrong outcome measures
Akbar, 2021	Wrong outcome measures
Muller, 2021	Wrong population
Voitsidis, 2021	Wrong population

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19			
Uitgangsvraag: Welke domeinen van de gezondheidsstatus zijn zinvol om in kaart te brengen binnen de ziekenhuissetting op de polikliniek bij patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19? En welke set meetinstrumenten heeft de beste testeigenschappen?			
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 8-3-2021, 15-3-2021, 16-6-2021, 6-9-2021		
Periode: 2019-zie toelichting	Talen: n.v.t.		
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorf (Kennisinstituut)			
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ . Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok wordt naar de betreffende link op de website verwezen.			
Toelichting en opmerkingen:			
6-9-2021 Update uitgevoerd. SR en richtlijnen			
16-6-2021 Update uitgevoerd. NB Ook dit keer alleen gezocht naar richtlijnen of (systematische) reviews.			
15-3-2021 In overleg met de werkgroep en de adviseur is de zoekstrategie verder aangepast. Er is specifiek gekozen voor het zoekblok rehabilitation dat bij de eerdere zoekstrategie COVID-revalidatie is gebruikt. Daarnaast is voor de klinimetrie een gevalideerd filter gebruikt. Het filter is vertaald naar Ovid/Medline. Uiteindelijk is voor deze vraag gezocht met de volgende elementen: Covid-19 EN specifieke uitkomstmaten of assessment EN rehabilitatie EN volwassenen EN klinimetrisch filter EN richtlijnen of (systematische) reviews			
8-3-2021 Op basis van de opgegeven PICO en terminologie is de zoekstrategie op twee manieren uitgevoerd: Algemeen: COVID-19 in combinatie met algemene terminologie: ' evaluation and follow up '/exp OR ' assessment of humans '/exp OR ' health status '/exp OR ' patient-reported outcome '/exp OR ' clinical outcome '/exp OR ' core outcome ':ti,ab,kw Specifiek: COVID-19 in combinatie met specifiek geformuleerde terminologie met bijbehorende titel-, abstract- en auteurstrefwoordvarianten: ' anxiety '/exp OR ' depression '/exp OR ' daily life activity '/exp OR ' symptom '/exp OR ' fatigue '/exp OR ' dyspnea '/exp OR ' malnutrition '/exp OR ' cognitive defect '/exp OR ' walking difficulty '/exp OR ' walking aid '/exp OR ' social participation '/exp OR ' independent living '/exp OR ' return to work '/exp OR ' employment '/exp			
In combinatie met SRs en guideline #4 worden in totaal 3.103 referenties gevonden Verdere limitering op klinimetrie #6 verkleind het aantal tot 669 referenties. Het filter voor rehabilitation #8 is niet gebruikt omdat daarmee mogelijk relevante artikelen worden gemist.			

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	530	285	731

RCTs			
Observationele studies			
Overig			
Totaal			

Zoekstrategie

Embase 15-3-2021

No.	Query	Results
#12	#10 AND #11	530
#11	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR review*:ti,ab,kw OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemati* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) OR 'practice guideline'/exp OR guideline*:ti,ab,kw OR protocol*:ti,ab,kw OR 'clinical pathway*':ti,ab,kw)	3734924
#10	#9 NOT (((adolescent'/exp OR 'child'/exp OR adolescent*:ti,ab OR child*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR infant*:ti,ab OR girl*:ti,ab OR boy*:ti,ab OR teen:ti,ab OR teens:ti,ab OR teenager*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR pediatr*:ti,ab OR paediatr*:ti,ab OR puber*:ti,ab) NOT ('adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR adult*:ti,ab OR man:ti,ab OR men:ti,ab OR woman:ti,ab OR women:ti,ab))	1496
#9	#7 AND #8	1579
#8	'intermethod comparison'/exp OR 'data collection method'/exp OR 'validation study'/exp OR 'feasibility study'/exp OR 'pilot study'/exp OR 'psychometry'/exp OR 'reproducibility'/exp OR reproducib*:ab,ti OR 'audit':ab,ti OR psychometr*:ab,ti OR clinimetr*:ab,ti OR clinometr*:ab,ti OR 'observer variation'/exp OR 'observer variation':ab,ti OR 'discriminant analysis'/exp OR 'validity'/exp OR reliab*:ab,ti OR valid*:ab,ti OR 'coefficient':ab,ti OR 'internal consistency':ab,ti OR (cronbach*:ab,ti AND ('alpha':ab,ti OR 'alphas':ab,ti)) OR 'item correlation':ab,ti OR 'item correlations':ab,ti OR 'item selection':ab,ti OR 'item selections':ab,ti OR 'item reduction':ab,ti OR 'item reductions':ab,ti OR 'agreement':ab,ti OR 'precision':ab,ti OR 'imprecision':ab,ti OR 'precise values':ab,ti OR 'test-retest':ab,ti OR ('test':ab,ti AND 'retest':ab,ti) OR (reliab*:ab,ti AND ('test':ab,ti OR 'retest':ab,ti)) OR 'stability':ab,ti OR 'interrater':ab,ti OR 'inter-rater':ab,ti OR 'intrarater':ab,ti OR 'intra-rater':ab,ti OR 'intertester':ab,ti OR 'inter-tester':ab,ti OR 'intratester':ab,ti OR 'interobeserver':ab,ti OR 'inter-observer':ab,ti OR 'intraobserver':ab,ti OR 'intertechnician':ab,ti OR 'inter-technician':ab,ti OR 'inratechnician':ab,ti OR 'interexaminer':ab,ti OR 'inter-assay':ab,ti OR 'inter-assay':ab,ti OR 'intraassay':ab,ti OR 'intra-assay':ab,ti OR 'interindividual':ab,ti OR 'inter-individual':ab,ti	6601150

No.	Query	Results
	OR 'intraindividual':ab,ti OR 'intra-individual':ab,ti OR 'interparticipant':ab,ti OR 'inter-participant':ab,ti OR 'intraparticipant':ab,ti OR 'kappa':ab,ti OR 'kappas':ab,ti OR 'coefficient of variation':ab,ti OR repeatab*:ab,ti OR ((replicab*:ab,ti OR 'repeated':ab,ti) AND ('measure':ab,ti OR 'measures':ab,ti OR 'findings':ab,ti OR 'result':ab,ti OR 'results':ab,ti OR 'test':ab,ti OR 'tests':ab,ti)) OR generaliza*:ab,ti OR generalisa*:ab,ti OR 'concordance':ab,ti OR ('intraclass':ab,ti AND correlation*:ab,ti) OR 'discriminative':ab,ti OR 'known group':ab,ti OR 'factor analysis':ab,ti OR 'factor analyses':ab,ti OR 'factor structure':ab,ti OR 'factor structures':ab,ti OR 'dimensionality':ab,ti OR subscale*:ab,ti OR 'multitrait scaling analysis':ab,ti OR 'multitrait scaling analyses':ab,ti OR 'item discriminant':ab,ti OR 'interscale correlation':ab,ti OR 'interscale correlations':ab,ti OR ('error':ab,ti OR 'errors':ab,ti) AND (measure*:ab,ti OR correlat*:ab,ti OR evaluat*:ab,ti OR 'accuracy':ab,ti OR 'accurate':ab,ti OR 'precision':ab,ti OR 'mean':ab,ti)) OR 'individual variability':ab,ti OR 'interval variability':ab,ti OR 'rate variability':ab,ti OR 'variability analysis':ab,ti OR ('uncertainty':ab,ti AND ('measurement':ab,ti OR 'measuring':ab,ti)) OR 'standard error of measurement':ab,ti OR sensitiv*:ab,ti OR responsive*:ab,ti OR ('limit':ab,ti AND 'detection':ab,ti) OR 'minimal detectable concentration':ab,ti OR interpretab*:ab,ti OR (small*:ab,ti AND ('real':ab,ti OR 'detectable':ab,ti) AND ('change':ab,ti OR 'difference':ab,ti)) OR 'meaningful change':ab,ti OR 'minimal important change':ab,ti OR 'minimal important difference':ab,ti OR 'minimally important change':ab,ti OR 'minimally important difference':ab,ti OR 'minimal detectable change':ab,ti OR 'minimal detectable difference':ab,ti OR 'minimal real change':ab,ti OR 'minimal real difference':ab,ti OR 'minimally real change':ab,ti OR 'minimally real difference':ab,ti OR 'ceiling effect':ab,ti OR 'floor effect':ab,ti OR 'item response model':ab,ti OR 'irt':ab,ti OR 'rasch':ab,ti OR 'differential item functioning':ab,ti OR 'dif':ab,ti OR 'computer adaptive testing':ab,ti OR 'item bank':ab,ti OR 'cross-cultural equivalence':ab,ti	
#7	#5 AND #6	5260
#6	'evaluation and follow up'/exp OR 'follow up':ti,ab,kw OR 'followup':ti,ab,kw OR (((late OR longterm OR 'long term') NEAR/3 (effect OR effects OR convalescence OR complication* OR impact OR complaint* OR consequence* OR outcome* OR morbidit* OR disabilit* OR problem*)):ti,ab,kw) OR (((after OR post) NEAR/3 (discharge OR hospitali?ation)):ti,ab,kw) OR 'rehabilitation'/exp OR rehabilitation:ti,ab,kw OR aftercare:ti,ab,kw OR 'late recover*':ti,ab,kw OR ('survival'/exp OR surviv*:ti,ab OR physical*:ti,ab OR social*:ti,ab OR 'mental function'/exp OR emotional*:ti,ab OR cogniti*:ti,ab OR 'psychology'/exp OR psycholog*:ti,ab) AND ('convalescence'/exp OR convalescen*:ti,ab OR complaint*:ti,ab OR 'complication'/exp OR complicati*:ti,ab OR consequence*:ti,ab OR 'clinical outcome'/exp OR outcome*:ti,ab OR 'morbidity'/exp OR morbidit*:ti,ab OR disabilit*:ti,ab OR 'disability'/exp OR impact:ti,ab OR problem*:ti,ab))	5517530
#5	#1 AND #4	4309949
#4	#2 OR #3	7479352
#3	'anxiety'/exp OR 'anxiety disorder'/exp OR 'depression'/exp OR 'daily life activity'/exp OR 'symptom'/exp OR 'fatigue'/exp OR 'dyspnea'/exp OR 'malnutrition'/exp OR 'cognitive defect'/exp OR 'walking difficulty'/exp OR 'walking aid'/exp OR 'social participation'/exp OR 'independent living'/exp OR 'return to work'/exp OR 'employment'/exp OR 'employment':ti,ab,kw OR 'return to work':ti,ab,kw OR 'aging in place':ti,ab,kw OR 'walking aid':ti,ab,kw OR 'walking device':ti,ab,kw OR 'wheel chair*':ab,ti,kw OR wheelchair*:ab,ti,kw OR orthos*:ab,ti,kw OR orthot*:ab,ti,kw OR brace:ab,ti,kw OR braces:ab,ti,kw OR cane:ab,ti,kw OR canes:ab,ti,kw OR crutch*:ab,ti,kw OR walker:ab,ti,kw OR walkers:ab,ti,kw OR (((ambulat* OR walking OR mobility) NEAR/2 (difficult* OR disabilit* OR limitation*)):ti,ab,kw) OR (((cogniti* NEAR/2 (disorder* OR defect* OR deficit* OR disabilit* OR dysfunction OR impairment)):ti,ab,kw)	4309949

No.	Query	Results
	OR 'deficient nutrition':ti,ab,kw OR 'malnourishment':ti,ab,kw OR 'malnutrition':ti,ab,kw OR 'severe acute malnutrition':ti,ab,kw OR 'underfeeding':ti,ab,kw OR 'undernourishment':ti,ab,kw OR 'undernutrition':ti,ab,kw OR 'breathlessness':ti,ab,kw OR 'shortness of breath':ti,ab,kw OR (((difficult* OR lab*red) NEAR/2 (respiration OR breathing))):ti,ab,kw OR dyspn*:ti,ab,kw OR 'fatigue':ti,ab,kw OR 'tired*':ti,ab,kw OR 'symptom burden':ti,ab,kw OR 'activities of daily living':ti,ab,kw OR 'daily life activity':ti,ab,kw OR 'daily living activity':ti,ab,kw OR adl:ti,ab,kw OR anxiety:ti,ab,kw OR fear:ti,ab,kw OR depress*:ti,ab,kw OR 'participation':ti,ab,kw OR concentration:ti,ab,kw OR 'independent living':ti,ab,kw OR ptss:ti,ab,kw OR ptsd:ti,ab,kw	
#2	'quality of life':exp OR 'functional status assessment':de OR 'fatigue impact scale':exp OR 'fatigue severity scale':exp OR 'functional assessment inventory':exp OR 'functional independence measure':exp OR 'health assessment questionnaire':exp OR 'karnofsky performance status':exp OR 'oars multidimensional functional assessment questionnaire':exp OR 'sheehan disability scale':exp OR 'short form 36':exp OR 'social and occupational functioning assessment scale':exp OR 'somatosensory amplification scale':exp OR 'visual analog scale':exp OR 'physical activity':exp OR 'physical capacity':exp OR 'physical inactivity':exp OR 'physical performance':exp OR 'general health status assessment':de OR 'activity of daily living assessment':exp OR 'functional status assessment':exp OR 'quality of life assessment':exp OR 'sickness impact profile':exp OR 'social support assessment':exp OR 'health survey':exp OR 'mental function assessment':exp OR 'patient-reported outcome':exp OR 'clinical outcome':exp OR 'core outcome':ti,ab,kw	1669573
#1	('coronavirus disease 2019':exp OR 'covid-19 testing':exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma':exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer':exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine':exp OR 'sars-cov-2 antibody':exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':exp OR 'sars coronavirus test kit':exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae':exp OR 'coronavirus infection':de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	119332

Embase 8-3-2021

No.	Query	Results
#15	#5 OR #12	3103
#14	#7 OR #13	669
#13	#1 AND #11 AND #4 AND #6	329
#12	#1 AND #11 AND #4	1633
#11	'anxiety':exp OR 'depression':exp OR 'daily life activity':exp OR 'symptom':exp OR 'fatigue':exp OR 'dyspnea':exp OR 'malnutrition':exp OR 'cognitive defect':exp OR 'walking difficulty':exp OR 'walking aid':exp OR 'social participation':exp OR 'independent living':exp OR 'return to work':exp OR 'employment':exp OR 'employment':ti,ab,kw OR 'return to work':ti,ab,kw OR 'aging in place':ti,ab,kw OR 'independent living':ti,ab,kw OR 'walking aid':ti,ab,kw OR 'walking device':ti,ab,kw OR (((ambulat* OR walking OR mobility) NEAR/2 (difficult* OR disabilit* OR limitation*)):ti,ab,kw) OR (((cogniti* NEAR/2 (disorder* OR defect* OR deficit* OR disabilit* OR dysfunction OR impairment)):ti,ab,kw)	4244321

No.	Query	Results
	OR 'deficient nutrition':ti,ab,kw OR 'malnourishment':ti,ab,kw OR 'malnutrition':ti,ab,kw OR 'severe acute malnutrition':ti,ab,kw OR 'underfeeding':ti,ab,kw OR 'undernourishment':ti,ab,kw OR 'undernutrition':ti,ab,kw OR 'breathlessness':ti,ab,kw OR 'shortness of breath':ti,ab,kw OR (((difficult* OR lab*red) NEAR/2 (respiration OR breathing)):ti,ab,kw) OR dyspn*:ti,ab,kw OR 'fatigue':ti,ab,kw OR 'tired*':ti,ab,kw OR symptom*:ti,kw OR 'activities of daily living':ti,ab,kw OR 'daily life activity':ti,ab,kw OR 'daily living activity':ti,ab,kw OR adl:ti,ab,kw OR anxiety:ti,ab,kw OR fear:ti,ab,kw OR depress*:ti,ab,kw OR 'participation':ti,ab,kw OR concentration:ti,ab,kw	
#10	#7 NOT (('adolescent'/exp OR 'child'/exp OR adolescent*:ti,ab OR child*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR infant*:ti,ab OR girl*:ti,ab OR boy*:ti,ab OR teen:ti,ab OR teens:ti,ab OR teenager*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR pediatr*:ti,ab OR paediatr*:ti,ab OR puber*:ti,ab) NOT ('adult'/exp OR 'aged'/exp OR 'middle aged'/exp OR adult*:ti,ab OR man:ti,ab OR men:ti,ab OR woman:ti,ab OR women:ti,ab))	440
#9	#7 AND #8	110
#8	'rehabilitation'/exp OR 'rehabilitation nursing'/exp OR 'physiotherapy'/exp OR 'exercise'/exp OR 'kinesiotherapy'/exp OR 'psychotherapy'/exp OR 'alternative medicine'/exp OR 'diet therapy'/exp OR 'health education'/exp OR 'rehabilitation equipment'/exp OR 'orthopedic equipment'/exp OR rehabilitati*:ab,ti,kw OR physiotherap*:ab,ti,kw OR (((physical NEAR/3 (therapy OR therapies OR activity OR activities)):ab,ti,kw) OR exercis*:ab,ti,kw OR training*:ab,ti,kw OR ((occupational NEAR/3 (therapy OR therapies)):ab,ti,kw) OR 'ms- nursing':ab,ti,kw OR 'speech therap*':ab,ti,kw OR 'language therap*':ab,ti,kw OR 'language training*':ab,ti,kw OR psychotherap*:ab,ti,kw OR logotherap*:ab,ti,kw OR 'art therap*':ab,ti,kw OR 'behavior therap*':ab,ti,kw OR 'behaviour therap*':ab,ti,kw OR 'behavioral therap*':ab,ti,kw OR 'behavioural therap*':ab,ti,kw OR biofeedback*:ab,ti,kw OR feedback*:ab,ti,kw OR myofeedback*:ab,ti,kw OR yoga*:ab,ti,kw OR complementar*:ab,ti,kw OR acupunctur*:ab,ti,kw OR electroacupunctur*:ab,ti,kw OR kinesio*:ab,ti,kw OR chiropra*:ab,ti,kw OR osteopath*:ab,ti,kw OR 'dance therap*':ab,ti,kw OR 'music therap*':ab,ti,kw OR 'cognitive therap*':ab,ti,kw OR cbt:ab,ti,kw OR 'cognition therap*':ab,ti,kw OR relaxation*:ab,ti,kw OR meditati*:ab,ti,kw OR chronotherap*:ab,ti,kw OR diet:ab,ti,kw OR diets:ab,ti,kw OR dietary:ab,ti,kw OR 'caloric restrict*':ab,ti,kw OR nutrition*:ab,ti,kw OR 'health educati*':ab,ti,kw OR 'patient educati*':ab,ti,kw OR 'patients educati*':ab,ti,kw OR 'health litera*':ab,ti,kw OR 'health informati*':ab,ti,kw OR 'energy conserv*':ab,ti,kw OR 'energy management*':ab,ti,kw OR 'fatigue management*':ab,ti,kw OR 'wheel chair*':ab,ti,kw OR wheelchair*:ab,ti,kw OR orthos*:ab,ti,kw OR orthot*:ab,ti,kw OR brace:ab,ti,kw OR braces:ab,ti,kw OR cane:ab,ti,kw OR canes:ab,ti,kw OR crutch*:ab,ti,kw OR walker:ab,ti,kw OR walkers:ab,ti,kw OR mindfulness*:ab,ti,kw	4078551
#7	#5 AND #6	455
#6	'intermethod comparison'/exp OR 'data collection method'/exp OR 'validation study'/exp OR 'feasibility study'/exp OR 'pilot study'/exp OR 'psychometry'/exp OR 'reproducibility'/exp OR reproducib*:ab,ti OR 'audit':ab,ti OR psychometr*:ab,ti OR clinimetr*:ab,ti OR clinometr*:ab,ti OR 'observer variation'/exp OR 'observer variation':ab,ti OR 'discriminant analysis'/exp OR 'validity'/exp OR reliab*:ab,ti OR valid*:ab,ti OR 'coefficient':ab,ti OR 'internal consistency':ab,ti OR (cronbach*:ab,ti AND ('alpha':ab,ti OR 'alphas':ab,ti)) OR 'item correlation':ab,ti OR 'item correlations':ab,ti OR 'item selection':ab,ti OR 'item selections':ab,ti OR 'item reduction':ab,ti OR 'item reductions':ab,ti OR 'agreement':ab,ti OR 'precision':ab,ti OR 'imprecision':ab,ti OR 'precise values':ab,ti OR 'test-retest':ab,ti OR ('test':ab,ti AND 'retest':ab,ti) OR (reliab*:ab,ti AND ('test':ab,ti OR 'retest':ab,ti)) OR 'stability':ab,ti OR 'interrater':ab,ti OR 'inter-rater':ab,ti OR 'intrarater':ab,ti OR 'intra-rater':ab,ti OR 'intertester':ab,ti OR 'inter-tester':ab,ti	6586927

No.	Query	Results
	OR 'intratester':ab,ti OR 'intraobserver':ab,ti OR 'inratechnician':ab,ti OR 'intraexaminer':ab,ti OR 'intra-assay':ab,ti OR 'intraindividual':ab,ti OR 'intraparticipant':ab,ti OR 'coefficient of variation':ab,ti OR 'repeated':ab,ti OR 'result':ab,ti OR 'generalisa*':ab,ti OR 'discriminative':ab,ti OR 'dimensionality':ab,ti OR 'multitrait scaling analyses':ab,ti OR 'correlation':ab,ti OR 'interscale correlations':ab,ti OR 'measure*':ab,ti OR 'correlat*':ab,ti OR 'evaluat*':ab,ti OR 'precision':ab,ti OR 'mean':ab,ti OR 'sensitiv*':ab,ti OR 'responsive*':ab,ti OR 'detectable concentration':ab,ti OR 'interpretab*':ab,ti OR 'detectable':ab,ti OR 'change':ab,ti OR 'difference':ab,ti OR 'meaningful change':ab,ti OR 'minimal important change':ab,ti OR 'minimally important difference':ab,ti OR 'minimal detectable change':ab,ti OR 'minimal detectable difference':ab,ti OR 'minimally detectable change':ab,ti OR 'minimal real change':ab,ti OR 'minimal real difference':ab,ti OR 'ceiling effect':ab,ti OR 'floor effect':ab,ti OR 'item response model':ab,ti OR 'irt':ab,ti OR 'rasch':ab,ti OR 'differential item functioning':ab,ti OR 'dif':ab,ti OR 'computer adaptive testing':ab,ti OR 'item bank':ab,ti OR 'cross-cultural equivalence':ab,ti	
#5	#3 AND #4	1884
#4	('practice guideline')/exp OR guideline*:ti,ab,kw OR 'meta analysis')/exp OR 'meta analysis (topic)')/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ((('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT (('animal')/exp OR 'animal experiment')/exp OR 'animal model')/exp OR 'nonhuman')/exp) NOT 'human')/exp) NOT ('conference abstract')/it OR 'conference review')/it OR 'editorial')/it OR 'letter')/it OR 'note')/it)	1098938
#3	#1 AND #2	18929

No.	Query	Results
#2	'evaluation and follow up'/exp OR 'assessment of humans'/exp OR 'health status'/exp OR 'patient-reported outcome'/exp OR 'clinical outcome'/exp OR 'core outcome':ti,ab,kw	4105519
#1	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	115223

Ovid/Medline

15-3-2021

#	Searches	Results
12	11 not ((Adolescent/ or Child/ or Infant/ or adolescen*.ti,ab,kf. Or child*.ti,ab,kf. Or schoolchild*.ti,ab,kf. Or infant*.ti,ab,kf. Or girl*.ti,ab,kf. Or boy*.ti,ab,kf. Or teen.ti,ab,kf. Or teens.ti,ab,kf. Or teenager*.ti,ab,kf. Or youth*.ti,ab,kf. Or paediatr*.ti,ab,kf. Or paeditr*.ti,ab,kf. Or puber*.ti,ab,kf.) not (Adult/ or adult*.ti,ab,kf. Or man.ti,ab,kf. Or men.ti,ab,kf. Or woman.ti,ab,kf. Or women.ti,ab,kf.))	285
11	9 and 10	296
10	((meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or review pr meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. Or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. Or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. Or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. Or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. Or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. Or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. Or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. Or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthe*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthe*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthe* or meta-synthe*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))) or exp Guideline/ or guideline*.ti,ab,kf. or 'clinical pathway*'.ti,ab,kf. Or protocol*.ti,ab,kf.	1240246
9	7 and 8	1708
8	(instrumentation or methods).fs. or Validation Study/ or Comparative Study/ or Psychometrics/ or psychometr*.ti,ab,kf. Or clinimetr*.mp. or clinometr*.mp. or Outcome Assessment, Health Care/ or outcome assessment.ti,ab,kf. Or outcome measure*.mp. or Observer Variation/ or observer variation.ti,ab,kf. Or Health Status Indicators/ or "reproducibility of results"/ or reproducib*.ti,ab,kf. Or Discriminant Analysis/ or reliab*.ti,ab,kf. Or unreliab*.ti,ab,kf. Or valid*.ti,ab,kf. or "coefficient of variation".ti,ab,kf. Or coefficient.ti,ab,kf. Or homogeneity.ti,ab,kf. Or homogeneous.ti,ab,kf. Or internal consistency.ti,ab,kf. or (cronbach* and (alpha or alphas)).ti,ab,kf. Or (item and (correlation* or selection* or reduction*)).ti,ab,kf. Or agreement.mp. or precision.mp. or imprecision.mp. or precise values.mp. or test-retest.ti,ab,kf. Or (test and retest).ti,ab,kf. Or (reliab* and (test or retest)).ti,ab,kf. Or stability.ti,ab,kf. Or interrater.ti,ab,kf. Or inter-rater.ti,ab,kf. Or intrarater.ti,ab,kf. Or intra-rater.ti,ab,kf. Or intertester.ti,ab,kf. Or inter-tester.ti,ab,kf. Or intratester.ti,ab,kf. Or interobserver.ti,ab,kf. Or inter-observer.ti,ab,kf. Or intraobserver.ti,ab,kf. Or intra-observer.ti,ab,kf. Or intertechnician.ti,ab,kf. Or inter-technician.ti,ab,kf. Or intratechnician.ti,ab,kf. Or intra-technician.ti,ab,kf. Or interexaminer.ti,ab,kf. Or inter-	9478719

	examiner.ti,ab,kf. Or intraexaminer.ti,ab,kf. Or intra-examiner.ti,ab,kf. Or interassay.ti,ab,kf. Or inter-assay.ti,ab,kf. Or intraassay.ti,ab,kf. Or intra-assay.ti,ab,kf. Or interindividual.ti,ab,kf. Or inter-individual.ti,ab,kf. Or intraindividual.ti,ab,kf. Or intra-individual.ti,ab,kf. Or interparticipant.ti,ab,kf. Or inter-participant.ti,ab,kf. Or intraparticipant.ti,ab,kf. Or intra-participant.ti,ab,kf. Or kappa.ti,ab,kf. Or kappa's.ti,ab,kf. Or kappas.ti,ab,kf. Or repeatab*.mp. or ((replicab* or repeated) and (measure or measures or findings or result or results or test or tests)).mp. or generaliza*.ti,ab,kf. Or generalisa*.ti,ab,kf. Or concordance.ti,ab,kf. Or (intraclass and correlation*).ti,ab,kf. Or discriminative.ti,ab,kf. Or known group.ti,ab,kf. Or factor analysis.ti,ab,kf. Or factor analyses.ti,ab,kf. Or factor structure.ti,ab,kf. Or factor structures.ti,ab,kf. Or dimension*.ti,ab,kf. Or subscale*.ti,ab,kf. Or (multitrait and scaling and (analysis or analyses)).ti,ab,kf. Or item discriminant.ti,ab,kf. Or interscale correlation*.ti,ab,kf. Or error.ti,ab,kf. Or errors.ti,ab,kf. Or individual variability.ti,ab,kf. Or interval variability.ti,ab,kf. Or rate variability.ti,ab,kf. Or (variability and (analysis or values)).ti,ab,kf. Or (uncertainty and (measurement or measuring)).ti,ab,kf. Or standard error of measurement.ti,ab,kf. or sensitiv*.ti,ab,kf. Or responsive*.ti,ab,kf. Or (limit and detection).ti,ab,kf. Or minimal detectable concentration.ti,ab,kf. Or interpretab*.ti,ab,kf. Or ((minimal or minimally or clinical or clinically) and (important or significant or detectable) and (change or difference)).ti,ab,kf. Or (small* and (real or detectable) and (change or difference)).ti,ab,kf. Or meaningful change.ti,ab,kf. Or ceiling effect.ti,ab,kf. Or floor effect.ti,ab,kf. Or item response model.ti,ab,kf. Or irt.ti,ab,kf. Or rasch.ti,ab,kf. Or differential item functioning.ti,ab,kf. Or dif.ti,ab,kf. Or computer adaptive testing.ti,ab,kf. Or item bank.ti,ab,kf. Or cross-cultural equivalence.ti,ab,kf.	
7	5 and 6	5341
6	exp Follow-up Studies/ or follow up.ti,ab,kf. Or followup.ti,ab,kf. Or ((late or longterm or long term) adj2 (effect or effects or convalescence or complication* or impact or complaint* or consequence* or outcome* or morbidit* or disabilit* or problem*).ti,ab,kf. Or ((after or post) adj3 (discharge or hospitali?ation)).ti,ab,kf. Or exp Rehabilitation/ or rehabilitation.ti,ab,kf. Or aftercare.ti,ab,kf. Or late recover*.ti,ab,kf. Or ((exp Survival/ or surviv*.ti,ab. Or physical*.ti,ab. Or social*.ti,ab. Or exp Mental Processes/ or emotional*.ti,ab. Or cogniti*.ti,ab. Or exp Psychology/ or psycholog*.ti,ab.) and (exp Convalescence/ or convalescen*.ti,ab. Or complaint*.ti,ab. Or complicati*.ti,ab. Or consequence*.ti,ab. Or exp Treatment Outcome/ or outcome*.ti,ab. Or exp Morbidity/ or morbidit*.ti,ab. or disabilit*.ti,ab. Or impact.ti,ab. Or problem*.ti,ab.))	2956251
5	1 and 4	19288
4	2 or 3	4696226
3	exp Anxiety/ or exp Anxiety Disorders/ or Depressive Disorder/ or exp Fatigue/ or exp Dyspnea/ or exp Malnutrition/ or Cognitive Dysfunction/ or exp Cognition Disorders/ or exp Mobility Limitation/ or walking difficult*.ti,ab,kf. Or exp Orthopedic Equipment/ or exp Social Participation/ or exp "Return to Work"/ or Employment/ or employment.ti,ab,kf. Or return to work.ti,ab,kf. Or aging in place.ti,ab,kf. Or walking aid.ti,ab,kf. Or walking device.ti,ab,kf. Or wheel chair*.ti,ab,kf. Or wheelchair*.ti,ab,kf. Or orthos*.ab,ti,kf. Or orthot*.ti,ab,kf. Or brace.ti,ab,kf. Or braces.ti,ab,kf. Or cane.ti,ab,kf. Or canes.ti,ab,kf. Or crutch*.ti,ab,kf. Or walker.ti,ab,kf. Or walkers.ti,ab,kf. Or ((ambulat* or walking or mobility) adj2 (difficult* or disabilit* or limitation*)).ti,ab,kf. Or (cogniti* adj2 (disorder* or defect* or deficit* or disabilit* or dysfunction or impairment)).ti,ab,kf. Or deficient nutrition.ti,ab,kf. Or malnourishment.ti,ab,kf. Or malnutrition.ti,ab,kf. Or underfeeding.ti,ab,kf. Or undernourishment.ti,ab,kf. Or undernutrition.ti,ab,kf. Or breathlessness.ti,ab,kf. Or shortness of breath.ti,ab,kf. Or ((difficult* or lab*red) adj2 (respiration or breathing)).ti,ab,kf. Or dyspn*.ti,ab,kf. Or fatigue.ti,ab,kf. Or tired*.ti,ab,kf. Or symptom burden.ti,ab,kf. Or activities of daily living.ti,ab,kf. Or daily life activity.ti,ab,kf. Or daily living activity.ti,ab,kf. Or adl.ti,ab,kf. Or anxiety.ti,ab,kf. Or fear.ti,ab,kf. Or depress*.ti,ab,kf. Or participation.ti,ab,kf. Or concentration.ti,ab,kf. Or independent living.ti,ab,kf. Or ptss.ti,ab,kf. Or ptsd.ti,ab,kf.	2797290
2	exp "Quality of Life"/ or fatigue severity scale*.ti,ab,kf. Or functional assessment inventor*.ti,ab,kf. Or exp Health Status/ or health assessment.ti,ab,kf. Or exp Karnofsky Performance Status/ or sheehan disability scale.ti,ab,kf. Or short form 36.ti,ab,kf. Or somatosensory amplification scale.ti,ab,kf. Or exp Symptom Assessment/ or exp Visual Analog	2266027

	Scale/ or exp Exercise/ or physical acitivit*.ti,ab,kf. Or physical capacit*.ti,ab,kf. Or exp Physical Fitness/ or exp Sedentary Behavior/ or physical inactivit*.ti,ab,kf. Or exp Physical Functional Performance/ or exp Geriatric Assessment/ or exp Health Impact Assessment/ or exp "Activities of Daily Living"/ or functional status assessment.ti,ab,kf. Or quality of life.ti,ab,kf. or "Global Burden of Disease"/ or Sickness Impact Profile/ or social support assessment.ti,ab,kf. Or exp Health Surveys/ or exp Patient Reported Outcome Measures/ or mental functioning assessment.ti,ab,kf. Or exp Treatment Outcome/ or core outcome.ti,ab,kf.	
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. Or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. Or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. Or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid19' or "covid 19" or "sars cov 2" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	126287

Module 11 MRI-hersenen

Achtergrond

Een deel van de patiënten met een doorgemaakte COVID-19 heeft langdurige klachten en/of een incompleet herstel (zie module Natuurlijk beloop). Deze patiënten beschrijven vaak ook neurologische klachten. Dit betreft meestal cognitieve klachten zoals concentratiestoornissen en overprikkeling, maar zij beschrijven ook hoofdpijn en slaapstoornissen (The Lancet Neurology, 2021). In de analyse van neurologische klachten na doorgemaakte COVID-19 is het de vraag of aanvullend onderzoek bijdraagt aan het stellen van de diagnose postinfectieuze neurologische klachten na COVID-19 en voor patiënttevredenheid zorgt. Het is onduidelijk of beeldvorming middels MRI in het kader van deze klachten een bijdrage kan leveren aan revalidatie, behandelconsequenties heeft en of het uitvoeren van MRI-hersenen geïndiceerd is.

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van MRI-hersenen in de nazorg voor patiënten met aanhoudende neurologische klachten na COVID-19?

Clinical question

What is the value of MRI of the brain in post-acute care for patients with persisting neurological complaints after COVID-19?

Search and select

Table 1: PICOs

PICO 1

Patients	Patients who have experienced COVID-19 (≥ 4 weeks from onset of acute COVID-19)
Intervention	Rehabilitation by the use of MRI of the brain
Comparison	Rehabilitation without the use of MRI of the brain
Outcome measures	Patient satisfaction, quality of life, findings on MRI that have treatment consequences (medication, number of interventions)
Other selection criteria	Study design: SR, RCT Follow-up: at least 4 weeks after COVID-19 onset Study population: at least 10 patients per study arm

PICO 2

Patients	Patients in the subacute/late phase after COVID-19 infection (≥ 4 weeks)
Intervention	MRI of the brain
Comparison	-
Outcome measures	Structural brain damage for which treatment/follow-up is indicated (microbleeds, infarctions)
Other selection criteria	Study design: SR, observational studies Follow-up: at least 4 weeks after COVID-19 onset Study population: at least 20

The working group considered it probable that intervention studies as indicated by PICO 1 have not yet been published. In case no studies were found in line with PICO 1, the systematically searched literature would be used to describe findings by brain MRI, as indicated by PICO 2. This evidence cannot be graded.

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2019 up to and including June 17, 2021. The search was updated on September 7, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). No studies were found to support PICO 1. Therefore, studies were selected based on the criteria described in PICO 2. Studies published between May 4 and September 9, 2021 were included only if (1) the results were divergent from the prior conclusions; (2) the results provided new insights; or (3) the study population was very large (>1000 patients). The appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowcharts of the first search and the update, showing the number of hits, and the reasons for exclusion.

Relevant outcome measures

The working group defined the outcome measures as follows:

Structural COVID19 related brain damage for which specific treatment could be initiated, such as microbleeds or infarctions, and the influence of these findings on the rehabilitation

Results

No studies were included in the analysis of the literature. No studies were found to support PICO 1. Regarding PICO 2, the first search resulted two observational studies published before June 16, 2021. A descriptive summary of brain MRI findings (PICO 2) is presented in table 2. The updated search did not result in additional studies. Due to the explorative nature of the data, the evidence could not be graded.

Conclusions

It is unclear whether the use of brain MRI affects patient satisfaction, quality of life or treatment consequences after COVID-19.

Table 2: Study design and results

Reference	Study design	Population	Cerebral MRI	Timing of imaging	Study outcomes	Results
Hosp, 2021	Prospective study	N=29 Age 62.2 ± 14.4 62% male	13 patients with signs of a possible COVID-19-related encephalopathy (defined by two or more new neurological symptoms) underwent cerebral MRI. On a 3 T scanner (Magnetom Prisma, Siemens Medical Solutions) with a 64-channel head coil including the following sequences: sagittal 3D T1-weighted magnetization prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) before and after contrast agent administration, sagittal 3D FLAIR SPACE (sampling perfection with application-optimized contrasts using different flip angle evolutions), axial susceptibility-weighted imaging (SWI), axial proton density + T2 double echo, dynamic susceptibility contrast (DSC) perfusion imaging and diffusion mesoscopic imaging with 61 diffusion-encoding directions and b-factors of 1000 and 2000 s/mm ² , evaluated by a board-certified neuroradiologist (H.U.). (15 patients underwent FDG PET. All PET scans were acquired on a fully digital Vereos PET/CT scanner (Philips Healthcare). PET emission data were acquired 50 min after the injection of 215 (13) MBq 18FDG for 10 min.)	30.5 ± 13.4 days after symptom onset.	Olfaction and gustation. Cognitive functions.	Critical outcomes: In four patients (30%), microembolic subacute infarcts were observed (n = 1 bilateral cerebellar; in n = 1 each, pinhead-sized lesions were located in the right corona radiata, the left superior cerebellar peduncle and the right frontal cortex). Other outcomes: No other structural changes, and in particular no sign of atrophy, acute encephalitis or leptomeningeal enhancement, were found.
Marcic, 2021	Cross-sectional observational study	N= 55 Age 37.9 (35 to 40) 60% male	Brain MRI scans of the included patients with persistent neurological symptoms was performed at 3 Tesla Skyra MRI scanner (Siemens Healthcare). We did all standard and additional sequences: T1-weighted	40 to 60 days after recovery from SARS-CoV-2 infection.	Ultrasound examination of the blood vessels of the neck (ACI, ACE, VA) on the same day of the brain MRI. VAS scale to assess the strength of the headache.	Critical outcomes: The DWI sequence showed no signs of infarction in any of the patients. Other outcomes:

			imaging (axial, sagittal), fluid-attenuated inversion recovery—FLAIR (axial), T2-weighted imaging (axial, coronal), T2* susceptibility-weighted imaging (or T2*-weighted gradient-recalled echo if susceptibility-weighted imaging is not available), diffusion-weighted imaging with both a trace image and an apparent diffusion coefficient map (axial), CISS and with T1-weighted imaging enhancement. All included patients receiving paramagnetic contrast agent intravenously (gadoterate meglumine, dose 0.2 mL/kg). The T1 sequence was made from the postcontrast sequences. The diffusion-weighted trace image and apparent diffusion coefficient map are important for excluding recent infarcts. Sequence parameters should be consistent with recommendations for neuroimaging from the American College of Radiologists. Additionally, we did MR angiography. All brain MRI findings were interpreted by two board-certified independent neuroradiologists.		Patients with moderate SARS-CoV-2 infection had a statistically significantly higher number of brain lesions ($z = 5.3$; $p < 0.001$). The median number of lesions by 12.5 (95% CI: 9.7–15.3) is higher in the moderate form of the disease. Coefficient rho = 0.469 ($p = 0.003$). The number of brain lesions significantly correlated with BMI, platelet count, the VAS degree of headache. No association between the number of lesions and damage of smell, taste and vertigo were proved. There was a higher number of lesions in the moderate form of the disease.
--	--	--	--	--	---

Values are shown as mean \pm SD unless indicated otherwise.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Het uitvoeren van MRI-hersenen bij patiënten met aanhoudende neurologische klachten na doorgemaakte COVID-19 wordt op dit moment niet standaard gedaan. Een mogelijk voordeel is dat de MRI-hersenen een relevante afwijking toont, waardoor het behandelplan verandert. MRI-hersenen bij patiënten met aanhoudende neurologische klachten na doorgemaakte COVID-19 laat echter zelden relevante afwijkingen zien. Er is geen prospectief vergelijkend onderzoek gedaan tussen patiënten met en zonder neurologische klachten na doorgemaakte COVID-19 en de afwijkingen op MRI-hersenen hierbij. Er is ook geen relatie aangetoond tussen de afwijkingen op MRI-hersenen en neurologische klachten.

De literatuurzoekactie leverde 2 relevante studies op. Hosp (2021) beschreef een prospectief onderzoek waarbij 13 patiënten gemiddeld 30,5 dagen na presentatie met COVID-19 een MRI-hersenen ondergingen vanwege het ontstaan van minimaal 2 nieuwe neurologische klachten, gedefinieerd als veranderde reuk, veranderde smaak, cognitieve stoornissen of uitvalsverschijnselen bij neurologisch onderzoek, waarbij er op dat moment geen sprake meer was van SARS-COV-2-infectie. Bij 4 patiënten waren er micro-embolische subacute infarcten zichtbaar; bij 1 van deze patiënten waren er ook klinische tekenen van cerebrale ischemie. De cognitieve klachten bij deze patiënten konden niet middels de afwijkingen op MRI-hersenen worden verklaard. Er werden geen andere structurele afwijkingen gezien.

Marcic (2021) beschreef een observationele studie waarin bij 39 patiënten met COVID-19 (en 16 voor leeftijd gematchte gezonde controlegroepen) een MRI-hersenen werd verricht 40-60 dagen na herstel van de SARS-COV-2-infectie, vanwege non-specifieke neurologische symptomen, zoals veranderde reuk en/of smaak, hoofdpijn, duizeligheid en vermoeidheid. Bij alle patiënten werden op MRI-hersenen meerdere puntvormige witte stofafwijkingen gezien, die zich met name bilateraal periventriculair, frontaal subcorticaal of frontoparietaal juxtacorticaal bevonden, zonder aanwijzingen voor vasculitis of recente ischemie, geduid als microvasculaire schade bij COVID-19. Bij de controlegroep van 16 gezonde patiënten zonder doorgemaakte COVID-19 werden deze afwijkingen niet gevonden. Er was geen relatie tussen het aantal afwijkingen en de mate van smaak- en reukverlies of duizeligheid.

Beide onderzoeken hebben methodologische tekortkomingen en daardoor een hoog risico op bias. Bij het eerste onderzoek is er geen nadere uitleg gegeven over welke neurologische klachten er op dat moment bestonden en of de MRI-hersenen per klacht nog specifieke afwijkingen oplevert. Bij het tweede onderzoek is er niet gekeken naar cognitieve klachten die het grootste aandeel vormen van de klachten waarvoor patiënten na doorgemaakte COVID-19 bij de neurologie terecht komen. Bij beide onderzoeken is er geen follow-up gedaan, waarbij onzeker is of deze afwijkingen en klachten in de loop der tijd nog zouden kunnen verbeteren of herstellen.

Een ander onderzoek waarbij de MRI-hersenen bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 vergeleken werd met patiënten zonder doorgemaakte COVID-19 toonde geen significant verschil in het voorkomen van microvasculaire schade tussen beide patiëntengroepen (Lu, 2020). In de patiëntengroep met doorgemaakte COVID-19 was er bij 55% sprake van aanhoudende neurologische klachten zoals hoofdpijn, wisselende stemming, geheugenklachten en reuk- en smaakverlies op het

moment dat de MRI-hersenken verricht werd; dit was 3 maanden na de start van de klachten, zonder dat er verschil was in de MRI-hersenken tussen de patiëntengroepen met en zonder neurologische klachten na COVID-19-infectie. Wel werd bij de patiënten met doorgemaakte COVID-19, onafhankelijk van het bestaan van neurologische klachten, een significant groter grijzestofvolume van de hippocampus en olfactoïre cortex gezien, wat mogelijk kan duiden op neurogenese. In een biobankonderzoek uit 2021 werd echter gezien dat de MRI-hersenken van patiënten na doorgemaakte COVID-19 vergeleken met de MRI-hersenken voor SARS-COV-2-infectie afname van grijze stof liet zien in de parahippocampale gyrus en de orbitofrontale cortex (preprint Douaud, 2021). Beide bevindingen hebben geen klinische consequenties.

Er is geen wetenschappelijk bewijs voor de meerwaarde van een MRI-hersenken bij aanhoudende klachten na COVID-19. De beschreven onderzoeken tonen namelijk aan dat er weliswaar afwijkingen gezien kunnen worden, maar dat deze geen behandelconsequenties hebben. Het is bovendien onzeker of er een relatie is met de kliniek. Bij patiënten waar een andere diagnose in de differentiaaldiagnose staat, kan beeldvorming uiteraard wel geïndiceerd zijn. Met name als er objectieveerbare afwijkingen bij het neurologisch of neuropsychologisch onderzoek gevonden worden, kan er een goede reden zijn om wel beeldvorming te verrichten.

Kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek gedaan naar de waarde van het inzetten van MRI-hersenken bij aanhoudende neurologische klachten na doorgemaakte COVID-19. Er zijn geen onderzoeken gevonden die dit hebben beschreven. Ook is er geen vergelijkend onderzoek gevonden tussen patiënten met en zonder neurologische klachten na COVID-19 en de bevindingen op MRI-hersenken. Daarom wordt de tot op heden gepubliceerde literatuur over bevindingen op MRI-hersenken bij patiënten met neurologische klachten na doorgemaakte COVID-19 exploratief beschreven. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag. In de besluitvorming gaan we daarom uit van de aanvullende argumenten, waaronder expert opinie van de werkgroepleden, waar mogelijk aangevuld met (indirect) bewijs.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Aanhoudende neurologische klachten na doorgemaakte COVID-19 komen regelmatig voor en leiden tot een verminderde kwaliteit van leven (Graham, 2021). Patiënten met deze klachten worden hierdoor regelmatig verwezen naar de neurologie om deze klachten te analyseren en te behandelen, waarbij er ook behoefte kan zijn aan aanvullend onderzoek om de klachten te objectiveren. Bij gebrek aan bewijs voor zinvolheid is er geen indicatie om standaard een MRI-hersenken te verrichten. Verder is er een grote kans op toevalsbevindingen, wat juist kan leiden tot een toename van onrust en niet-zinvolle aanvullende diagnostiek in het kader van de klachten (O'Sullivan, 2018). Ook is bekend dat het geruststellingseffect na MRI-hersenken slechts gedurende 1 jaar aanhoudt (Howard, 2005).

Kosten

De kosten van een MRI-hersenken zijn gemiddeld € 190. Er kunnen aanvullende kosten ontstaan als er toevalsbevindingen worden gevonden, waarna verder aanvullend onderzoek nodig is, zoals aanvullende opnames of herhaling van de MRI-hersenken na een bepaalde periode. Op basis van

literatuuronderzoek en de conclusie van de werkgroep wordt de huidige praktijk niet veranderd en zijn er geen verschillen in kosten.

Aanvaardbaarheid

Op basis van literatuuronderzoek en de conclusie van de werkgroep wordt de huidige praktijk niet veranderd en zijn er geen verwachte problemen met de aanvaardbaarheid.

Haalbaarheid

Op basis van literatuuronderzoek en de conclusie van de werkgroep wordt de huidige praktijk niet veranderd en zijn er geen verwachte problemen met de haalbaarheid en implementatie.

Waarom deze aanbeveling?

MRI-hersenen bij patiënten met aanhoudende neurologische klachten na doorgemaakte COVID-19 laat zelden relevante afwijkingen zien. Er is geen goed vergelijkend onderzoek bekend tussen patiënten met en zonder neurologische klachten na doorgemaakte COVID-19 en de afwijkingen op MRI-hersen en hierbij, maar het beschikbare bewijs toont geen relevante verschillen met klinische consequenties. De wetenschappelijke literatuur biedt onvoldoende houvast over de relatie tussen de afwijkingen en neurologische klachten. Bij patiënten met aanhoudende neurologische uitval na COVID-19 kan er sprake zijn van een andere diagnose die de klachten verklaart, maar dit werd in het literatuuronderzoek niet onderzocht en hier is dan ook geen verdere uitspraak over te doen. Bij patiënten bij wie een andere diagnose in de differentiaaldiagnose staat, kan beeldvorming uiteraard wel geïndiceerd zijn. Met name als er objectieve afwijkingen bij het neurologisch of neuropsychologisch onderzoek gevonden worden, kan er een goede reden zijn om wel beeldvorming te verrichten.

Aanbeveling

Verricht geen MRI-hersenen bij COVID-19-patiënten met aanhoudende neurologische klachten, tenzij er een andere neurologische ziekte in de differentiaaldiagnose staat waarvoor dit geïndiceerd is.

Referenties

- Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, Lange F, et al. Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank. *MedRxiv [Preprint]* 2021;2021.06.11.21258690. DOI: 10.1101/2021.06.11.21258690. PMID: 34189535. PMCID: PMC8240690.
- Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 'long haulers'. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:1073-85. DOI: 10.1002/acn3.51350. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33755344. PMCID: PMC8108421.
- Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain* 2021;144:1263-76. DOI: 10.1093/brain/awab009. PMID: 33822001. PMCID: PMC8083602.
- Howard L, Wessely S, Leese M, Page L, McCrone P, Husain K, et al. Are investigations anxiolytic or anxiogenic? A randomised controlled trial of neuroimaging to provide reassurance in chronic daily headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1558-64. Doi: 10.1136/jnnp.2004.057851. PMID: 16227551. PMCID: PMC1739391.

- Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - an MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine* 2020;25:100484. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100484. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32838240. PMCID: PMC7396952.
- Marcic L, Marcic M, Kojundzic SL, Marcic B, Capkun V, Vukojevic K. Personalized approach to patient with MRI brain changes after SARS-CoV-2 infection. *J Pers Med* 2021;11:442. DOI: 10.3390/jpm11060442. PMID: 34063824. PMCID: PMC8224015'
- O'Sullivan JW, Muntinga T, Grigg S, Ioannidis JPA. Prevalence and outcomes of incidental imaging findings: umbrella review. *BMJ* 2018;361:k2387. DOI: 10.1136/bmj.k2387. PMID: 29914908. PMCID: PMC6283350.
- The Lancet Neurology. Long COVID: understanding the neurological effects. *Lancet Neurol* 2021 ;20:247. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00059-4. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33743226. PMCID: PMC7969137.

Bijlagen bij module 11

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Verricht geen MRI-hersenen bij COVID-19-patiënten met aanhoudende neurologische klachten, tenzij er een andere neurologische ziekte in de differentiaaldiagnose staat waarvoor dit geïndiceerd is.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Wetenschappelijke verenigingen	

PRISMA flowchart

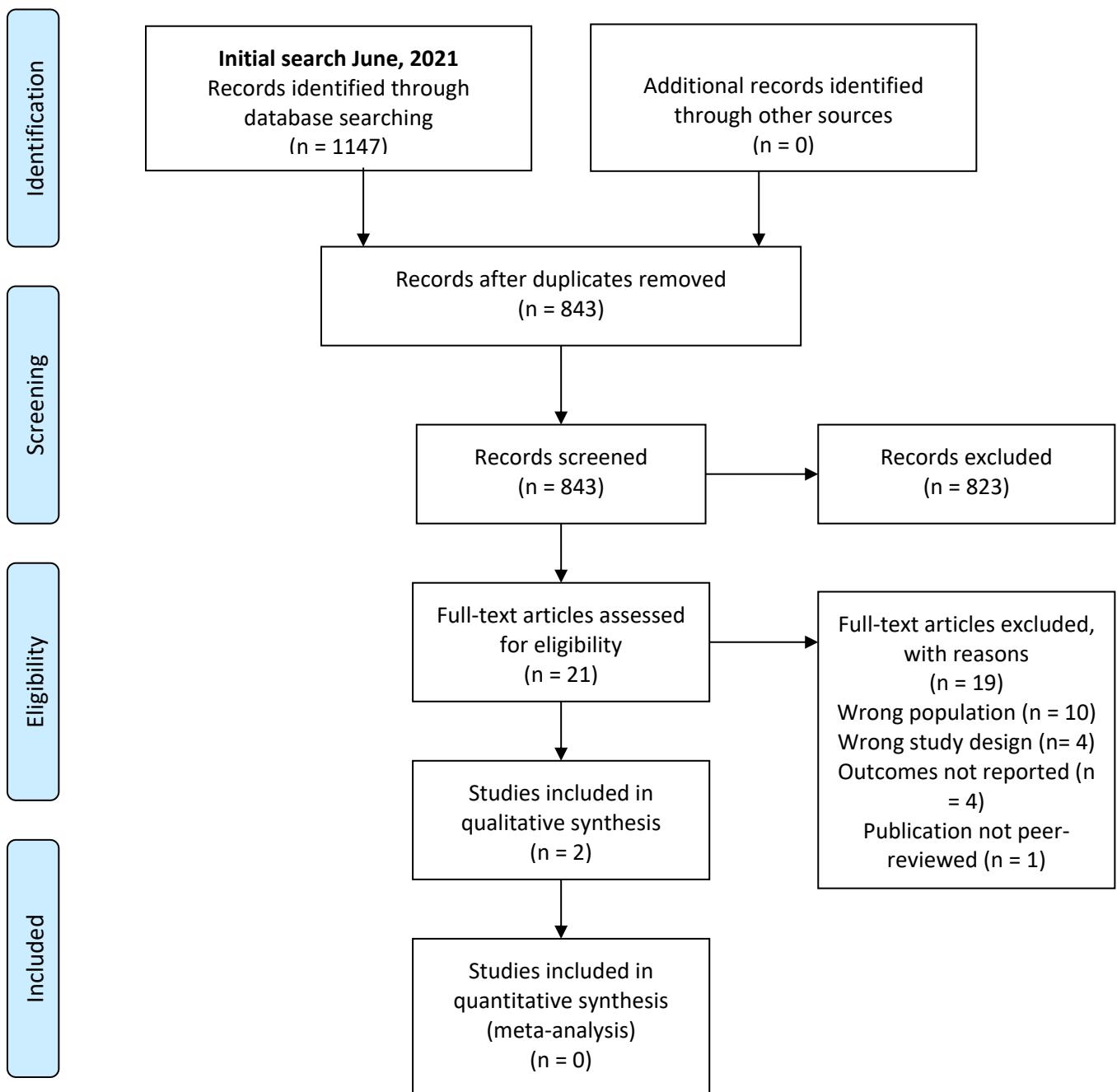


Table of excluded studies initial search June, 2021

Author and year	Reason for exclusion
Benson, 2021	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)
Chen, 2020	Wrong population (< 20 patients)
Choi, 2020	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)
Chowdhary, 2020	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)
Douaud, 2021	Publication not peer-reviewed
Edison, 2021	Wrong study design (editorial)
Egbert, 2020	Wrong study design (only small case reports included, or studies with active SARS-COV-2 patients)
Ghannam, 2020	Wrong study design (only small case reports included, or studies without MRI)
Hickmott, 2021	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)
Katal, 2021	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)
Kremer, 2020	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)
Meo, 2021	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)
Munhoz, 2020	Wrong study design (no description of included studies)
Ladopoulos, 2021	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)
Liotta, 2020	Wrong population (active SARS-CoV-2 infection)
Lu, 2020	Did not report outcome measures as described in the PICO
Parsons, 2021	Did not report outcome measures as described in the PICO
Qin, 2021	Did not report outcome measures as described in the PICO
Raman, 2021	Did not report outcome measures as described in the PICO

PRISMA flowchart 2

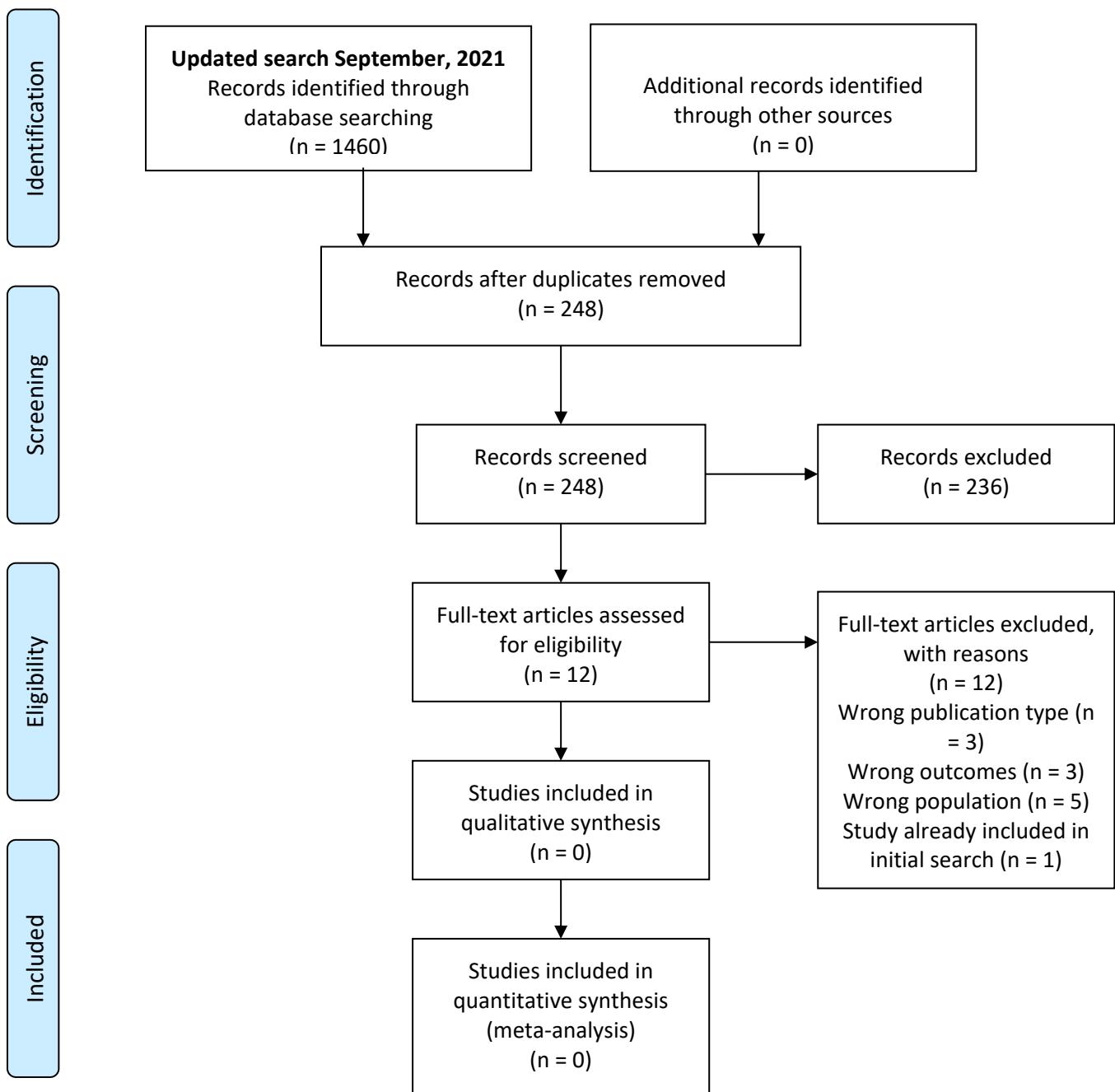


Table of excluded studies updated search September, 2021

Author and year	Reason for exclusion
Abbas, 2021	Wrong publication type (poster abstract)
Agosta, 2021	Wrong publication type (abstract meeting)
Delorme, 2021	Wrong population (timing of inclusion < 4 weeks after infection)
Güney, 2021	Wrong outcome measures
Greenway, 2021	Wrong population (timing of inclusion < 4 weeks after infection)
Hameed, 2021	Wrong population (timing of inclusion < 4 weeks after infection)
Hosp, 2021	Study already included in initial search
Kim, 2021	Wrong population (timing of inclusion < 4 weeks after infection)
Lu, 2021	Wrong outcome measures
Najt, 2021	Wrong outcome measures
Shaikh, 2021	Wrong publication type (abstract meeting)
Zeleda-Ríos, 2021	Wrong population (timing of inclusion < 4 weeks after infection)

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Wat is de waarde van MRI-hersenen in de nazorg voor patiënten met aanhoudende neurologische klachten na COVID-19?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 17-6-2021, 6-9-2021
Periode: 2019-zie toelichting	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorf (Kennisinstituut)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok wordt naar de betreffende link op de website verwezen.	
Toelichting: 6-9-2021 Update	
17-6-2021 Voor deze vraag is gezocht met de volgende elementen: COVID-19 en MRI hersenen Voor MRI is gebruik gemaakt van het zoekblok van BMI-online: https://blocks.bmi-online.nl/catalog/192 Alle sleutelartikelen worden gevonden	

Zoekopbrengst

6-9-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld tot Rayyan 17-6-2021
SRs	58	31	19
RCTs	66	17	12
Observationele studies	138	85	24
Diagnostisch	661	250	168
Overig	60	94	25
Totaal			248
17-6-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	41	15	50
RCTs	57	12	63
Observationele studies	120	71	134
Diagnostisch	500	208	538

Overig	52	71	58
Totaal			843

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#22	#3 NOT #20 NOT #15 NOT #14 NOT #13 Overige	52
#21	#20 NOT #15 NOT #14 NOT #13 Diagnostisch	500
#20	#9 AND #19	717
#19	'diagnostic procedure'/exp OR 'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/ exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw OR diagnos*:ti,ab	22895827
#18	#15 NOT #14 NOT #13 OBS	120
#17	#14 NOT #13 RCT	57
#16	#13 OR #14 OR #15	218
#15	#9 AND #12	179
#14	#9 AND #11	60
#13	#9 AND #10 SR	41
#12	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6550081
#11	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/ exp OR placebo*:ab,ti	3302394
#10	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews':jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR	733409

No.	Query	Results
	((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	
#9	#3 NOT ('editorial'/it OR 'note'/it) NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	725
#8	#3 AND #7	2
#7	#4 OR #5 OR #6	2
#6	'medium term' AND effects AND of AND 'sars 2' AND infection AND on AND multiple AND vital AND organs	cov 1
#5	frequent AND neurocognitive AND deficits AND after AND recovery AND from AND mild AND covid AND 19	0
#4	cerebral AND 'micro structural' AND changes AND in AND 'covid 19' AND patients	1
#3	#1 AND #2	770
#2	('brain'/exp OR 'brain':ti,ab,kw OR 'cerebr*':ti,ab,kw OR 'encephal*':ti,ab,kw OR cranial:ti,ab,kw) AND ('nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR ('magnetic resonance':ab,ti AND (image:ab,ti OR images:ab,ti OR imaging:ab,ti)) OR mri:ab,ti OR mrvis:ab,ti OR nmr:ab,ti OR mra:ab,ti OR mras:ab,ti OR zeugmatograph*:ab,ti OR 'mr tomography':ab,ti OR 'mr tomographies':ab,ti OR 'mr tomographic':ab,ti OR 'proton spin':ab,ti OR ((magneti*:ab,ti OR 'chemical shift':ab,ti) AND imaging:ab,ti) OR fmri:ab,ti OR fmrvis:ab,ti)	433613
#1	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	155776

Ovid/Medline

Search Strategy:

#	Searches	Results
19	5 not 17 not 13 not 12 not 11 Overig	71
18	17 not 13 not 12 not 11 Diagnostisch	208
17	5 and 16	296
16	exp Diagnosis/ or (exp Sensitivity/ and Specificity/) or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. Or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. Or (likelihood or LR*).ti,ab. Or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. Or reproducibility.ti,ab. Or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. Or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt. or diagnos*.ti,ab,kf.	14107499
15	13 not 12 not 11 OBS	71
14	12 not 11 RCT	12
13	5 and 10	84
12	5 and 9 SR	15
11	5 and 8	26

10	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3860108
9	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. Or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2130083
8	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. Or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. Or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. Or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. Or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. Or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. Or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. Or ((data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. Or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthe*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthe*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	501979
7	4 and 6	1
6	Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19.mp.	1
5	4 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (comment/ or editorial/)	388
4	2 and 3	402
3	(exp Brain/ or brain.ti,ab,kf. Or cerebr*.ti,ab,kf. or encephal*.ti,ab,kf. Or cranial.ti,ab,kf.) and (exp magnetic resonance imaging/ or ("magnetic resonance" and (image or images or imaging)).ti,ab,kf. Or mri.ti,ab,kf. Or mris.ti,ab,kf. Or nmr.ti,ab,kf. Or mra.ti,ab,kf. Or mras.ti,ab,kf. or zeugmatograph*.ti,ab,kf. or "mr tomography".ti,ab,kf. or "mr tomographies".ti,ab,kf. or "mr tomographic".ti,ab,kf. or "proton spin".ti,ab,kf. Or ((magneti* or "chemical shift") and imaging).ti,ab,kf. Or fmri.ti,ab,kf. Or fmrts.ti,ab,kf.)	280872
2	limit 1 to dt="20191201-20220101"	146260
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. Or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. Or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. Or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandemic*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or "2019ncov" or "covid" or "covid19" or "covid 19*" or "sarscov2**" or "sarscov-2**" or "sars cov 2*" or "sars cov2**" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2*" or "sars corona virus 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov2**" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	158887

Module 12 Multidisciplinair overleg

Achtergrond

Een deel van de patiënten met doorgemaakte COVID-19 blijft klachten houden, ondanks begeleiding in de eerste lijn (zie module Natuurlijk beloop). Voor deze patiënten, met een heterogeen initieel beloop van de infectie, komt mogelijk doorverwijzing naar de tweede lijn aan de orde (zie module Multidisciplinaire zorg). Het is onduidelijk hoe de zorg voor deze patiënten in de tweede lijn optimaal en uniform georganiseerd dient te worden. We willen voorkomen dat we pathologie missen bij een nieuwe ziekte en hiermee minder optimale zorg leveren. Ook willen we voorkomen dat patiënten onnodig verschillende specialisten bezoeken en dat regie ontbreekt. Symptomen zijn veelal aspecifiek en kunnen ook passen binnen aanwezige comorbiditeit of de differentiaaldiagnoses. Dit maakt dat de diagnostiek in de tweede lijn voor deze categorie patiënten multidisciplinair, in samenwerking met de huisartsen, aangepakt dient te worden.

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van het multidisciplinair overleg? Wie zouden hier bij voorkeur bij aanwezig moeten zijn?

Samenvatting literatuur

Er is voor deze vraag geen literatuuronderzoek uitgevoerd. Door de aard van de vraag is een systematische literatuuranalyse niet zinvol. De aanbevelingen zijn gebaseerd op argumenten waaronder expert opinie van de werkgroep, waar mogelijk aangevuld met niet-systematisch gezocht literatuur.

Overwegingen

De klachten zijn uniek noch specifiek voor COVID-19, en helaas is er geen objectieve biomarker om een diagnose te kunnen stellen en behandeling in te zetten. Dit maakt dat patiënten die behoefte hebben aan duiding van hun klachten zich niet gehoord en onderbehandeld kunnen voelen. De psychosociale context en impact op arbeidsparticipatie spelen hierbij eveneens een rol. Bij een deel van de patiënten vergroot dit het risico op shoppen (Burke 2019). Zowel in Engeland als in Amerika worden deze patiënten – eveneens gebaseerd op expert opinie in een multidisciplinaire opzet behandeld. In Engeland zijn hiervoor zelfs speciale klinieken opgezet.

Voor deze patiënten is een multidisciplinaire, integrale benadering essentieel, zodat patiënten in 1 keer uitgebreid en vanuit verschillende domeinen beoordeeld worden, waarna zo nodig vervolgbereid kan worden ingezet. Hiermee is de patiënt snel geholpen en voelt hij zich gehoord en gesteund. Bij aanhoudende, eenduidige klachten die niet verbeteren door interventies in de eerste lijn kan de huisarts, afhankelijk van de aard van de klachten, kiezen voor een overleg met een generieke specialist of orgaanspecialist.

Bij aanhoudende klachten spelen vaak meerdere aspecten een rol. Ook zorgt kwetsbaarheid (ouderen/multimorbiditeit) dikwijls voor complexiteit. Uitgebreide diagnostische screening van de patiënt op onder andere de domeinen somatisch, psychisch, functioneel en sociaal,

gevolgd door het bespreken van de resultaten in een multidisciplinaire setting, heeft dan de voorkeur. Reeds verricht aanvullend onderzoek, resultaten van eerdere leefstijl- en beweegadviezen en een set meetinstrumenten (zie module Meetinstrumenten) worden dan meegenomen in de uitgebreide tweedelijns (of 1,5-lijns) diagnostische assessment. Een multidisciplinaire groep bespreekt vervolgens de resultaten. Mogelijk is dit kosteneffectief, omdat bezoeken aan meerdere specialisten kunnen worden voorkomen. Deze groep kan bestaan uit een beschouwend specialist (geriater, internist, longarts), een psycholoog en een revalidatiearts/sportarts of specialist ouderengeneeskunde, alsmede ook de huisarts en eventuele (eerstelijns) paramedici, afhankelijk van regionale afspraken. Voor arbeidkundige aspecten en re-integratie in werk kunnen de bedrijfsarts of verzekeringsarts worden betrokken.

De werkgroep adviseert verder op basis van de patiëntspecifieke problematiek relevante andere specialisten te betrekken in het multidisciplinair overleg. Afhankelijk van de patiënt en lokale organisatie kan ook de verpleegkundige of verpleegkundig specialist een rol spelen. Er dient een vast aanspreekpunt te zijn voor de patiënt en de huisarts voor coördinatie en overleg.

Indien het behandeltraject vervolgens plaatsvindt in de eerste lijn, blijft de huisarts hoofdbehandelaar. Indien het verdere behandeltraject plaatsvindt in de tweede lijn, blijft de huisarts goed geïnformeerd. Zorg dat het voor de patiënt op ieder moment duidelijk is wie het aanspreekpunt is.

Rationale (waarom deze aanbeveling?)

Veel patiënten met doorgemaakte COVID-19 houden klachten. Het is vooralsnog onduidelijk hoelang men de klachten kan houden. Het enige wat we wel weten is dat een categorie patiënten lang klachten kan houden. Om passende zorg te organiseren, is het advies om indien mogelijk een multidisciplinaire bespreking op te zetten voor deze categorie patiënten, afhankelijk van regionale afspraken. Het doel is om zo snel mogelijk klachten te duiden en eventuele comorbiditeit te inventariseren. Vervolgens kan tot een behandelplan worden gekomen waarbij de psychosociale context en copingstrategie van de patiënt kan worden meegenomen en zo nodig bijgestuurd. Hiermee is de patiënt snel geholpen en voelt hij/zij zich gehoord en gesteund. Daarnaast is het mogelijk kosteneffectief, omdat bezoeken aan meerdere specialisten mogelijk worden voorkomen. Zie voor verwijscriteria uit de eerste lijn de module Multidisciplinaire zorg.

Aanbevelingen

Zorg voor 1 aanspreekpunt of verwisloket binnen het ziekenhuis waar de huisarts terecht kan voor verwijzing naar of vragen over het multidisciplinair overleg.

Bespreek doorverwezen patiënten na doorgemaakte COVID-19 (volgens de criteria in de module Multidisciplinaire zorg) indien mogelijk in een multidisciplinair overleg, waarin afhankelijk van de lokale afspraken bij voorkeur vertegenwoordigd zijn:

- een geriater, internist en/of longarts
- een psycholoog
- een revalidatiearts of specialist ouderengeneeskunde

- de huisarts

Overweeg op basis van de patiëntspecifieke problematiek een specifieke andere specialist, paramedicus, sportarts, bedrijfsarts en/of verzekeringsarts te betrekken.

Referenties

Burke MJ. "It's all in your head"- medicine's silent epidemic. JAMA Neurol 2019;76:1417-18.
DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.3043. PMID: 31524927.

Bijlage bij module 12

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Zorg voor 1 aanspreekpunt of verwisloket binnen het ziekenhuis waar de huisarts terecht kan voor verwijzing naar of vragen over het multidisciplinaire overleg.	< 1 jaar	Beperkte kosten			Verspreiden van de richtlijn Afspraken over aanspreekpunt.	Wetenschappelijke verenigingen Longartsen, internisten, geriaters en/of revalidatieartsen in onderling overleg	
Bespreek doorverwezen patiënten na doorgemaakte COVID-19 (volgens de criteria in de module Multidisciplinaire zorg) indien mogelijk in een multidisciplinair overleg, waarin afhankelijk van de lokale afspraken bij voorkeur vertegenwoordigd zijn: <ul style="list-style-type: none"> • een geriater, internist en/of longarts • een psycholoog 	1 tot 3 jaar	Vermindering kosten door doelmatige zorg	Adequate bekostiging, goede afspraken over onderlinge samenwerking/ taakverdeling/ verantwoordelijkheden	Verwijzing naar MDO vanuit huisarts niet mogelijk ICT/ Zorgdomein/beschikbaarheid zorgverlener	Verspreiden van de richtlijn Regionale afspraken voor organisatie van MDO Verwijzing naar MDO mogelijk maken Gesprek starten over bekostiging	Interprofessioneel leren, wetenschappelijke verenigingen	Evaluatie op landelijk niveau

<ul style="list-style-type: none">• een revalidatiearts of specialist ouderengeneeskunde• de huisarts <p>Overweeg op basis van de patiëntspecifieke problematiek een specifieke andere specialist, paramedicus, sportarts, bedrijfsarts en/of verzekeringsarts te betrekken.</p>					
---	--	--	--	--	--

Deel 3. Behandeling van langdurige klachten

Module 13 Arbeid

Achtergrond

Een deel van de patiënten met doorgemaakte COVID-19 houdt langdurig klachten. Veelvoorkomende klachten die ≥ 4 weken aanhouden, zijn vermoeidheid, spiermassaverlies/spierzwakte, dyspneu, cognitieve stoornissen en verlies van reuk en/of smaak. Patiënten met langdurige klachten na COVID-19 kunnen naast fysieke en mentale klachten ook negatieve psychosociale en sociaal-emotionele gevolgen ondervinden. Dit kan samen met de fysieke en mentale klachten leiden tot een langere verzuimduur en stagnerende re-integratie.

Uitgangsvragen

- Welke effecten hebben ≥ 4 weken aanhoudende klachten na COVID-19 op het functioneren op werk (en/of opleiding)?
- Wat zijn de bevorderende en belemmerende factoren voor werkhervervating?
- Welke adviezen zijn er voor zorgprofessionals om de terugkeer naar werk bij patiënten met ≥ 4 weken aanhoudende klachten na COVID-19 te bevorderen?

Clinical questions

- What are the effects of persistent symptoms beyond 4 weeks from the onset of COVID-19 on participation at work (and/or study)?
- Can we identify barriers and facilitators for return to work?
- Which actions are recommended to healthcare professionals to promote return to work in patients ≥ 4 weeks of persistent symptoms after COVID-19?

Search and select

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2020 until 17-5-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). Studies answering at least one of the clinical questions were selected. The Appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowchart showing the number of hits, and the reasons of exclusion. The search was updated on September 3rd 2021.

Relevant outcome measures

The working group defined the outcome measures as follows:

- Sick leave: as determined as paid time off of work due to illness.
- Work productivity: as measured with the Work productivity and impairment questionnaire (WPAI), the Work Ability Index (WAI), or the Treatment Inventory of Costs in Patients with psychiatric disorders (TIC-P, part II: questions about work).
- Barriers and facilitators for return to work

The working group did not predefine the outcome measure return to work, but used the definitions used in the included studies.

Results

One study was found and included in this summary of literature [Jacobson 2021]. The search update yielded a systematic review about the long-term impact of COVID-19 on patients ability to return to work, in which three additional studies were included [Sanchez 2021]. The search update yielded also one additional cohort study [Huang 2021].

Description of the study

Garrigues (2020) assessed the prevalence of persistent symptoms > 100 days after hospitalization for COVID-19 by a short phone questionnaire (n=120; France; 100% hospitalized).

Liang (2020) aimed to assess persistent symptoms of COVID-19 patients 3 months after discharge by interview with a standardized questionnaire (n=76; China; 100% hospitalized).

Zhao (2020) studied the pulmonary function in COVID-19 patients 3 months after discharge (n=55; China; 100% hospitalized).

Jacobsen (2021) assessed the prevalence of persistent functional impairment after COVID-19 with a symptom survey, work productivity and activity index questionnaire, and 6-minute walk test, 3-4 months after initial COVID-19 diagnosis (n=118; United States; 19% hospitalized).

Huang (2021) described the health consequences between 6 and 12 months and work status at 12 months after COVID-19 (n=1276; China; 100% hospitalized; 68% had at least one sequelae symptom at 6 months).

Results

Return to work

Garrigues (2020) reported that 38 (68%) had gone back to work at 3-months after discharge.

Liang (2020) reported that 69 (91%) patients had returned to their original work at 3-months after discharge.

Zhao (2020) reported that all 55 patients had returned to their original work.

Jacobsen (2021) reported that 9 (12%) of currently employed patients missed work due to health problems in the past 7 days.

Huang (2021) reported that 422 (88%) of patients who were employed before COVID-19 had returned to their original work at 12 months.

Work productivity

Jacobsen (2021) reported that 39% (28/72) reported impairment at work due to health problems in the past 7 days.

Barriers and facilitators for return to work

We found no study that reported on hindering and promoting factors for return to work.

Conclusions

- Results from four studies indicate that on average >85% of patients had returned to their previous work at three months follow up (quality of evidence: low).
- We are very uncertain about the prevalence of impairment at work due to health problems (quality of evidence: very low).
- We found no study that reported on hindering and promoting factors for return to work.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) registreert en signaleert jaarlijks beroepsziekten [Kerncijfers beroepsziekten, 2021]. De Kerncijfers beroepsziekten 2021 geven enig inzicht in de mate van verzuim bij COVID-19 als beroepsziekte. Uit deze cijfers blijkt dat de incidentie van beroepsziekten in 2020 is gestegen naar 243 (95%-BI 229-258) per 100.000 werknemers in 2020. Dit cijfer is substantieel hoger dan de voorgaande jaren, toen de incidentie varieerde van 121-191 per 100.000 werknemers. In 2020 zijn er bij het NCvB 1918 meldingen gedaan van COVID-19 als beroepsziekte. De meeste COVID-19-meldingen als beroepsziekte zijn afkomstig uit de gezondheidszorg. Uit de verzuimduur van deze meldingen blijkt dat 44% < 1 maand verzuimt (waarschijnlijk de isolatieperiode), in 30% van de gevallen is de verzuimperiode tussen 1 en 3 maanden, in 18% van de gevallen is de verzuimduur 3-6 maanden en 8% verzuimt > 6 maanden. De kans op spontaan herstel, en daardoor terugkeer naar werk, < 6 maanden na COVID-19 is dus > 90%. Hierbij geldt wel de kanttekening dat informatie over het totaal aantal positief geteste medewerkers ontbreekt en dit alleen over medewerkers gaat die geregistreerd zijn door een bedrijfsarts en bij wie er al minstens een paar weken sprake was van medische beperkingen. Een eventuele onderrapportage van beroepsziekten door bedrijfsartsen kan hierbij ook nog van invloed zijn op de genoemde cijfers.

De bedrijfs- of verzekeringsarts die een werk(zoek)ende met langdurige klachten na COVID-19 ziet, kan de richtlijn ‘Chronisch Zieken en Werk’ en/of de multidisciplinaire LCI-richtlijn ‘Q-koortsvermoeidheidssyndroom’ raadplegen voor informatie over de terugkeer naar werk. Hoewel beide richtlijnen de suggestie wekken zich alleen te richten op blijvende/chronische beperkingen door onder andere vermoeidheid, is dat niet juist. Beide richtlijnen richten zich op het hele palet van klachten, variërend van mentaal en fysiek tot sociaal-maatschappelijk participeren in de brede zin van het woord. De richtlijnen bevatten adviezen die de bedrijfs-/verzekeringsarts kunnen helpen bij de begeleiding van werk(zoek)enden. Hierbij gaat het om een inventarisatie van de medische beperkingen, de bevorderende en belemmerende factoren en het herstelgedrag, en het opstellen van een re-integratieadvies. Hierbij geldt wel de kanttekening dat bij langdurige klachten na COVID-19 het vaak een mengbeeld is van overbelasting, systeemproblematiek en klachten gerelateerd aan COVID-19, iedere beeld met zijn eigen natuurlijk beloop.

In mei 2021 is de eerste versie van de dynamische Leidraad ‘Herstel & Re-integratie in het kielzog van COVID-19; Post-Acute gevolgen van SARS CoV-2 infectie (PASC)’ van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde verschenen. Naarmate er meer kennis beschikbaar komt, wordt het document aangepast. Interventies over terugkeer naar werk worden in een volgende versie uitgewerkt.

Zorgprofessionals kunnen een beroep doen op C-support ter ondersteuning of advisering.

Aanbevelingen

Leg uit dat de kans groot is dat klachten spontaan herstellen. Verreweg de meeste patiënten kunnen < 6 maanden na COVID-19 hun werk hervatten, al dan niet met enige aanpassing.

Vraag de werk(zoek)ende patiënt contact op te nemen met de bedrijfs- of verzekeringsarts indien:

- de eigen werkzaamheden zodanig belastend zijn of niet passend zijn dat er sprake is van dreigend ziekteverzuim. Welke aanpassingen in de werkzaamheden of op de werkplek zijn mogelijk om in het werkproces te blijven?
- er sprake is van ziekteverzuim door medische belemmeringen en iemand zich niet in staat acht om te werken of iemand juist weer aan het werk wil.
- er behoefte is aan bedrijfsartsgeneeskundige expertise om op het werk (de gevolgen van) de medische beperkingen te bespreken.

Wijs de (zelfstandig) werkende of werkzoekende patiënt op de website c-support.nu. Deze site bevat veel informatie over werkgerelateerde vragen na COVID-19.

Voor de bedrijfs- of verzekeringsarts

Overweeg gebruik te maken van de adviezen over de inventarisatie van de problematiek/belemmerende factoren, inventarisatie van het herstelgedrag en het opstellen van een re-integratieadvies, zoals beschreven in de richtlijn ‘Chronisch Zieken en Werk’ en de Multidisciplinaire LCI-richtlijn Q-koortsvermoeidheidssyndroom’.

Referenties

Jacobson KB, Rao M, Bonilla H, Subramanian A, Hack I, Madrigal M, et al.

Patients with uncomplicates COVID-19 have long-term persistent symptoms and functional impairment similar to patients with severe COVID-19: a cautionary tale during a global pandemic. Clin Infect Dis 2021; 73(3):e826-e829. DOI: 10.1093/cid/ciab103.

Sanchez-Ramirez DC, Normand K, Zhaoyun Y, Torres-Castro R. Long-term impact of COVID-19: a systematic review of the literature and meta-analysis. Biomedicines 2021;9:900. DOI: 10.3390/biomedicines9080900. PMID: 34440104. PMCID: PMC8389585.

Multidisciplinaire LCI-richtlijn Q-koortsvermoeidheidssyndroom. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 2019.

Richtlijn Chronisch Zieken en Werk. Amsterdam: Coronel instituut voor arbeid en gezondheid, Academisch Medisch Centrum (AMC), 2016.

Leidraad Herstel & Re-integratie in het kielzog van COVID-19; Post-Acute gevolgen van SARS CoV-2 infectie (PASC). Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Arbeids en Bedrijfsgeneeskunde, 2021.

Kerncijfers beroepsziekten 2021. Amsterdam: Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, 2021.

<https://www.c-support.nu/werkwijzer/>

Bijlagen module 13 Arbeid

Implementatieplan

Module Aanbeveling(en)	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Leg uit dat de kans groot is dat klachten spontaan herstellen. Verreweg de meeste patiënten kunnen < 6 maanden na COVID-19 hun werk hervatten, al dan niet met enige aanpassing.	< 1 jaar	Geen. Er zijn hoogstwaarschijnlijk geen aanvullende consulten nodig.	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	
Vraag de werk(zoek)ende patiënt contact op te nemen met de bedrijfsarts of verzekeringsarts indien: <ul style="list-style-type: none"> de eigen werkzaamheden zodanig belastend zijn of niet passend zijn dat er sprake is van dreigend ziekteverzuim. Welke aanpassingen van de werkzaamheden of de werkplek zijn mogelijk om in het werkproces te blijven? er sprake is van ziekteverzuim door medische belemmeringen en iemand zich niet in staat acht om te werken of iemand juist weer aan het werk wil er behoefte is aan bedrijfsartsgeneeskundige expertise om op het werk (de 	< 1 jaar	Geen. Er zijn hoogstwaarschijnlijk geen aanvullende consulten nodig.					

gevolgen van) de medische beperkingen te bespreken.							
Wijs de (zelfstandig) werkende of werkzoekende patiënt op de website c-support.nu. Deze site bevat veel informatie over werkgerelateerde vragen na COVID-19.	< 1 jaar	Geen. Er zijn hoogstwaarschijnlijk geen aanvullende consulten nodig.	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	
<u>Voor de bedrijfs- of verzekeringsarts</u> Overweeg gebruik te maken van de adviezen over inventarisatie van de problematiek/belemmerende factoren, inventarisatie van het herstelgedrag en het opstellen van een re-integratieadvies, zoals beschreven in de richtlijn 'Chronisch Zieken en Werk' en de multidisciplinaire LCI-richtlijn Q-koortsvermoeidheidssyndroom'.	< 1 jaar	Geen.	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	NVVG en NVAB	

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Welke effecten hebben ≥ 4 weken aanhoudende klachten na COVID-19 op het functioneren op werk (en/of opleiding)? Wat zijn de bevorderende en belemmerende factoren voor werkherstelling? Welke adviezen zijn er voor zorgprofessionals om de terugkeer naar werk bij patiënten met ≥ 4 weken aanhoudende klachten na COVID-19 te bevorderen?	
Database(s): Ovid/Medline	Datum: 01-07-2021
Periode: 2019-2021	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Carla Sloof (NHG)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ In dit geval het zoekblok voor covid-19 en het systematic review filter	
Toelichting en opmerkingen:	
<p>Dit is meer een oriënterende search over wat bekend is over COVID en (terugkeer naar) werk. Alleen Medline doorzocht om die reden. Voor deze vraag is gezocht met de elementen post-acute covid (P) en arbeid (O)</p>	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de database Ovid/Medline is op 1 juli 2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en primaire onderzoekpublicaties. De literatuurzoekactie leverde 370 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	OVID/MEDLINE
SRs	29
overig	341
Totaal	370

Zoekstrategie

Ovid/Medline

Database(s): **Ovid MEDLI(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily** 1946 to June 30, 2021

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid*' or "sars cov 2" or 'sars2' or sarscov2 or sarscov-2 or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	164139
2	exp Long Term Adverse Effects/ or exp Long-Term Care/ or *Survivors/ or (long-covid or longcovid or postcovid or post-covid or long-term-effect* or longterm-effect* or late-effect* or long-term-complication* or longterm-complication* or longterm-disease or long-term-disease or late-complication* or long-haul* or longhaul* or postacute or post-acute or subacute or sub-acute or postviral* or post-viral* or post-discharg* or convalescen*).ti,ab,kf. or (sequelae or 'sequela' or surviv* or post).ti,kf. or ((long-term or longterm or late or persist* or ongoing or enduring or longlast* or chronic or lengthy or residual or relaps* or remission* or linger* or permanent* or multi-system or multisystem) adj4 (care or symptom*)	873865

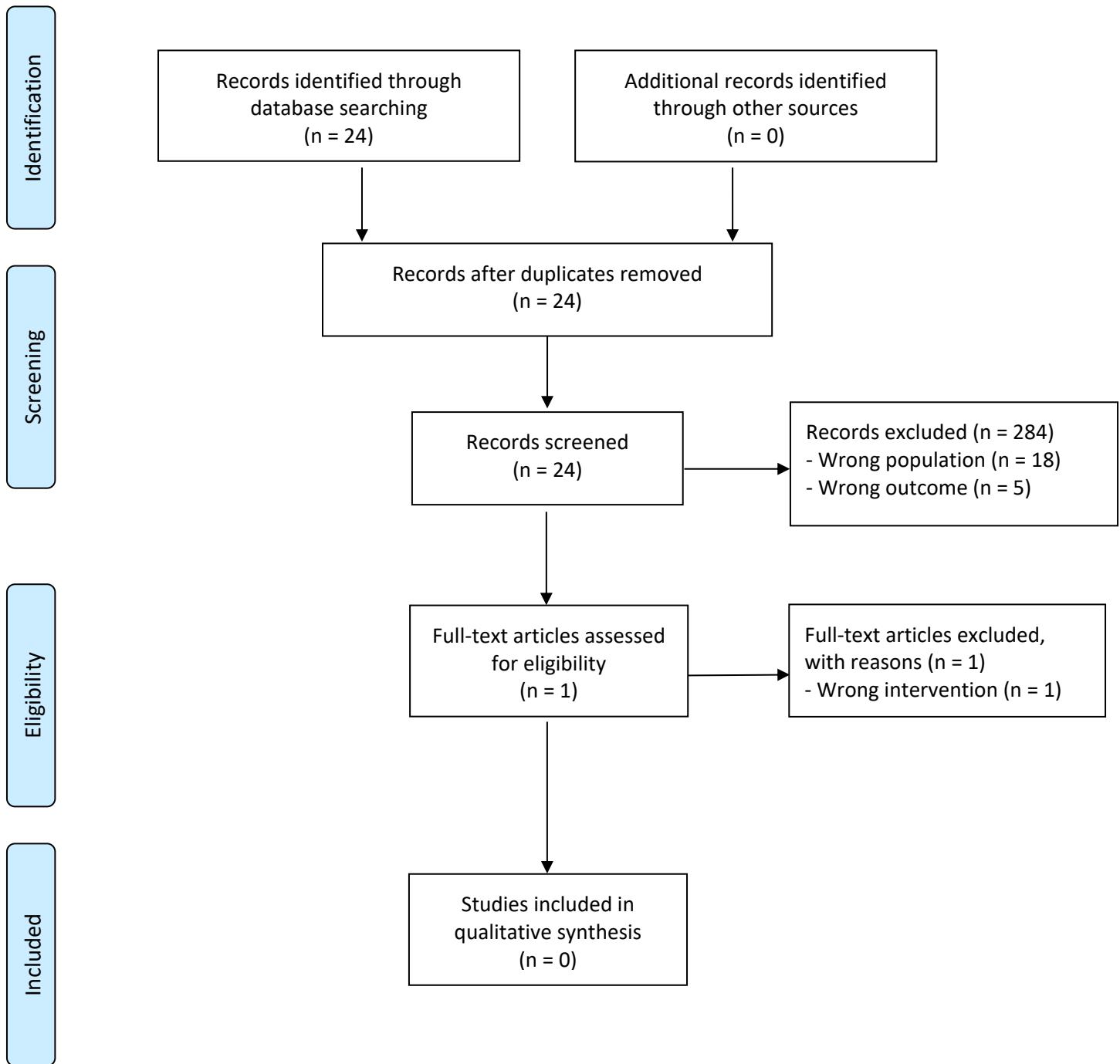
	or sign or signs or manifestation* or consequences or sequelae or 'seque-lae' or burden or disabilit* or impact* or support* or harm or distress or effect* or impairment)).ti,ab,kf.	
3	Absenteeism/ or Employment/ or Occupational Health Services/ or Occupational Health/ or Occupational Medicine/ or Occupational Therapy/ or Occupations/ or Rehabilitation, vocational/ or Return to work/ or Sick leave/ or Unemployment/ or Vocational guidance/ or Work/ or (occupational* or vocational* or return-to-work or sick-leave* or sickleav* or absenteeism* or employab* or work-status or employment-status or workability).ab,ti,kf. or ((rehab* or ability or disability or participat* or capacit* or retention or entry or re-ent* or entering or abscen* or productivit* or efficienc* or function*) adj3 (work or job or jobs or labor or labour or vocation* or occupation* or career*)).ab,ti,kf. or (work or worker* or workplace* or job or jobs or occupation* or employ* or absen* or unemploy* or career*).ti,kf.	539668
4	1 and 2 and 3	393
5	4 and (dutch or english).la.	387
6	limit 5 to dt="20191201-20220101"	379
7	6 not (comment/ or editorial/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or	370
8	(("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthe*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthe*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	507032
9	7 and 8	29
10	7 not 8	341

UPDATE 03-09-2021 (eindsearch)

	OVID/MEDLINE limit to up="20210701-20210831"
SRs	8
Primair onderzoek	115
Totaal	123

PRISMA flowchart

a. Systemic reviews



b. Original research

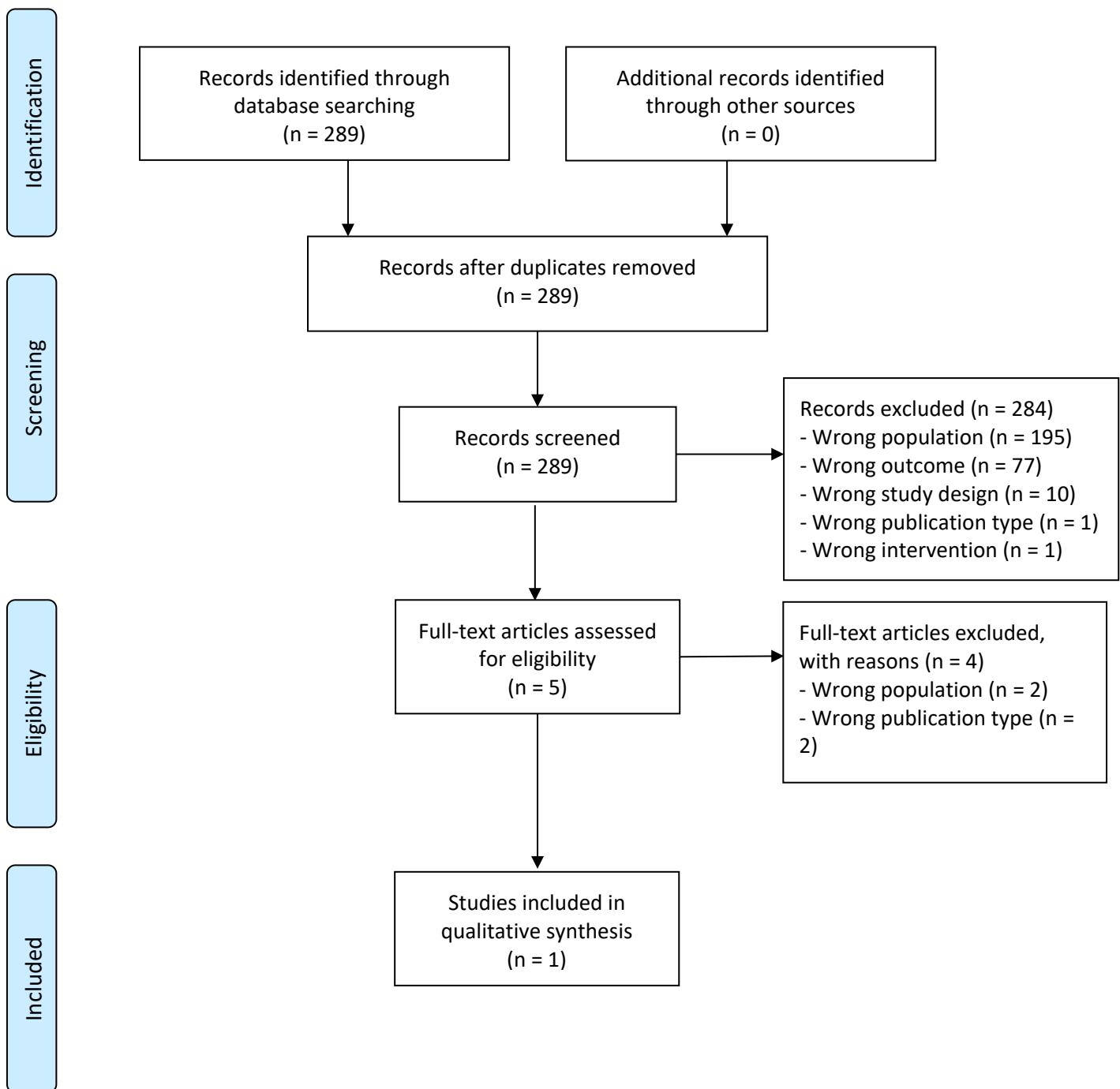


Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Kim (2020)	Wrong population
Limb (2021)	Wrong publication type (Letter)
O'Sullivan (2021)	Wrong population
Paz (2021) (SR)	Wrong intervention
Rayner (2021)	Wrong publication type (Editorial)

Module 14 Medicamenteuze behandeling

Achtergrond

Een deel van de patiënten met doorgemaakte COVID-19 houdt langdurig klachten (≥ 4 weken na COVID-19). Veelvoorkomende klachten die ≥ 4 weken aanhouden zijn kortademigheid, vermoeidheid, hoesten, slaapstoornissen, keelpijn, cognitieve stoornissen en verlies van reuk en/of smaak. Het is onduidelijk of er onderzoek gedaan is naar de rol van medicamenteuze therapie bij het herstel van aanhoudende klachten na COVID-19. Omdat sommige patiënten met aanhoudende klachten minder klachten ervaren na een COVID-19-vaccinatie, hebben we ook COVID-19-vaccinatie als medicamenteuze behandeloptie meegenomen.

Uitgangsvraag

Welke medicamenteuze behandelopties zijn aan te bevelen bij patiënten met aanhoudende klachten anders dan reuk- of smaakstoornissen ≥ 4 weken na COVID-19?

Clinical question

Which drug treatment options are recommended in the recovery process of people with ongoing symptoms other than smell or taste disorders ≥ 4 weeks after COVID-19?

Search and select

Table 1. PICO

Population	Adults who are experiencing ongoing symptoms 4 weeks from onset of COVID-19
Intervention	Systemic steroids, inhalating agents (salbutamol, steroids), antithrombotic drugs (anticoagulants, antiplatelet drugs), pain relievers (paracetamol, NSAIDs), vitamins/supplements (vitamin C, vitamin D), antifibrotic agents (nintedanib pirfenidone), COVID-19 vaccine
Comparison	Usual care / no pharmacological therapy
Outcomes	<u>Crucial</u> Physical functioning Thrombo-embolic events (venous thrombo-embolism, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, ischemic stroke, acute coronary syndrome) <u>Important</u> Subjective dyspnea perception Pulmonary function Fatigue
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, RCTs Follow-up: not specified

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2020 until 12-4-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). Studies were selected based on the following criteria as described in

the PICO. The appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowchart showing the number of hits, and the reasons of exclusion. The search was updated on September 3rd 2021.

Relevant outcome measures

The working group defined the outcome measures as follows:

- Physical functioning: as determined with a validated physical performance test (e.g. the Short Physical Performance Battery, Barthel Index).
- Subjective dyspnea perception: as assessed with the Basal Dyspnea Index and Visual Analog Scale
- Lung function: as determined with spirometry. Spirometry measures two key factors: expiratory forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in one second (FEV1). The FEV1/FVC ratio is used to determine the diagnosis of obstructive and/or restrictive lung disease.
- Fatigue: as assessed with a validated fatigue questionnaire (e.g. Fatigue Severity Scale, Modified Fatigue Impact Scale).

Results

No systematic reviews or primary research were found that met the criteria for inclusion.

Conclusions

We found no original research for any type of pharmacological therapy or COVID-19 vaccination in chronic/post-COVID-19 patients.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Het is onbekend of medicamenteuze therapie effectief is voor de bevordering van het herstel bij patiënten die na COVID-19 ≥ 4 weken aanhoudende klachten hebben. Medicamenteuze therapie kan echter wel bijwerkingen geven.

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen onderzoeken beschikbaar over het effect van medicamenteuze therapie op het herstel bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De meeste patiënten hebben waarschijnlijk geen voorkeur voor een medicamenteuze behandeling waarvan de effectiviteit niet is aangetoond en er een kans op bijwerkingen bestaat.

Kosten

De kosten zijn afhankelijk van de gekozen medicamenteuze behandeling.

Aanvaardbaarheid

Medicamenteuze therapie is voor de meeste patiënten waarschijnlijk geen aanvaardbare behandeling, omdat de effectiviteit niet is aangetoond.

Haalbaarheid

De werkgroep verwacht voor de meeste medicamenteuze behandelopties geen haalbaarheidsproblemen.

Waarom deze aanbeveling/rationale?

Er is geen wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van medicamenteuze therapie (systemische corticosteroïden, inhalatiemedicatie, antitrombotica, pijnstillers, antifibrotische medicatie, vitaminesuppletie) op het bevorderen van herstel bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19. Het is ook onbekend of COVID-19-vaccinatie enig effect heeft op de bevordering van het herstel. Om deze reden bevelen we medicamenteuze therapie of een COVID-19-vaccinatie voor de bevordering van het herstel niet aan bij patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19.

Aanbevelingen

We bevelen medicamenteuze therapie (systemische corticosteroïden, inhalatiemedicatie, antitrombotica, pijnstillers, antifibrotische medicatie, vitaminesuppletie) of COVID-19 vaccinatie niet aan voor de bevordering van het herstel bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19.

Overweeg het symptoom pijn te behandelen volgens de geldende richtlijnen.

Referenties

Geen

Bijlagen bij module 14

Implementatieplan

Module Aanbeveling(en)	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
We bevelen medicamenteuze therapie (systemische corticosteroïden, inhalatiemedicatie, antitrombotica, pijnstillers, antifibrotische medicatie, vitaminesuppletie) of COVID-19 vaccinatie niet aan voor de bevordering van het herstel bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19. Overweeg het symptoom pijn te behandelen volgens de geldende richtlijnen.	< 1 jaar	Geen of indien er eerst wel medicamenteuze therapie werd ingezet, een vermindering van de kosten.	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen.	

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Which drug treatment options are recommended in the recovery process of people with ongoing symptoms other than smell or taste disorders ≥4 weeks after COVID-19?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 12-04-2021
Periode: 2019-2021	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Carla Sloof (NHG)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ In dit geval het zoekblok voor covid-19	
Toelichting en opmerkingen:	
<p>Voor deze vraag is gezocht met de elementen post-acute covid (P) en medicamenteuze therapie (I) Het zoekblok voor post-acute/long-covid is wat specifieker ingezet dan bij de andere searches voor de MDR, ivm de vele ruis van medicatie tijdens de acute fase.</p>	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 12-04-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en primaire onderzoeken. De literatuurzoekactie leverde 226 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	4	8	
Primair onderzoek	104	159	
Totaal	108	167	226

Zoekstrategie

Embase Session Results (12 Apr 2021)

No.	Query	Results
#8	#6 NOT #7	104
#7	#5 AND #6	4
#6	#4 AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial':it OR 'note':it)	108
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	721662

#4	#1 AND #2 AND #3	139
#3	'anti-sars-cov-2 agent':exp/mj OR 'drug therapy':exp/mj OR 'corticosteroid':exp/mj OR 'inhalational drug administration':exp/mj OR 'bronchodilating agent':exp/mj OR 'anticoagulant agent':exp/mj OR 'analgesic agent':exp/mj OR 'vitamin supplementation':exp/mj OR 'agents affecting cell division':exp/mj OR drug*:ti,kw OR medicat*:ti,kw OR pharmac*:ti,kw OR steroid*:ti,kw OR corticosteroid*:ti,kw OR dexamethason*:ti,kw OR prednison*:ti,kw OR inhalation:ti OR salbutamol:ti,kw OR 'anti coagula*':ti,kw OR anticoagula*:ti,kw OR 'anti thrombo*':ti,kw OR antithrombo*:ti,kw OR 'platelet aggregat*':ti,kw OR doac*:ti,kw OR noac*:ti,kw OR 'vitamin k*':ti,kw OR fenprocoumon:ti,kw OR ascal:ti,kw OR clopidogrel:ti,kw OR analges*:ti,kw OR acetaminophen:ti,kw OR paracetamol:ti,kw OR nsaid*:ti,kw OR ((vitamin* NEAR/3 suppl*):ti,kw) OR antifibrotic*:ti,kw OR 'anti fibrotic':ti,kw OR nintedanib:ti,kw OR pirfenidon*:ti,kw	3407303
#2	'long covid':ab,ti,kw OR longcovid:ab,ti,kw OR postcovid:ab,ti,kw OR 'post covid':ab,ti,kw OR 'long term effect*:ti,kw OR 'longterm effect*':ti,kw OR 'late effect*':ti,kw OR 'long term complication*':ti,kw OR 'longterm complication*':ti,kw OR 'longterm disease':ti,kw OR 'long term disease':ti,kw OR 'late complication*':ti,kw OR 'long haul*':ab,ti,kw OR longhaul*:ab,ti,kw OR postacute:ab,ti,kw OR 'post acute':ab,ti,kw OR subacute:ti,kw OR 'sub acute':ti,kw OR postviral*:ab,ti,kw OR 'post viral*':ab,ti,kw OR 'post discharg*':ab,ti,kw OR convalescence:ti OR 'convalescent patient*':ti,kw OR 'convalenscent diseas*':ti,kw OR 'convalenscent phas*':ti,kw OR 'convalenscent covid*':ti,kw OR sequelae:ti,kw OR surviv*:ti,kw OR ((('long term' OR longterm OR late OR persist* OR ongoing OR enduring OR longlast* OR chronic OR lengthy OR residual OR relaps* OR remission* OR linger* OR permanent* OR 'multi system' OR multisystem OR convalescen*) NEAR/3 (symptom* OR sign OR signs OR manifestation* OR consequences OR sequelae OR burden)):ti)	412293
#1	('coronavirus disease 2019':exp OR 'covid-19 testing':exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma':exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer':exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine':exp OR 'sars-cov-2 antibody':exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':exp OR 'sars coronavirus test kit':exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae':exp OR 'coronavirus infection':de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	130242

Ovid/Medline

Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to April 12, 2021>

#	Searches	results
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid*' or "sars cov 2" or 'sars2' or sarscov2 or sarscov-2 or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	137739
2	exp Drug therapy/ or drug therapy.fs. or exp Steroids/ or exp Administration, inhalation/ or exp Bronchodilator Agents/ or exp Anticoagulants/ or exp Fibrinolytic Agents/ or exp Platelet Aggregation Inhibitors/ or exp Analgesics/ or exp Acetaminophen/ or Dietary Supplements/ or Nintedanib/ or Pirfenidone/ or drug*.ti,kf. or medicat*.ti,kf. or pharmac*.ti,kf. or steroid*.ab,ti,kf. or corticosteroid*.ab,ti,kf. or dexamethason*.ab,ti,kf. or prednison*.ab,ti,kf. or inhalation:ti,kf. or salbutamol.ab,ti,kf. or 'anti coagula*'.ab,ti,kf. or anticoagula*.ab,ti,kf. or 'anti thrombo*'.ab,ti,kf. or antithrombo*.ab,ti,kf. or 'platelet aggregat*'.ab,ti,kf. or doac*.ab,ti,kf. or noac*.ab,ti,kf. or 'vitamin k*'.ab,ti,kf. or fenprocoumon.ab,ti,kf. or ascal.ab,ti,kf. or clopidogrel.ab,ti,kf. or analges*.ab,ti,kf. or paracetamol.ab,ti,kf. or	5160045

	nsaid*.ab,ti,kf. or (vitamin* adj3 suppl*).ab,ti,kf. or antifibrotic*.ab,ti,kf. or anti-fibrotic.ab,ti,kf. or nintedanib.ab,ti,kf. or pirfenidon*.ab,ti,kf.	
3	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ((data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	492252
4	(long-covid or longcovid or postcovid or post-covid or long-haul* or longhaul* or postacute or post-acute or subacute or sub-acute or postviral* or post-viral* or post-discharg*).ti,ab,kf. or (long-term-complication* or longterm-complication* or longterm-disease or long-term-disease or late-complication* or convalescenc* or convalescent-patient* or convalescent-disease or convalescent-phase or convalescent-covid* or sequelae or survivor*).ti,kf. or ((long-term or longterm or late or persist* or ongoing or enduring or longlast* or chronic or lengthy or residual or relaps* or remission* or linger* or permanent* or multi-system or multisystem adj3 (symptom* or sign or signs or manifestation* or consequences or sequelae or burden)).ti	110585
5	1 and 2 and 4	177
6	limit 5 to dt="20191201-20220101"	174
7	(6 and (dutch or english).la.) not (exp Child/ not exp Adult/)	169
8	7 not (comment/ or editorial/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	167
9	3 and 8	8
10	8 not 3	159

UPDATE 03-09-2021 (eindsearch)

	EMBASE AND [12-4-2021]/sd	OVID/MEDLINE limit to up="20210412-20210831"	Ontdubbeld
SRs	6	16	19
Primair onderzoek	135	154	253
Totaal	141	170	272

COVID-19 vaccine

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Are mRNA vaccines recommended in the recovery process of people with ongoing symptoms other than smell or taste disorders ≥4 weeks after COVID-19?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 28-05-2021
Periode: 2019-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Carla Sloof (NHG)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ In dit geval het zoekblok voor covid-19	

Toelichting en opmerkingen:

Voor deze vraag is gezocht met de elementen **post-acute covid (P)** en **vaccinatie (I)**

Het zoekblok voor post-acute/long-covid is wat specieker ingezet dan bij de andere searches voor de MDR, i.v.m. de vele ruis van vaccinaties als preventief middel.

Te gebruiken voor richtlijnen tekst:

In de databases Embase en Ovid/Medline is op 28-05-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en primaire onderzoeken. De literatuurzoekactie leverde 123 unieke treffers op.

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
Aantal resultaten	94	89	123

Zoekstrategie

Embase Session Results (28 May 2021)

No.	Query	Results
#5	#4 AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial':it OR 'note':it)	94
#4	#1 AND #2 AND #3	111
#3	'long covid':ab,ti,kw OR longcovid:ab,ti,kw OR postcovid:ab,ti,kw OR 'post covid':ab,ti,kw OR 'long term effect*':ti,kw OR 'longterm effect*':ti,kw OR 'late effect*':ti,kw OR 'long term complication*':ti,kw OR 'longterm complication*':ti,kw OR 'longterm disease':ti,kw OR 'long term disease':ti,kw OR 'late complication*':ti,kw OR 'long haul*':ab,ti,kw OR longhaul*:ab,ti,kw OR postacute:ab,ti,kw OR 'post acute':ab,ti,kw OR subacute:ti,kw OR 'sub acute':ti,kw OR postviral*:ab,ti,kw OR 'post viral*':ab,ti,kw OR 'post discharg*':ab,ti,kw OR convalescence:ti OR 'convalescent patient*':ti,kw OR 'convalescent diseas*':ti,kw OR 'convalescent phas*':ti,kw OR 'convalescent covid*':ti,kw OR sequelae:ti,kw OR surviv*':ti,kw OR (((('long term' OR longterm OR late OR persist* OR ongoing OR enduring OR longlast* OR chronic OR lengthy OR residual OR relaps* OR remission* OR linger* OR permanent* OR 'multi system' OR multisystem OR convalescen*) NEAR/3 (symptom* OR sign OR signs OR manifestation* OR consequences OR sequelae OR burden)):ti)	41543
#2	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	14586
#1	'vaccine'/exp OR 'vaccination'/de OR vaccin*:ab,ti,kw OR pfizer:ab,ti,kw OR biontech:ab,ti,kw OR moderna:ab,ti,kw OR 'astrazeneca':ab,ti,kw OR oxford:ab,ti,kw OR astrazeneca:ab,ti,kw OR johnson*:ab,ti,kw OR janssen :ab,ti,kw	64311

Ovid/Medline

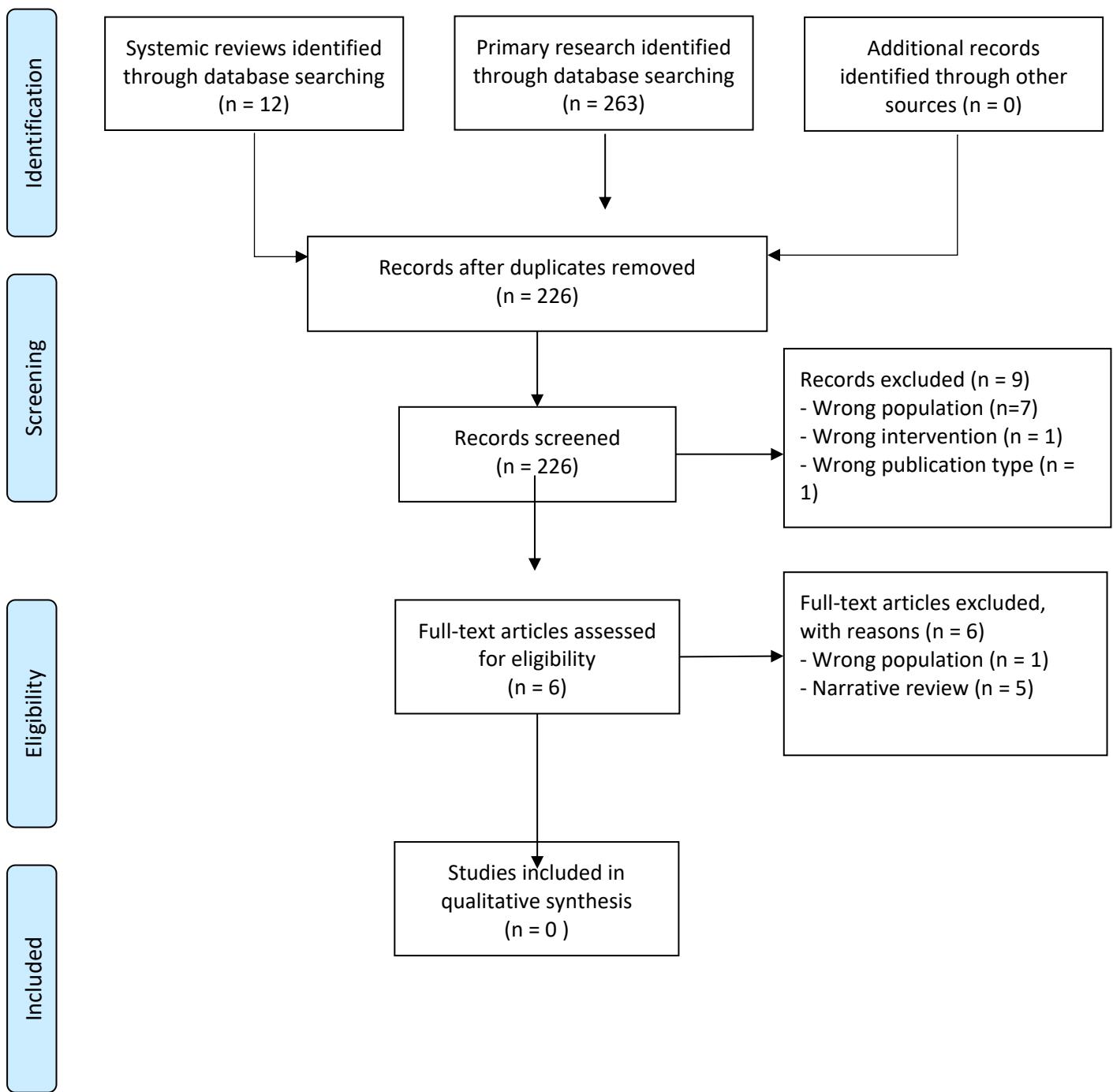
Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily
<1946 to April 12, 2021>

#	Searches	results
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemy.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid*' or "sars cov 2" or 'sars2' or sarscov2 or sarscov- 2 or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	153044
2	(long-covid or longcovid or post-covid or long-haul* or longhaul* or postacute or post-acute or subacute or sub-acute or postviral* or post-viral* or post-discharg*).ti,ab,kf. or (long-term-complication* or longterm-complication* or longterm-disease or long-term-disease or late-complication* or convalescenc* or convalescent-patient* or convalescent-disease or convalescent-phase or convalescent-covid* or sequelae or survivor*).ti,kf. or ((long-term or longterm or late or persist* or ongoing or enduring or longlast* or chronic or lengthy or residual or relaps* or remission* or linger* or permanent* or multi-system or multisystem) adj3 (symptom* or sign or signs or manifestation* or consequences or sequelae or burden)).ti	111994
3	exp Vaccines/ or exp Vaccination/ or vaccin*.ab,ti,kf. or pfizer.ab,ti,kf. or biontech.ab,ti,kf. or moderna.ab,ti,kf. or oxford.ab,ti,kf. or 'astrazeneca'.ab,ti,kf. or astrazeneca.ab,ti,kf. or johnson*.ab,ti,kf. or janssen.ab,ti,kf.	437269
4	1 and 2 and 3	94
5	limit 4 to dt="20191201-20220101"	91
6	(5 and (dutch or english).la.) not (comment/ or editorial/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	89

UPDATE 03-09-2021 (eindsearch)

	EMBASE AND [28-5-2021]/sd	OVID/MEDLINE limit to up="20210528- 20210831"	Ontdubbeld
Totaal	92	102	138

PRISMA flowchart



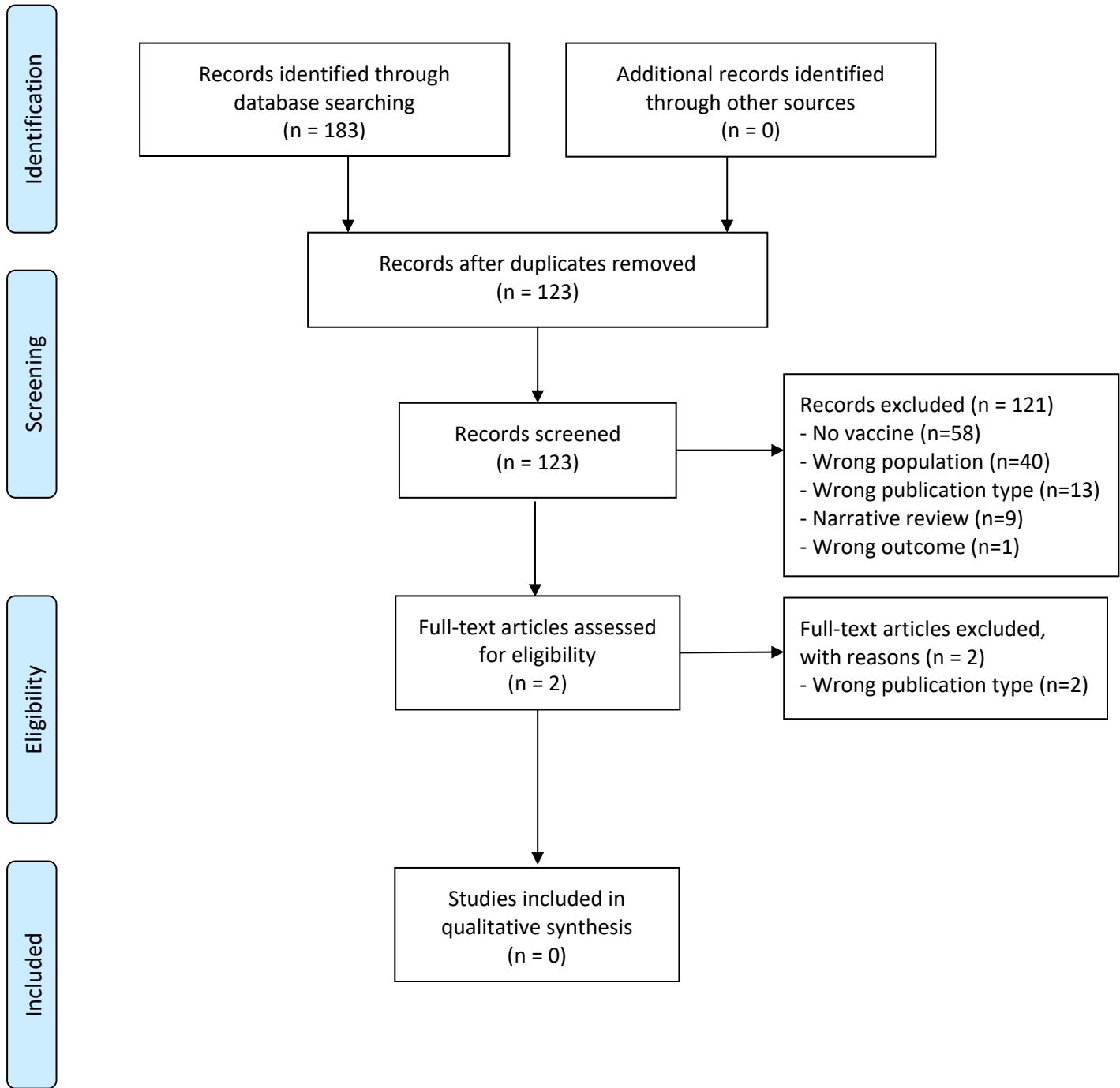


Table of excluded studies

Drug treatment options

Author and year	Reason for exclusion
Afrin 2020	Narrative review
Rai 2020	Wrong population: no long COVID
Oronsky 2021	Narrative review
Ostojic 2021	Narrative review
Sivashanmugam 2021	Narrative review
Udwadia 2021	Narrative review

COVID-19 vaccine

Author and year	Reason for exclusion
Arnold 2021	Wrong publication type: case series
Wilson 2021	Wrong publication type

Module 15 Behandeling reuk- en smaakstoornissen

Achtergrond

Veel patiënten ervaren reukverlies tijdens COVID-19. Het merendeel (> 90%) herstelt hiervan < 1 maand. Bij ongeveer 6-8% procent van de patiënten persisteert het reukverlies echter. In deze module bespreken we of er aan te raden behandelingsstrategieën zijn in de vorm van medicatie (corticosteroïd oraal of in neusspray), reuktraining of counseling. Reuktraining is het dagelijks trainen van het reukvermogen door te ruiken aan 4 verschillende etherische oliën: roos, eucalyptus, citroen (limoen) en kruidnagel. Onduidelijk is wat de effectiviteit is van corticosteroïden (orale of nasale) of reuktraining bij patiënten met aanhoudende reuk- of smaakklasten na COVID-19.

A. Corticosteroid therapy

Uitgangsvraag

Is een behandeling met corticosteroïden systemisch en/of nasale met of zonder reuktraining aan te bevelen bij patiënten die ≥ 4 weken na COVID-19 aanhoudende reuk- of smaakklasten hebben?

Clinical question

Is steroid therapy (nasal and/or systemic) with/without smell training helpful in the recovery process of people with ongoing smell/taste disorders ≥ 4 weeks after COVID-19?

Search and select

Table 1. PICO

Population	Adults who are experiencing ongoing smell/taste disorders ≥ 4 weeks from onset of COVID-19
Intervention	Corticosteroid therapy (nasal and/or systemic) with or without olfactory training
Comparison	Placebo / no therapy / olfactory training only
Outcomes	<u>Crucial</u> Olfactory function Adverse events <u>Important</u> Subjective olfactory function (VAS) Recovery Quality of life
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, RCTs Follow-up: not specified

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2020 until 30-4-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). The systematic literature search resulted in 122 hits. Studies were selected based on the criteria as described in the PICO. Only systematic reviews and randomized controlled trials (RCTs) were included. Seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, four studies were excluded (see the PRISMA flowchart

and the table with reasons for exclusion in the appendices (*Bijlagen bij deze module*), and three studies were included. The search was updated on September 3rd 2021.

Relevant outcome measures

The working group defined the outcome measures as follows:

- Olfactory function as determined with validated olfactory tests (e.g. Sniffin' Sticks test, University of Pennsylvania Smell Identification Test or Connecticut chemosensory clinical research center test).
- Subjective olfactory function as determined with a visual analogue scale (VAS).
- Quality of life as determined with a validated questionnaire (e.g. EQ-5D-5L).

The working group defined 5.5 points on the TDI score (composite score from Sniffin' Stick test) [Gudziol 2006] as minimal clinically (patient) important difference. For all other continuous outcomes, the working group defined 10% of the mean or median baseline value of the study groups as a minimal clinically (patient) important difference.

Results

Two systematic reviews were found that met the criteria for inclusion in this summary of literature [Kang 2020, Addison 2021]. However, they reported that no original research was found for oral and intranasal corticosteroids post-COVID-19 olfactory dysfunction. In addition, one RCT was found and included in the analysis of the literature [Vaira 2021]; results are summarized in the appendices (*Bijlagen bij deze module*). The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables. The search update yielded one living systematic review (Cochrane review) about interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction [O'Byrne 2021]. The only included study was Vaira et al. (2021).

Description of studies

Vaira (2021) aimed to evaluate the efficacy of corticosteroids (systemic and nasal) in patients with COVID-19 related anosmia for more than 30 days. Patients were randomized to corticosteroids (systemic prednisone, starting with 1 mg/kg/day and tapering the dose, for 15 days and nasal irrigation with betamethasone, ambroxol, and rinazine for 15 days) or no treatment. 18 patients underwent randomization; 9 received corticosteroids and 9 received no treatment. All 18 patients completed the study (Italy; mean age 42 years; 39% men). Follow-up: 40 days.

Results

Table 1 shows the summary of findings for the various outcome measures. More detailed information on the outcomes can be found below.

SoF table 1. Systemic and nasal corticosteroid therapy versus no treatment for persistent anosmia post-COVID-19 anosmia

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
		No treatment	Corticoster- oids		

Recovery ¹ 40 days	Relative risk: 11.0 –CI 95% 0.7 - 173.66) Based on data from 18 patients in 1 studies Follow up 40 days [Vaira 2021]	0 per 1000 Difference: 556 more per 1000 (CI 95% 219 more - 892 more)	556 per 1000 Very low door ernstige risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ²	We are unsure about the effect of corticosteroids on recovery of the sense of smell.
Olfactory function 20 days	Measured by: CCCRC Scale: 0 – 100 High better Based on data from 18 patients in 1 studies Follow up 40 days [Vaira 2021]	30 Median Difference: 40 higher	70 Median Very low door ernstige risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ³	We are unsure whether corticosteroids improve olfactory function.
Olfactory function 40 days	Measured by: CCCRC Scale: 0 - 100 High better Based on data from 18 patients in 1 studies Follow up 40 days [Vaira 2021]	60 Median Difference: 30 higher	90 Median Very low door ernstige risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ⁴	We are unsure whether corticosteroids improve olfactory function.
Olfactory function (subjective)				No studies reported on this outcome.
Quality of life				No studies reported on this outcome.
Adverse events	Based on data from 18 patients in 1 studies Follow up 40 days [Vaira 2021]	Vaira 2021: No patient developed any adverse events	Very low door ernstige risico op bias, door zeer ernstige onnauwkeurigheid ⁴	We are unsure whether corticosteroids have adverse events.

1. Assessed with: CCCRC test score (range 0 to 100, normal olfactory function classed as a score of 90 or 100)

2. Risk of Bias: serious. No blinding of participants.; Imprecision: very serious. Data from one small RCT. Large confidence intervals.;

3. Risk of Bias: serious. No blinding of participants.; Imprecision: very serious. Data from one small RCT. Large confidence intervals.;

4. Risk of Bias: serious. No blinding of participants.; Imprecision: very serious. Data from one small RCT. Large confidence intervals.;

Olfactory function

Vaira (2021) examined the olfactory function with the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) composite score. This composite score allows to classify the olfactory function of patients in normal (score 90 and 100), mild hyposmia (score 70 and 80), moderate hyposmia (score 50 and 60), severe hyposmia (score between 20 and 40) and anosmia (score 0 and 10). Patients in the corticosteroid (systemic and nasal) group reported significantly higher improvements of the olfactory scores than the controls at both the 20-day [40 (IQR 45) versus 10 (IQR 15); p = 0.011] and 40-day [60 (IQR 40) versus 30 (IQR 25); p = 0.024] evaluations.

Recovery of sense of smell

Vaira (2021) examined the olfactory function with the CCCRC score. A score of ≥90 represents normal olfactory function. The evidence is very uncertain about the effect of this intervention on recovery of the sense of smell at 40 days: 5/9 participants in the intervention group scored ≥90 compared to 0/9 in the control group.

Subjective olfactory function

No studies reported on subjective olfactory function.

Quality of life

No studies reported on quality of life.

Adverse events

Vaira (2021) reported that no patient developed any adverse events. However, did not identify any participants of this study; however, it is unclear how these outcomes were assessed and recorded.

Conclusions

- We are unsure whether a combination of systemic and nasal steroids improve olfactory function in patients with persisting anosmia ≥ 4 weeks after COVID-19 (certainty of evidence: very low)
- No studies reported on subjective olfactory function or quality of life.
- We found no studies that investigated the effects of either systemic or nasal steroids separately in patients with long COVID anosmia.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Het is onduidelijk of (nasale of systemische) corticosteroïden de reukfunctie verbeteren bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en langdurig reukverlies.

Het pathofysiologisch mechanisme van reukverlies door COVID-19 is nog niet geheel bekend. Wel lijkt inflammatie van het reukepitheel en bulbus olfactorius een rol te spelen. Het is maar zeer de vraag of nasale corticosteroïden deze regio kunnen bereiken. Orale corticosteroïden kunnen de regio wel bereiken, maar kunnen bijwerkingen geven.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag. Er is slechts 1 kleine open-label RCT die de effectiviteit van corticosteroïden onderzocht bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en langdurig reukverlies.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De meeste patiënten zullen geen behandeling met (nasale of systemisch toegediende) corticosteroïden willen, omdat de effectiviteit niet is aangetoond en er een kans op bijwerkingen bestaat.

Kosten

De kosten voor nasale corticosteroïden zijn € 0,06 tot € 0,16 per dag (medicijnkosten.nl, geraadpleegd op 20-05-2021). De kosten voor prednison 40 mg zijn € 0,14 per dag.

Aanvaardbaarheid

Het gebruik van een corticosteroïd neusspray kost de patiënt weinig tijd en moeite en is daardoor een aanvaardbare behandeling. Systemisch toegediende corticosteroïden kunnen bijwerkingen geven.

Haalbaarheid

De werkgroep verwacht geen haalbaarheidsproblemen.

Waarom deze aanbeveling/rationale?

Het is onduidelijk of (nasale of systemische) corticosteroïden de reukfunctie verbeteren bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en langdurig reukverlies, vanwege het gebrek aan wetenschappelijk bewijs. Op basis van het werkingsmechanisme is de werkgroep van mening dat nasaal toegediende steroïden niet aangeraden moeten worden. Systemisch toegediende corticosteroïden kunnen bijwerkingen geven. Om deze reden bevelen we ook het gebruik van systemische corticosteroïden niet aan bij deze patiënten.

Aanbeveling behandeling met corticosteroïden

We bevelen corticosteroïden (systemisch of nasaal) niet aan bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en persisterend reukverlies (≥ 4 weken).

B. Olfactory training

Uitgangsvraag

Is een behandeling met reuktraining aan te bevelen bij patiënten die ≥ 4 weken na COVID-19 aanhoudende reuk- of smaakklasten hebben?

Clinical question

Is olfactory training helpful in the recovery process of people with smell/taste disorders ≥ 4 weeks after COVID-19?

Search and select

Table 1. PICO

Population	Adults who are experiencing ongoing smell/taste disorders ≥ 4 weeks from onset of COVID-19
Intervention	Olfactory training
Comparison	No therapy
Outcomes	<u>Crucial</u> Olfactory function <u>Important</u> Subjective olfactory function (VAS) Recovery Quality of life
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, RCTs Follow-up: not specified

The databases [Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com)] were searched with relevant search terms from 2020 until 30-4-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). The systematic literature search resulted in 122 hits. Studies were selected based on the criteria as described in the PICO. Only systematic reviews and randomized controlled trials (RCTs) were included. Seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, five studies were excluded (see the PRISMA

flowchart and the table with reasons for exclusion in the appendices (*Bijlagen bij deze module*), and two studies were included. The search was updated on September 3rd 2021.

Relevant outcome measures

The working group defined the outcome measures as follows:

- Olfactory function as determined with validated olfactory tests (e.g. Sniffin' Sticks test, University of Pennsylvania Smell Identification Test or Connecticut chemosensory clinical research center test).
- Subjective olfactory function as determined with a visual analogue scale (VAS).
- Quality of life as determined with a validated questionnaire (e.g. EQ-5D-5L).

The working group defined 5.5 points on the TDI score (composite score from Sniffin' Stick test) [Gudziol 2006] as minimal clinically (patient) important difference. For all other continuous outcomes, the working group defined 10% of the mean or median baseline value of the study groups as a minimal clinically (patient) important difference.

Results

Two systematic reviews were found that met the criteria for inclusion in this summary of literature [Kang 2020, Addison 2021]. The search update yielded one living systematic review (Cochrane review) about interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction [O'Byrne 2021]. However, they found no original research for olfactory training (OT) specifically for post COVID-19 olfactory dysfunction.

As none of the studies fulfilled all pre-specified criteria, we decided to describe studies that evaluated the efficacy of OT for specifically postinfectious olfactory dysfunction (PIOD)[Kattar 2021]. Two RCTs were found and included in the analysis of the literature; results are summarized in the appendices (*Bijlagen bij deze module*). The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Description of studies

Damm (2014) aimed to evaluate the efficacy of OT in patients with persistent PIOD for at least 8 weeks. Patients were randomized to OT with either high or low odorant concentrations for 18 weeks. 144 of the 171 randomized patients completed the second visit at week 16-18 (Germany; mean age 55 years; 37% men; mean duration PIOD 10.5 months). Follow-up: 18 and 36 weeks.

Altundag (2015) aimed to evaluate the efficacy of OT in patients with persistent PIOD referred to the Department of Otorhinolaryngology of Istanbul Surgery Hospital. Patients were randomized to modified OT, classical OT or no treatment. All 48 patients randomized patients (classical OT or control group) completed the study (Turkey; mean age 46 years; 47% men; mean duration PIOD 7.0 months).

Follow-up: 12, 24 and 36 weeks.

Results

Table 2 shows the summary of findings for the various outcome measures. More detailed information on the outcomes can be found below.

SoF table 2. Olfactory training versus no treatment for postinfectious olfactory dysfunction

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		No olfactory training	Olfactory training		
Improvement of olfactory function ¹ (12-18 weeks)	Relative risk: 2.05 (CI 95% 1.06 - 3.97) Based on data from 192 patients in 2 studies Follow up 12-18 weeks	114 per 1000	247 per 1000	Low door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ²	Olfactory training may improve olfactory function.
Subjective olfactory function (12 weeks)	Measured by: VAS Scale: 1 - 10 High better Based on data from 48 patients in 1 studies Follow up 12 weeks	2.7 Mean	4.1 Mean	Low door ernstige risico op bias, door ernstige onnauwkeurigheid ³	Olfactory training may improve subjective olfactory function.

1. Improvement of TDI scores of at least six points (maximum score is 48)

2. Risk of Bias: Serious. Unclear randomisation Imprecision: Serious.

3. Risk of Bias: Serious. Unclear randomisation; Imprecision: Serious. Only 1 small study

Olfactory function

Damm (2014) examined the improvement in olfactory function (change in the TDI score ≥ 6). At 18 weeks, olfactory function improved in the high-training group in 18 of 70 participants (25.7%), whereas only 11 of 74 improved in the low-training group (14.9%).

Altundag (2015) examined the improvement in olfactory function (change in the TDI score ≥ 6). At 12 weeks, olfactory function improved in the classical OT group in 7 of 33 participants (21%), whereas none improved in the control group.

Subjective olfactory function

Altundag (2015) examined the subjective olfactory function on visual analogue scales ranging from 1 to 10, with 10 indicating excellent olfactory function. Patients in the classical OT reported significant higher olfactory function than patients in the control group [4.1 versus 2.7, mean difference 1.4; 95%CI 0.7-2.1].

Quality of life

No studies reported on quality of life.

Conclusions

- We found no studies that investigated the efficacy of olfactory training specifically for post COVID-19 olfactory dysfunction.
- Olfactory training may improve (subjective) olfactory function in patients with postinfectious olfactory dysfunction (certainty of evidence: low)

- No studies reported on quality of life.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

We hebben geen onderzoeken gevonden over de effectiviteit van reuktraining bij patiënten met doorgemaakte COVID-19.

Uit onderzoek bij andere postvirale infecties met reukverlies blijkt dat reuktraining mogelijk het reukherstel bespoedigt en vergroot [Kattar 2021]. De therapie is niet invasief en weinig belastend. Om resultaat te bereiken, moet de patiënt de reuktraining tweemaal per dag doen gedurende tenminste 3-6 maanden. Indien de training na 3 maanden nog geen of onvoldoende effect heeft, dient de patiënt op een nieuwe set geuren over te stappen voor de volgende 3 maanden.

Kwaliteit van bewijs

Er is geen wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van reuktraining bij post-COVID-19-patiënten met langdurig reukverlies; bij andere postvirale infecties met reukverlies is de bewijskracht voor reukherstel door reuktraining laag.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De motivatie van patiënten is voor deze behandeling naar verwachting groot.

Kosten

De kosten bedragen € 25-50. De kosten zijn € 25 per set (inhoud: 4 etherische oliën). Na 3 maanden dient de patiënt over te stappen op een andere set geuren indien er nog onvoldoende effect is opgetreden.

Aanvaardbaarheid

Reuktraining kost de patiënt weinig tijd en moeite, geeft geen bijwerkingen en is daardoor een aanvaardbare behandeling.

Haalbaarheid

De werkgroep verwacht geen haalbaarheidsproblemen.

Waarom deze aanbeveling/rationale?

Er is geen wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van reuktraining bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en langdurig reukverlies. Bij andere postvirale infecties met reukverlies bespoedigt en vergroot reuktraining mogelijk het reukherstel. Omdat reuktraining mogelijk helpt in het herstelproces en geen bijwerkingen kent, doen we een zwakke aanbeveling voor reuktraining bij deze patiënten.

Aanbeveling reuktraining

Bespreek de mogelijkheid van reuktraining bij patiënten die 4 weken na COVID-19 nog een reukstoornis hebben. Verwijzing naar een KNO-arts voor reuktraining is niet nodig.

Bij keuze voor reuktraining: adviseer de training tweemaal per dag uit te voeren gedurende tenminste 3-6 maanden.

Referenties

- Addison AB, Wong B, Ahmed T, Macchi A, Konstantinidis I, Huart C, et al. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1704-19. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.12.641. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453291.
- Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2015;125:1763-6. DOI: 10.1002/lary.25245. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26031472.
- Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope* 2014;124:826-31. DOI: 10.1002/lary.24340. Epub 2013 Sep 19. PMID: 23929687.
- Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope* 2006;116:1858-63.
- Kang YJ, Cho JH, Lee MH, Kim YJ, Park CS. The diagnostic value of detecting sudden smell loss among asymptomatic COVID-19 patients in early stage: The possible early sign of COVID-19. *Auris Nasus Larynx* 2020;47:565-73. DOI: 10.1016/j.anl.2020.05.020. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32553562. PMCID: PMC7282761.
- Kattar N, Do TM, Unis GD, Migneron MR, Thomas AJ, McCoul ED. Olfactory training for postviral olfactory dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;164:244-54. DOI: 10.1177/0194599820943550. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32660334.
- O'Byrne L, Webster KE, MacKeith S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;7:CD013876. DOI: 10.1002/14651858.CD013876.pub2. PMID: 34291813. PMCID: PMC8406942.
- Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Cutrupi S, Salzano G, Chiesa-Estomba CM, Saussez S, De Riu G. Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long-lasting olfactory disorders in COVID-19 patients. *Rhinology* 2021;59:21-5. DOI: 10.4193/Rhin20.515. PMID: 33290446.

Bijlagen bij module 15

Implementatieplan

Module Aanbeveling(en)	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
We bevelen corticosteroïden (systemisch of nasaal) niet aan bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en persisterend reukverlies (\geq 4 weken).	< 1 jaar	Geen of, indien er eerst wel corticosteroïden werden ingezet, een vermindering van de kosten.	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken	Wetenschappelijke verenigingen	
Bespreek de mogelijkheid van reuktraining bij patiënten die 4 weken na COVID-19 nog een reukstoornis hebben. Verwijzing naar een KNO-arts voor reuktraining is niet nodig. Bij keuze voor reuktraining: adviseer de training tweemaal per dag uit te voeren gedurende tenminste 3-6 maanden.	< 1 jaar	De kosten bedragen € 25-50.	-	De patiënten maken kosten voor de reuktrainingset.	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van een behandeling met corticosteroïden en/of reuktherapie bij patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt en aanhoudende reuk- en smaakklasten hebben?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 30-04-2021
Periode: 2019-2021	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Carla Sloof (NHG)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ In dit geval het zoekblok voor covid-19 en het systematic review filter	
Toelichting en opmerkingen:	
Voor deze vraag is gezocht met de elementen covid (P) , geursmaakstoornissen (P) en behandeling met corticosteroïden / (reuk)therapie (I)	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 30-04-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCTs. De literatuurzoekactie leverde 122 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	45	26	49
RCTs	64	28	73
Totaal	109	54	122

Zoekstrategie

Embase

Embase Session Results (29 Apr 2021)

No.	Query	Results
#9	#5 AND #7 NOT #6	64
#8	#5 AND #6	45
#7	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3292601
#6	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid)	725672

	NEAR/2 (review* OR overview* OR synthe*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthe*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab	
#5	#4 AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) NOT ('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial':it OR 'note':it)	546
#4	#1 AND #2 AND #3	617
#3	'corticosteroid'/exp OR 'nose spray'/exp OR 'nose drops'/exp OR 'olfactory training'/exp OR corticosteroid*:ab,ti,kw OR steroid*:ab,ti,kw OR glucocorticoid*:ab,ti,kw OR prednison*:ab,ti,kw OR prednisolon*:ab,ti,kw OR methylprednis*:ab,ti,kw OR dexamethason*:ab,ti,kw OR 'nasal spray*':ab,ti,kw OR 'nose spray*':ab,ti,kw OR 'nasal drop*':ab,ti,kw OR intranasal*:ab,ti,kw OR beclometason*:ab,ti,kw OR beclomethas on*:ab,ti,kw OR mometasone*:ab,ti,kw OR momethason*:ab,ti,kw OR fluticasone*:ab,ti,kw OR training*:ab,ti,kw OR nasal*:ti,kw OR oral*:ti,kw OR therap*:ti,kw OR treat*:ti,kw OR p harmaco*:ti,kw OR drug*:ti,kw OR nonpharmaco*:ti,kw OR train*:ti,kw	5999873
#2	'smelling and taste'/exp OR 'smelling disorder'/exp OR 'taste disorder'/exp OR 'olfactory system'/exp OR 'gustatory system'/exp OR smell*:ab,ti,kw OR odor*:ab,ti,kw OR taste*:ab,ti,kw OR tasting:a b,ti,kw OR gustat*:ab,ti,kw OR ageus*:ab,ti,kw OR dysgeus*:ab,ti,kw OR hypogeus*:ab,ti,kw OR olfact*:ab,ti,kw OR anosm*:ab,ti,kw OR dysosm*:ab,ti,kw OR hypo sm*:ab,ti,kw OR parosm*:ab,ti,kw OR phantosm*:ab,ti,kw OR anodm*:ab,ti,kw OR pvod:a b,ti,kw	195024
#1	('coronavirus disease 2019')/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ab,ti,kw OR 'covid 19':ab,ti,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ab,ti,kw OR sars2:ab,ti,kw OR 'ncov 2019':ab,ti,kw OR 'sars coronavirus 2':ab,ti,kw OR 'sars corona virus 2':ab,ti,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ab,ti,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ab,ti,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ab,ti,kw OR 'corona virus*':ab,ti,kw OR 'pneumonia virus*':ab,ti,kw OR cov:ab,ti,kw OR ncov:ab,ti,kw OR wuhan:ab,ti,kw) AND [2019-2030]/py	137282

Ovid/Medline

Database(s): **Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily** 1946 to April 29, 2021

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid*' or "sars cov 2" or 'sars2' or sarscov2 or sarscov-2 or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	143608
2	exp smell/ or exp taste/ or exp olfaction disorders/ or exp taste disorders/ or exp olfactory perception/ or exp taste perception/ or smell*.ab,ti,kf. or Odor.ab,ti,kf. or taste.ab,ti,kf. or tasting.ab,ti,kf. or gustat*.ab,ti,kf. or ageus*.ab,ti,kf. or dysgeus*.ab,ti,kf. or hypogeus*.ab,ti,kf. or olfact*.ab,ti,kf. or anosm*.ab,ti,kf. or dysosm*.ab,ti,kf. or hyposm*.ab,ti,kf. or parosm*.ab,ti,kf. or phantosm*.ab,ti,kf. or anodm*.ab,ti,kf. or pvod.ab,ti,kf.	116315

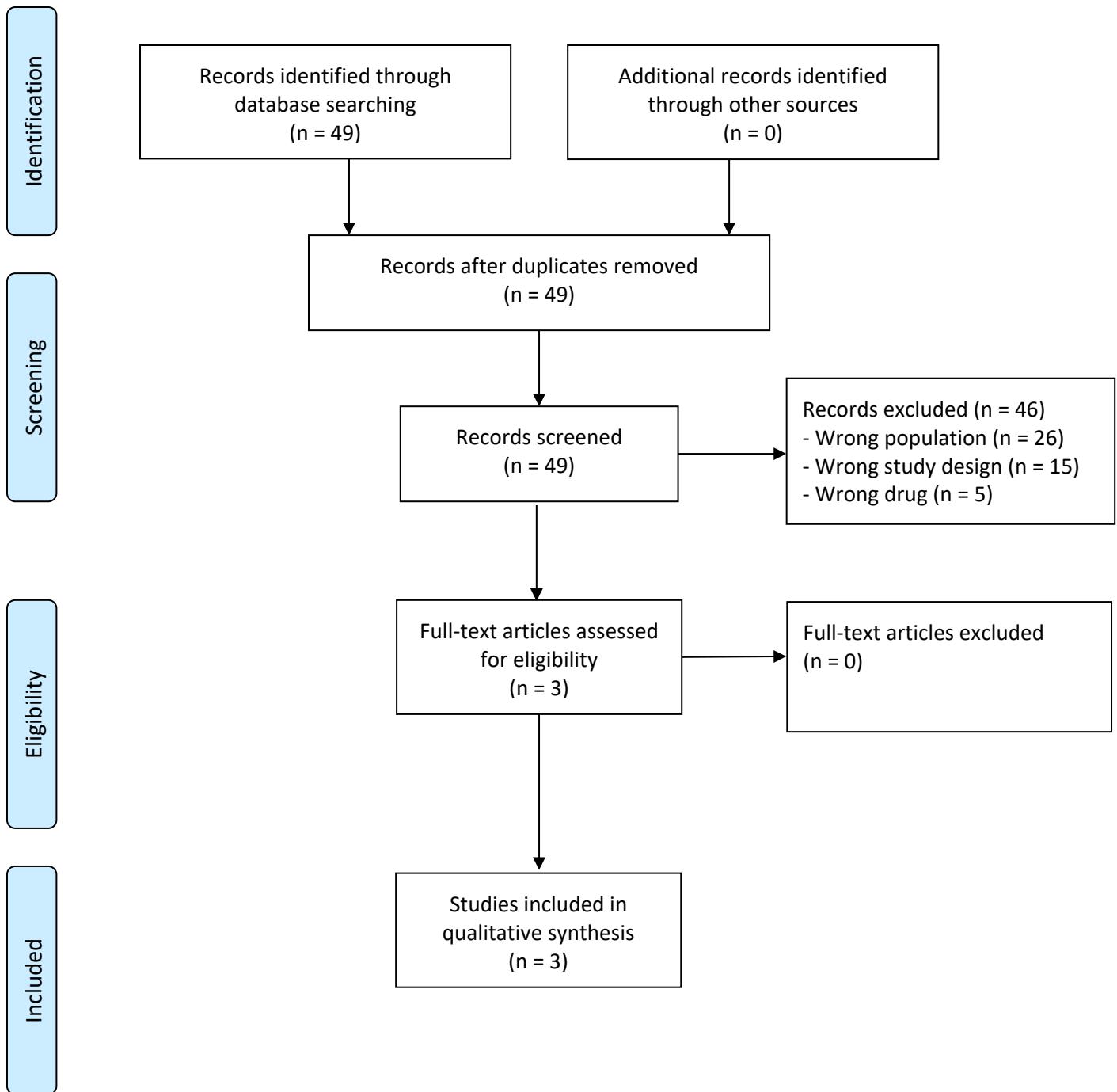
	exp Adrenal Cortex Hormones/ or exp Pregnadienediols/ or exp aerosols/ or exp administration, intranasal/ or corticosteroid*.ab,ti,kf. or steroid*.ab,ti,kf. or glucocorticoid*.ab,ti,kf. or prednison*.ab,ti,kf. or prednisolon*.ab,ti,kf. or methylprednis*.ab,ti,kf. or dexamethason*.ab,ti,kf. or 'nasal spray*'.ab,ti,kf. or 'nose spray*'.ab,ti,kf. or 'nasal drop*'.ab,ti,kf. or 'nose drop*'.ab,ti,kf. or intranasal*.ab,ti,kf. or beclometason*.ab,ti,kf. or beclomethason*.ab,ti,kf. or mometason*.ab,ti,kf. or momethason*.ab,ti,kf. or fluticasone*.ab,ti,kf. or training.ab,ti,kf. or nasal*.ti,kf. or oral*.ti,kf. or Therap*.ti,kf. or treat*.ti,kf. or pharmaco*.ti,kf. or drug*.ti,kf. or nonpharmaco*.ti,kf. or train*.ti,kf.	
3		4292365
4	1 and 2 and 3	229
5	limit 4 to dt="20191201-20220101"	217
6	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or ((data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthe*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthe*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	495227
7	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or Random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2110825
8	(5 and (dutch or english).la.) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (comment/ or editorial/)	201
9	8 and 6	26
10	(8 and 7) not 6	28

UPDATE 03-09-2021 (eindsearch)

	EMBASE AND [30-4-2021]/sd	OVID/MEDLINE limit to up="20210430-20210831"	Ontdubbeld
SRs	24	18	32
Primair onderzoek	44	17	50
Totaal	68	35	82

PRISMA flowchart

a. Systematic reviews



b. Primary research

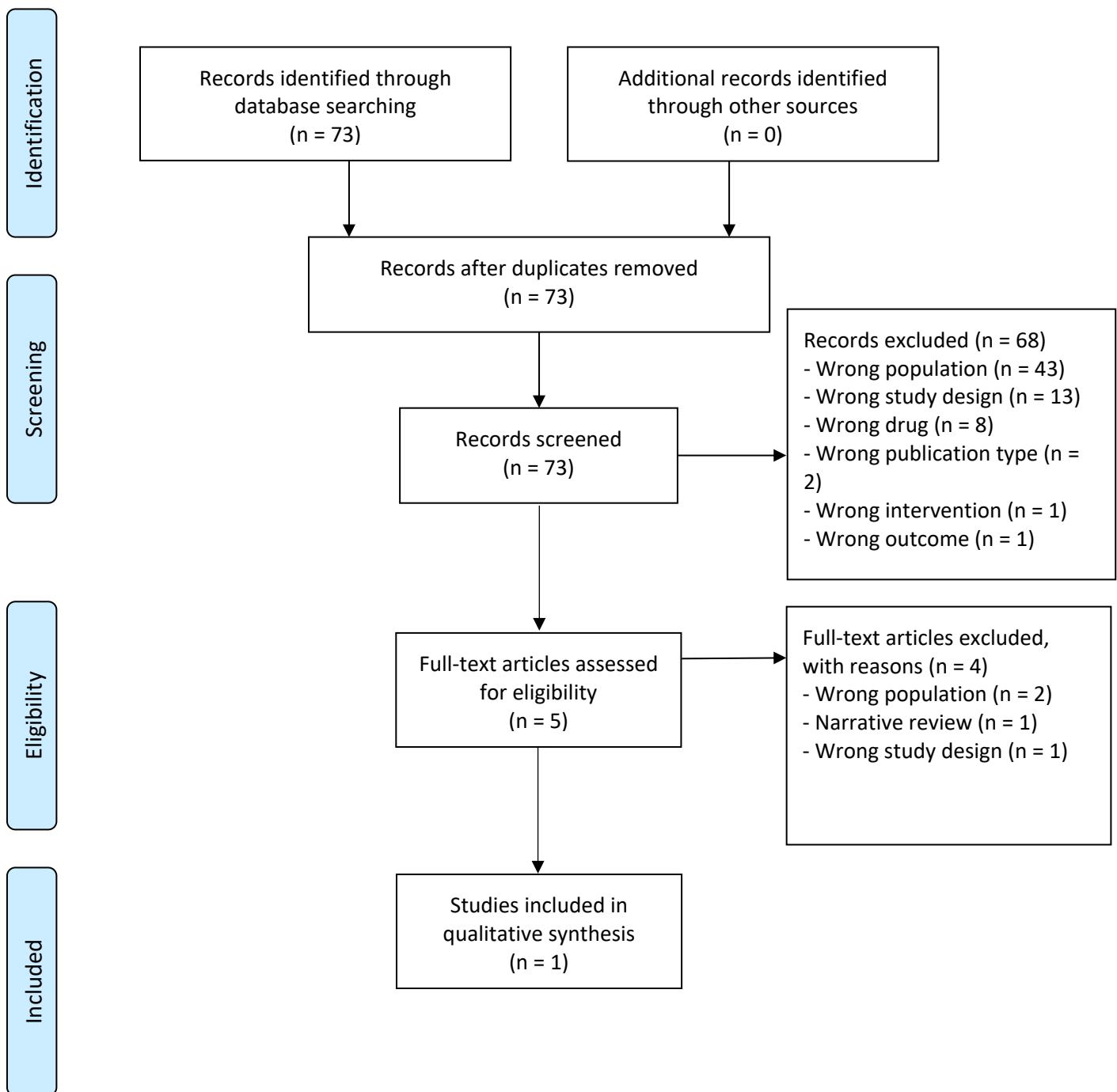


Table of excluded studies

Primary research

Author and year	Reason for exclusion
Abdelalim, 2021	Wrong population
Huart, 2021	Narrative review
Rashid, 2021	Wrong population
Singh, 2021	Wrong study design: no RCT

Characteristics of included studies

Study reference	Patient characteristics	Interventions	Outcome measures	Effect sizes	Comments
Vaira et al, 2021 Study design: Open-label RCT Setting: ?, Italy Duration of follow-up: 40 days	<p>Patient group: patients with COVID-19 related anosmia for more than 30 days</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 years - previous confirmed COVID-19 infection - recovered from COVID-19 confirmed twice - Connecticut chemosensory clinical research center (CCCRC) test score ≤ 40 (e.g. anosmia or severe hyposmia) at 30 days after clinical onset. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - history of olfactory dysfunction - trauma, surgery or radiotherapy in the oral and nasal cavities - self-reported allergic rhinitis or rhinosinusitis, psychiatric or neurological diseases - contraindication to corticosteroid therapy <p>All patients N: 18 Mean age: 42.1 (27-57)</p> <p>Group 1 N: 9 Mean (range) age: 42.6 (27-55) Drop outs: none</p> <p>Group 2 N: 9 Mean (range) age: 41.6 (28-57) Drop outs: none</p>	<p>Group 1 Corticosteroids (systemic prednisone and nasal irrigation with betamethasone, ambroxol, and rinazine) for 15 days</p> <p>Group 2 No treatment</p>	<p>CCCRC, median (IQR)</p>	<p>Baseline</p> <p>Group 1: 10 (10-20)</p> <p>Group 2: 20 (0-30)</p> <p>20 days</p> <p>Group 1: 70 (40-70)</p> <p>Group 2: 30 (10-30)</p> <p>40 days</p> <p>Group 1: 90 (60-100)</p> <p>Group 2: 60 (20-70)</p>	<p>Funding: Unknown</p> <p>Limitations: Open-label RCT: no blinding</p>

Risk of bias tables

Study reference	Was the allocation sequence adequately generated? ^a	Was the allocation adequately concealed? ^b	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? ^c Were patients, healthcare providers, data collectors, outcome assessors or data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent? ^d	Are reports of the study free of selective outcome reporting? ^e	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias? ^f	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure ^g LOW Some concerns HIGH
Vaira et al. 2021	Definitely yes; Reason: Randomization with computer generated random numbers	Definitely yes; Reason: Randomization with computer generated random numbers	Definitely no; Reason: Patients and health care providers were not blinded. Outcome assessors were blinded.	Definitely yes; Reason: There was no loss to follow-up.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely yes; Reason: No other problems noted	SOME CONCERNS

- a) Randomization: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
- b) Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomization process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomization (performed at a site remote from trial location). Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomization procedures or open allocation schedules.
- c) Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments, but this should not affect the risk of bias judgement. Blinding of those assessing and collecting outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment or data collection (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is usually not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary. Finally, data analysts should be blinded to patient assignment to prevent that knowledge of patient assignment influences data analysis.
- d) If the percentage of patients lost to follow-up or the percentage of missing outcome data is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up or missing outcome data differ between treatment groups, bias is likely unless the proportion of missing outcomes compared with observed event risk is not enough to have an important impact on the intervention effect estimate or appropriate imputation methods have been used.
- e) Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available (in publication or trial registry), then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
- f) Problems may include: a potential source of bias related to the specific study design used (e.g. lead-time bias or survivor bias); trial stopped early due to some data-dependent process (including formal stopping rules); relevant baseline imbalance between intervention groups; claims of fraudulent behavior; deviations from intention-to-treat (ITT) analysis; (the role of the) funding body. Note: The principles of an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.
- g) Overall judgement of risk of bias per study and per outcome measure, including predicted direction of bias (e.g. favors experimental, or favors comparator). Note: the decision to downgrade the certainty of the evidence for a particular outcome measure is taken based on the body of evidence, i.e. considering potential bias and its impact on the certainty of the evidence in all included studies reporting on the outcome.

Module 16 Voedingsinterventies

Achtergrond

Bij COVID-19 kunnen symptomen optreden die ondervoeding en sarcopenie in de hand werken. Uit het COVOED-onderzoek onder 407 COVID-19-patiënten opgenomen in 4 algemene en academische ziekenhuizen in Nederland, blijkt dat bijna de helft ondervoed was en bijna driekwart een hoog risico op spiermassaverlies had [Wierdsma, 2021]. Verlies van gewicht en spiermassa blijkt veelvuldig voor te komen, zowel onder COVID-19-patiënten die in het ziekenhuis opgenomen zijn geweest als onder patiënten die thuis uitgezocht zijn [Di Filippo 2021]. Bij personen die voldoende eten en inactief zijn, is er een gevaar voor gewichtstoename en zelfs een afname van spiermassa in combinatie met gewichtstoename, waardoor het spiermassaverlies gemaskeerd kan worden. Bij patiënten met spiermassaverlies zou een voedingsbehandeling moeten worden ingezet en worden voortgezet, ook na behandeling in het ziekenhuis. De LESA Ondervoeding geeft hiervoor handvatten [LESA Ondervoeding]. Onduidelijk is of er onderzoek gedaan is naar voedingsinterventies ter preventie of behandeling van ondervoeding bij specifiek patiënten met doorgemaakte COVID-19.

Uitgangsvraag

Welke voedingsinterventie kunnen we aanbevelen bij patiënten die risico lopen op spiermassaverlies ≥ 4 weken na COVID-19?

Clinical question

Which nutrition management is helpful in the recovery process of patients at risk for loss of muscle mass ≥ 4 weeks after COVID-19?

Search and select

Table 1. PICO

Population	Adults at risk for loss of muscle mass ≥ 4 weeks after COVID-19
Intervention	Any type of nutrition management
Comparison	Usual care
Outcomes	<u>Crucial</u> Physical functioning <u>Important</u> Muscle mass Muscle strength Exercise intolerance Body weight Protein intake Quality of life
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, RCTs Follow-up: not specified

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2020 until 12-4-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO. The appendices (*Bijlagen bij deze module*) contains the PRISMA flowchart showing the number of hits, and the reasons of exclusion. The search was updated on September 3rd 2021.

Relevant outcome measures

The working group defined the outcome measures as follows:

- Physical functioning: as assessed by a validated performance questionnaire/test (e.g. the Short Physical Performance Battery, Barthel Index, 6 minute walk-test)
- Muscle mass: estimated by bioelectrical impedance analysis (BIA), whole-body DXA scans, computed tomography (CT) analysis or air displacement plethysmography.
- Muscle strength: as assessed by dynamometry.

The working group defined 5.0 to 6.5 kg as reasonable estimates of meaningful changes in grip strength measured with a hand dynamometer [Bohannon 2019]. For all other continuous outcomes, the working group defined 10% of the mean or median baseline value of the study groups as a minimal clinically (patient) important difference

Results

Only one systematic review was found that met the criteria for inclusion in this summary of literature [Mechanick 2020]. However, they reported that no original research was found for nutrition risk assessment during outpatient follow-up; weight management (loss, maintenance, or gain) to improve recovery; the effect of targeted protein-energy goals on reducing risk of post-COVID-19 complications; the impact of registered dietitian nutritionist (RDN) counseling; energy expenditure and goal-directed nutrition therapy with prolonged critical illness and post-ICU care. No additional RCTs (published after the systematic review) were found.

Conclusion

We found no original research for any type of nutrition management in the chronic/post-COVID patients.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Er is geen wetenschappelijk onderzoek gedaan naar voeding/dieetadviezen bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19. Resultaten van het COVOED-onderzoek laten zien dat de prevalentie van voedingsgerelateerde klachten hoog is onder COVID-19-patiënten die in het ziekenhuis opgenomen zijn geweest. Goede, eiwitrijke voeding kan in combinatie met beweging zorgen voor opbouw van spiermassa en preventie van verlies van spiermassa bij ziekte, slechte voedingsinname en inactiviteit. Helaas is er nog geen onderzoek gedaan naar de invloed van voedingsinterventies bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19.

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen onderzoeken beschikbaar over het effect van voedingsinterventies bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De werkgroep schat in dat patiënten met langdurige klachten na COVID-19 graag hulp willen om zich beter te voelen en beter te herstellen, en voedingsadviezen van de huisarts en/of diëtist daarom graag ter harte nemen.

Kosten

Algemeen voedingsadvies bij de huisarts valt, afhankelijk van de duur van het consult, onder de kosten van een enkel of dubbel consult (€ 10,51 of € 21,03).

Behandeling door een diëtist is opgenomen in de regeling Paramedische herstelzorg COVID-19 voor 7 uur voor een eerste behandeltermijn van 6 maanden. Indien nodig kan dit verlengd worden met nog een behandeltermijn van 6 maanden en dan nogmaals 7 uur.

Aanvaardbaarheid

Er zijn geen noemenswaardige bezwaren met betrekking tot de aanvaardbaarheid van het krijgen van een voedings-/dieetadvies.

Haalbaarheid

Elke (huis)arts is in staat om algemene voedingsadviezen te geven. Mocht dit onvoldoende zijn en/of als de (huis)arts zich hier niet bekwaam in voelt, dan kan de patiënt verwezen worden naar de diëtist. Een bezoek aan de diëtist of huisbezoek door de diëtist is relatief laagdrempelig, is vaak in de buurt bij de patiënt. Met goede begeleiding is het voor veel patiënten haalbaar om hun voedingspatroon aan te passen.

Waarom deze aanbeveling/rationale?

- Veel mensen met langdurige klachten na COVID-19, die thuis door ziekte meerdere dagen geen of nauwelijks beweging hebben gehad of in het ziekenhuis opgenomen zijn geweest, hebben een risico op ondervoeding en een verminderde spiermassa. Er zijn geen onderzoeken beschikbaar over het effect van voedingsinterventies bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19.
- Dieetbehandeling kan, in combinatie met beweging, bijdragen aan een goed gewicht en een gunstige lichaamssamenstelling c.q. opbouw van spiermassa en verbetering van de voedingstoestand en functionaliteit

Aanbevelingen

Voorlichting

- Leg uit bij patiënten met risico op spiermassaverlies dat spiermassaverlies snel optreedt, maar langzaam herstelt zonder aanvullende maatregelen op het gebied van voeding en bewegen.
- Geef informatie over de gevolgen van spiermassaverlies en het belang van goede voeding.
- Adviseer eiwitrijke voeding en extra eetmomenten (6 x per dag) en adviseer om dit met bewegen te combineren. Evalueer na 2 weken de eiwitinname en voortuitgang ten aanzien van spierzwakte.
- We bevelen het gebruik van voedingssupplementen niet aan (zie module Medicamenteuze behandeling).
- Verwijs zo nodig naar Thuisarts.nl (<https://www.thuisarts.nl/mager-geworden/ik-ben-te-veel-afgevallen-en-wil-weer-sterker-worden>).

Verwijzing

- Zet bij patiënten bij wie in het ziekenhuis al een indicatie voor een voedingsinterventie was gesteld deze behandeling door de diëtist voort.

- Verwijs naar de diëtist bij evident onvoldoende eiwitinname wanneer een algemeen voedingsadvies niet toereikend is (geweest).
- Verwijs patiënten ook naar de diëtist bij onvoldoende herstel van de spierzwakte. In dit geval heeft een gecombineerde voedings- en beweeginterventie door de fysiotherapeut de voorkeur. De noodzaak voor deze gecombineerde interventie geldt zeker bij ouderen.

Referenties

- Bohannon RW. Minimal clinically important difference for grip strength: a systematic review. *J Phys Ther Sci* 2019;31:75-8.
- Di Filippo L, De Lorenzo R, D'Amico M, Sofia V, Roveri L, Mele R, et al. COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, hospitalisation: A post-hoc analysis of a prospective cohort study. *Clin Nutr* 2021 ;40:2420-26. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.043. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33160700. PMCID: PMC7598735
- Mechanick JI, Carbone S, Dickerson RN, Hernandez BJD, Hurt RT, Irving SY, et al.; ASPEN COVID-19 Task Force on Nutrition Research. Clinical nutrition research and the COVID-19 pandemic: a scoping review of the ASPEN COVID-19 Task Force on Nutrition Research. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021;45:13-31. DOI: 10.1002/jpen.2036. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33094848.
- Mensink PAJS, De Bont MAT, Remijnse-Meester TA, Kattemölle-van den Berg S, Liefaard AHB, Meijers JMM, et al. Landelijke Eerstelijns Samenwerkingsafspraak (LESA) Ondervoeding. Verkrijgbaar via <https://richtlijnen.nhg.org/landelijke-eerstelijns-samenwerkingsafspraken/ondervoeding>.
- Wierdsma NJ, Kruizenga HM, Konings LA, Krebbers D, Jorissen JR, Joosten M-HI, et al. Poor nutritional status, risk of sarcopenia and nutrition related complaints are prevalent in COVID-19 patients during and after hospital admission. *Clin Nutr ESPEN* 2021 Apr 20. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.03.021 [Epub ahead of print]. PMCID: PMC8056328

Bijlagen bij Module 16

Implementatieplan

Module Aanbeveling(en)	Tijdschap voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvooraarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdschap)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
<p>Voedingsinterventies</p> <p><u>Voorlichting</u></p> <p>Leg uit bij patiënten met risico op spiermassaverlies dat spiermassaverlies snel optreedt, maar langzaam herstelt zonder aanvullende maatregelen op het gebied van voeding en bewegen.</p> <p>Geef informatie over de gevolgen van spiermassaverlies en het belang van goede voeding.</p> <p>Adviseer eiwitrijke voeding en extra eetmomenten (6 x per dag) en adviseer om dit met bewegen te combineren.</p> <p>Evalueer na 2 weken de eiwitinname en voortuitgang ten aanzien van spierzwakte.</p> <p>We bevelen het gebruik van voedingssupplementen niet aan (zie module Medicamenteuze behandeling).</p> <p>Verwijs zo nodig naar Thuisarts.nl (https://www.thuisarts.nl/mager-geworden/ik-ben-te-veel-afgevallen-en-wil-weer-sterker-worden)</p>	< 1 jaar	Geen	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	

Zet bij patiënten bij wie in het ziekenhuis al een indicatie voor een voedingsinterventie was gesteld deze behandeling door de diëtist voort.	< 1 jaar	Geen, dit is standaard beleid.			Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	
Verwijs naar de diëtist bij evident onvoldoende eiwitinname wanneer een algemeen voedingsadvies niet toereikend is (geweest).	< 1 jaar	Onduidelijk. Waarschijnlijk zullen meer patiënten worden doorverwezen, maar het is mogelijk dat de baten op termijn groter zijn.	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	
Verwijs patiënten ook naar de diëtist bij onvoldoende herstel van de spierzwakte. In dit geval heeft een gecombineerde voedings- en beweeginterventie door de fysiotherapeut de voorkeur. De noodzaak voor deze gecombineerde interventie geldt zeker bij ouderen.	< 1 jaar	Onduidelijk. Waarschijnlijk zullen meer patiënten worden doorverwezen. Dit zal dan in eerste instantie een stijging van de kosten geven. Het is echter mogelijk dat op termijn mogelijk juist kosten worden bespaard.	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Welke voedingsinterventie kunnen we aanbevelen bij patiënten die risico lopen op spiermassaverlies ≥ 4 weken na COVID-19?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 12-04-2021
Periode: 2019-2021	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Carla Sloof (NHG)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ In dit geval het zoekblok voor covid-19	
Toelichting en opmerkingen:	
Voor deze vraag is gezocht met de elementen post-acute covid (P) en voeding (I)	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 12-04-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en primaire onderzoeken. De literatuurzoekactie leverde 130 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	12	11	13
Primair onderzoek	80	92	117
Totaal	92	103	130

Zoekstrategie

Embase

Embase Session Results (12 Apr 2021)

No	Query	Results
#9	#6 NOT #7	80
#8	#6 AND #7	12
	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab	7216
#7	#4 AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp) NOT ('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial':it OR 'note':it)	62
#6		92

#5	#4 AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp)	115
#4	#1 AND #2 AND #3	129
#3	'nutrition'/exp/mj OR 'diet therapy'/exp/mj OR 'nutritional parameters'/exp/mj OR 'nutritional science'/exp/mj OR nutrition*:ab,ti,kw OR diet:ab,ti,kw OR dietary:ab,ti,kw OR malnutrition:ab,ti,kw OR malnourish*:ab,ti,kw OR 'weight manag*':ab,ti,kw OR 'weight control*':ab,ti,kw OR 'weight loss':ab,ti,kw OR 'protein supplement*':ab,ti,kw OR 'protein enrich*':ab,ti,kw OR 'high protein':ab,ti,kw	1806 998
#2	'long term care'/exp/mj OR 'survivor'/mj OR 'long covid':ab,ti,kw OR longcovid:ab,ti,kw OR postcovid:ab,ti,kw OR 'post covid':ab,ti,kw OR 'long term effect*':ab,ti,kw OR 'longterm effect*':ab,ti,kw OR 'late effect*':ab,ti,kw OR 'long term complication*':ab,ti,kw OR 'longterm complication*':ab,ti,kw OR 'longterm disease':ab,ti,kw OR 'long term disease':ab,ti,kw OR 'late complication*':ab,ti,kw OR 'long haul*':ab,ti,kw OR longhaul*:ab,ti,kw OR postacute:ab,ti,kw OR 'post acute':ab,ti,kw OR postviral*:ab,ti,kw OR 'post viral*':ab,ti,kw OR 'post discharg*':ab,ti,kw OR convalescen*:ab,ti,kw OR sequelae:ti,kw OR surviv*:ti,kw OR post:ti,kw OR ((('long term' OR longterm OR late OR persist* OR ongoing OR enduring OR longlast* OR chronic OR lengthy OR residual OR relaps* OR remission* OR linger* OR permanent* OR consequences OR sequelae OR burden)):ab,ti)	9547 17
#1	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR covid 19*:ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	1302 42

Ovid/Medline

Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to April 09, 2021>

#	Searches	Results
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. Or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandemic*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid*' or "sars cov 2" or 'sars2' or sarscov2 or sarscov-2 or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	136956
2	exp Long Term Adverse Effects/ or exp Long-Term Care/ or (long-covid or longcovid or postcovid or post-covid or long-term-effect* or longterm-effect* or late-effect* or long-term-complication* or longterm-complication* or longterm-disease or long-term-disease or late-complication* or long-haul* or longhaul* or postacute or post-acute or subacute or sub-acute or postviral* or post-viral* or post-discharg* or convalescen*).ti,ab,kf. or (sequelae or surviv* or post).ti,kf. or (((long-term or longterm or late or persist* or ongoing or enduring or longlast* or chronic or lengthy or residual or relaps* or remission* or linger* or permanent* or multi-system or multisystem) adj4 (symptom* or sign or signs or manifestation* or consequences or sequelae or burden)).ti,ab,	634787
3	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review*	491816

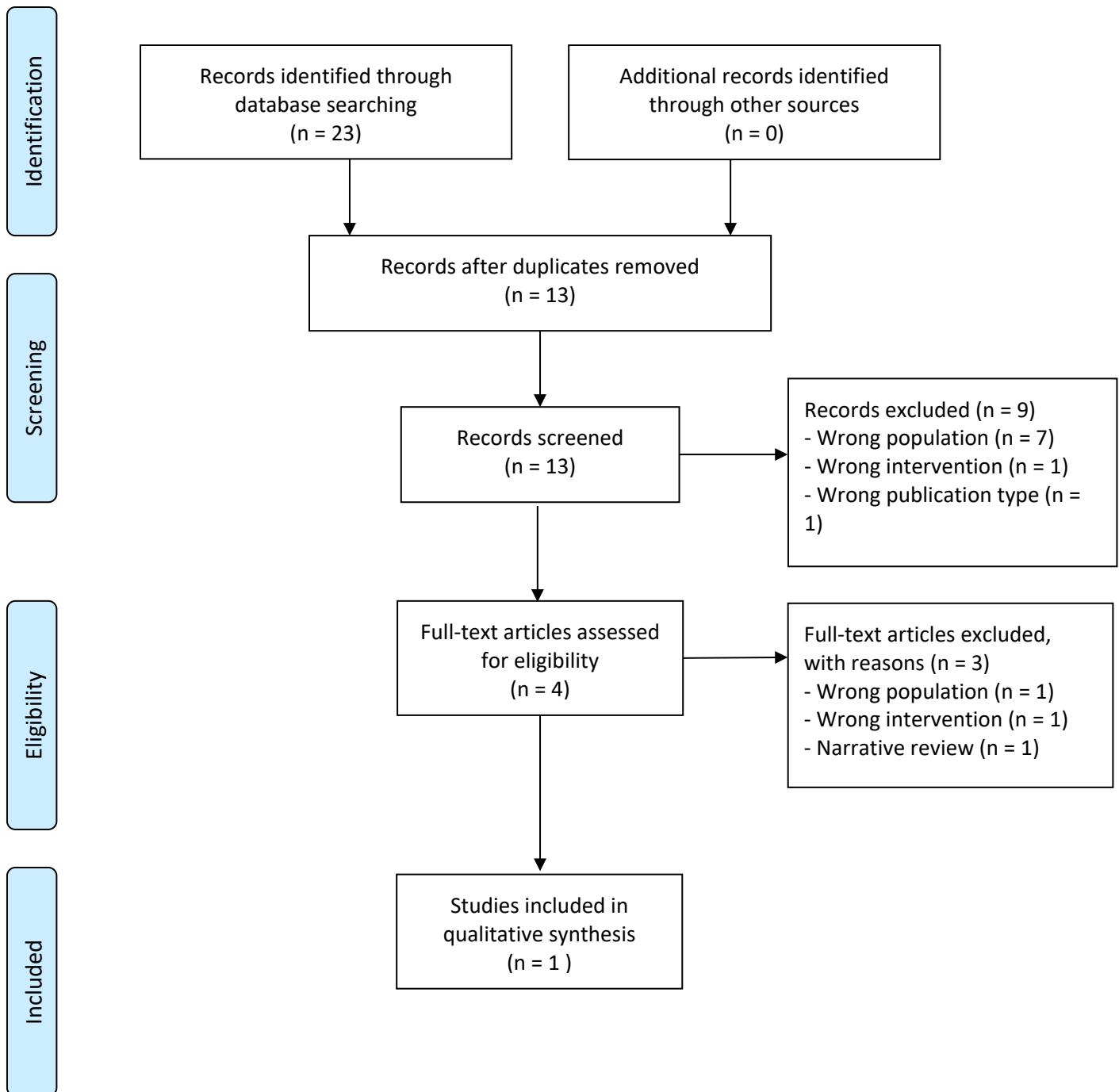
	or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-Base*)).ti,ab,kf. or ((data extraction" or "data source*" and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	
4	exp "diet, food and nutrition"/ or exp Nutrition Therapy/ or exp Nutrition Assessment/ or exp Nutritional Sciences/ or nutrition*.ti,ab,kf. Or diet.ti,ab,kf. or Dietary.ti,ab,kf. or malnutrition.ti,ab,kf. or malnourish*.ti,ab,kf. or weight-manag*.ti,ab,kf. or weight-control*.ti,ab,kf. or protein-supplement*.ti,ab,kf. or protein-Enrich*.ti,ab,kf. or high-protein.ti,ab,kf.	2150618
5	1 and 2 and 4	121
6	(5 and (dutch or english).la.) not (exp Child/ not exp Adult/)	114
7	limit 6 to dt="20191201-20220101"	106
8	3 and 7	11
9	7 not 3 not (comment/ or editorial/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	92

UPDATE 03-09-2021 (eindsearch)

	EMBASE AND [12-4-2021]/sd	OVID/MEDLINE limit to up="20210412-20210831"	Ontdubbeld
SRs	5	6	9
Primair onderzoek	86	80	124
Totaal	91	86	133

PRISMA flowchart

a. Systematic reviews



b. RCTs and observational studies

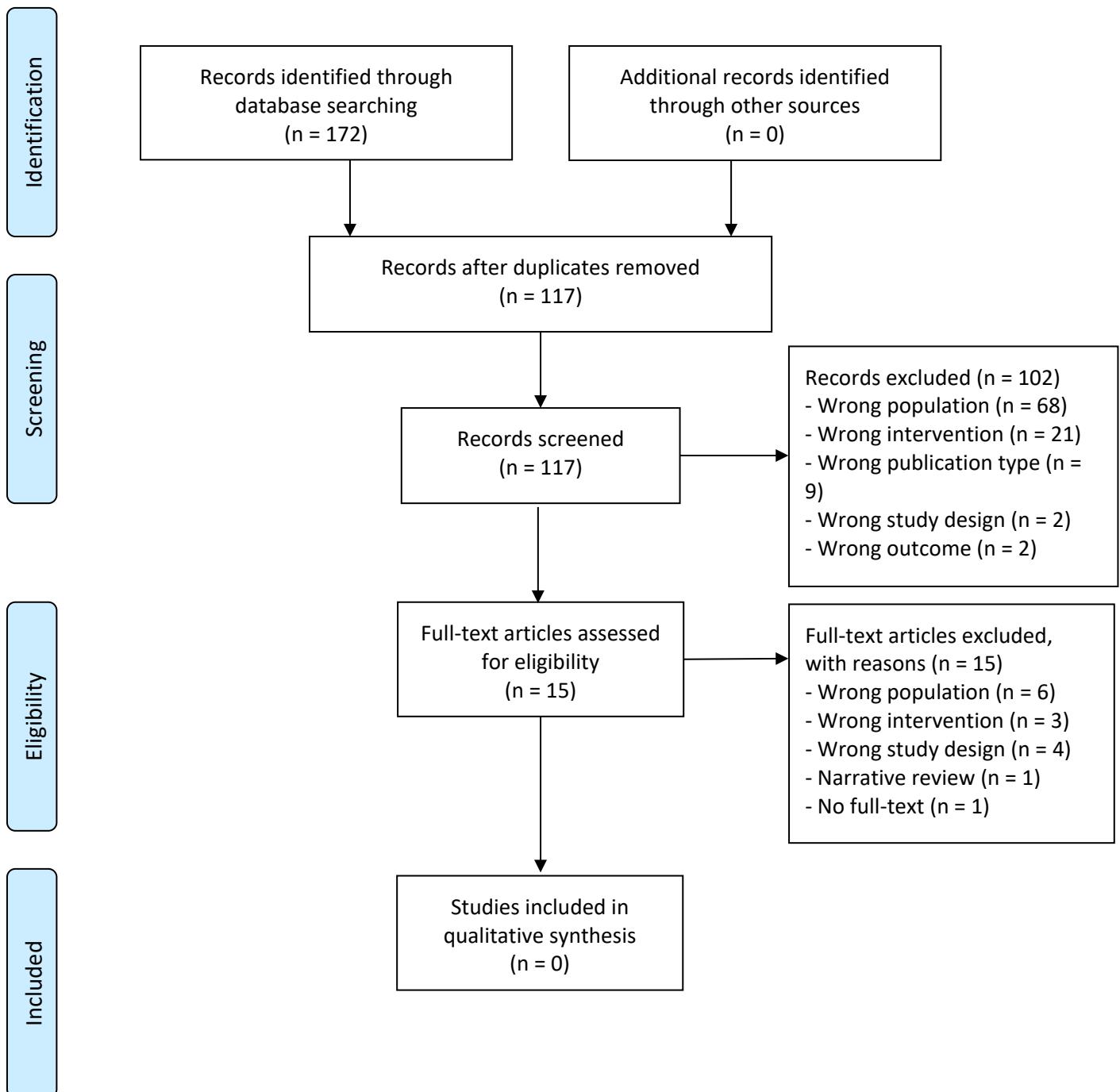


Table of excluded studies

Systematic reviews

Author and year	Reason for exclusion
Ali, 2021	Wrong intervention: nutritional screening approach
Yamamoto, 2020	Wrong population: no long COVID
Zhang, 2020	Narrative review

Primary research

Author and year	Reason for exclusion
Alberca, 2021	No full-text available
De Lorenzo, 2020	Wrong intervention
Di Fillippo, 2020	Wrong population: no long COVID
Grant, 2020	Wrong population: no long COVID
Heyns, 2020	Wrong population: no long COVID
Hoier Atzb, 2020	Wrong study design: interviews
Iannaccone, 2020	Wrong intervention
Kirwan, 2020	Wrong population: no COVID
Knorr, 2020	Wrong population: no COVID
Lawrence, 2020	Wrong study design: survey
Li, 2020	Wrong study design: survey
Maniuk, 2020	Narrative review
Philip, 2020	Wrong population: no COVID
Pizzini, 2020	Wrong study design: observational study
Salini, 2020	Wrong intervention

Module 17 Fysiek trainingsprogramma

Achtergrond

Patiënten kunnen na een doorgemaakte COVID-19 vermoeidheid en een verminderde belastbaarheid of verminderde fysieke fitheid ervaren (zie module Natuurlijk beloop). Patiënten kunnen hun fysieke fitheid naar verwachting verbeteren met fysieke training. Mogelijk zorgt dit ook voor een vermindering van de vermoeidheidsklachten.

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van een fysiek trainingsprogramma bij patiënten die ≥ 4 weken geleden COVID-19 hebben doorgemaakt? En indien deze interventie wordt aangeraden, wat dient dan de vorm, frequentie, intensiteit en duur van het programma te zijn?

Clinical question

Wat is the value of a physical exercise program in patients at least 4 weeks after SARS-CoV-2 infection. And if this intervention can be endorsed, which frequency, intensity, type and duration of the training should be recommended?

Search and select

Table 1: PICO

Patients	patients at least 4 weeks after SARS-CoV-2 infection
Intervention	structural physical exercise program
Comparison	usual care/no physical exercise program/waiting list control/other (physical) exercise program (yoga, mobilization exercises, personal advise)
Outcome measures	<i>Critical</i> <i>physical functioning</i> <i>quality of life</i> <i>physical fitness</i> <i>Important</i> <i>muscle strength</i> <i>fatigue</i> <i>physical activities</i> <i>adverse events</i> <i>return to work</i>
Other selection criteria	Study design: systematic review (SR), randomized controlled trials (RCTs), comparative observational studies For the search update (September 2021): SRs and RCTs Follow-up: not specified

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) and Cinahl (via Ebsco) were searched with relevant search terms from inception up to and including June 7, 2021. The search was updated on September 7, 2021. The detailed search strategy is presented under the tab Methods (Verantwoording) / in the Annex (Totstandkoming). Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO (table 1). In the literature searched at Jun 7, eight studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text articles, all eight

studies were excluded. The appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowchart showing the number of hits, and the reasons of exclusion.

Relevant outcome measures

The working group defined the outcome measures as follows:

- Physical functioning: as determined with a validated physical performance test (e.g., the 6-minute walk test).
- Quality of Life: as determined with a validated quality of life questionnaire (e.g., 36-item Short Form Health Survey-36, EuroQol-5D). Subscales of quality of life questionnaires were not included.
- Physical fitness: as determined with a cardiopulmonary exercise test (CPET) or submaximal exercise test.
- Muscle strength: as assessed using dynamometry or as expressed as the one repetition maximum or maximal wattage (Wmax).
- Fatigue: as assessed using a validated fatigue questionnaire (e.g. Fatigue Severity Scale (FSS), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)).
- Physical activity: as determined with accelerometry or pedometry.
- Return to work as defined in the included studies
- Adverse events as defined in the included studies

For all continuous outcomes, the working group defined 10% of the mean or median baseline value of the study groups as a minimal clinically (patient) important difference. Given the variety in methods to determine and report adverse events, the working group did not define the minimal clinically (patient) important difference but evaluated the differences after data extraction.

Results

Two RCTs were included in the analysis of the literature. Results and conclusions are summarized in the summary of findings tables (table 2 and 3).

Table 2. Summary of findings physical training versus no physical training

Population: recovering COVID-19 patients

Intervention: unsupervised 6-week home exercise program

Comparator: short educational instructions at baseline

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
		control	exercise		
Physical functioning 28 weeks	Measured by: 6MWD Scale: - High better Based on data from 119 patients in 1 study ¹	15.17 % improvement from baselineMea n	84.81 % improvement from baselineMea n	Low Due to very serious imprecision and some concerns considering risk of bias ²	Exercise may improve physical functioning at 28-week follow-up
Physical functioning 6 weeks	Measured by: 6MWD Scale: - High better	17.09 % improvement from	80.20 % improvement from	Low Due to very serious imprecision and some	Exercise may improve physical functioning at 6-week follow-up

	Based on data from 119 patients in 1 study ³	baselineMean n Difference: MD 65.45 higher (CI 95% 43.80 higher - 87.10 higher)	concerns considering risk of bias ⁴	
Quality of life 28 weeks	Measured by: SF-12 PCS Scale: - High better Based on data from 105 patients in 1 study ⁵ Follow up 28 weeks	5.20 Mean Difference: MD 2.69 higher (CI 95% 0.06 higher - 5.32 higher)	Low Due to serious imprecision and serious risk of bias ⁶	Exercise may improve quality of life at 28-week follow-up
Quality of life 6 weeks	Measured by: SF-12 PCS Scale: - High better Based on data from 112 patients in 1 study ⁷ Follow up 28 weeks	3.84 Mean Difference: MD 3.79 higher (CI 95% 1.24 higher - 6.35 higher)	Low Due to serious imprecision and serious risk of bias ⁸	Exercise may improve quality of life at 6-week follow-up
Adverse events 6 weeks	Measured by: number of events Scale: - Lower better Based on data from 112 patients in 1 study ⁹ Follow up 28 weeks	0 Mean Difference: MD 0.00 lower (CI 95% -0.06 lower - 0.06 lower)	Low Due to very serious imprecision and serious risk of bias ¹⁰	There were too few who experienced the adverse events, to determine whether exercise made a difference

6MWD: 6-minute walk test; SF-12 PCS: 12-item Short Form Health Survey-12; MD: mean difference; CI: confidence interval.

1. Primary study. **Baseline/comparator** Primary study. Supporting references [1].

2. **Imprecision: serious.** Low number of patients, Only data from one study; **Risk of bias: serious.** Lack of blinding

3. Primary study. **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention. Supporting references [Li, 2021].

4. **Imprecision: very serious.** Low number of patients, Only data from one study; **Risk of bias: serious.** Lack of blinding

5. Primary study. **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention. Supporting references [Li, 2021].

6. **Imprecision: very serious.** Low number of patients, Only data from one study; **Risk of bias: serious.** Lack of blinding

7. Primary study. **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention. Supporting references [Li, 2021].

8. **Imprecision: very serious.** Low number of patients, Only data from one study; **Risk of bias: serious.** Lack of blinding

9. Primary study. Baseline/comparator Control arm of reference used for intervention. Supporting references [Li, 2021].

10. Imprecision: very serious. Low number of patients, Only data from one study; **Risk of bias: serious.** Lack of blinding

Table 3. Summary of findings physical low versus high intensity physical training

Population: Older men with post-COVID-19 sarcopenia

Intervention: High-intensity aerobic training for 8 weeks

Comparator: Low-intensity aerobic training for 8 weeks

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates Low-intensity High-intensity	Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
Quality of life 6 months	Measured by: SarQOL Scale: - High better Based on data from 69 patients in 1 study ¹	72.6 Mean Difference: MD 10.4 lower (CI 95% 9.97 lower - 10.83 lower)	Low Due to very serious imprecision ²	Low-intensity aerobic training may improve quality of life compared to high-intensity training at 6-month follow-up
Quality of life 8 weeks	Measured by: SarQOL Scale: - High better Based on data from 73 patients in 1 study ³	69.0 Mean Difference: MD 8.50 lower (CI 95% 8.08 lower - 8.92 lower)	Low Due to very serious imprecision ⁴	Low-intensity aerobic training may improve quality of life compared to high-intensity training at 8-week follow-up

Handgrip strength 6 months	Measured by: Hand dynamometer Scale: - High better Based on data from 69 patients in 1 study ⁵	34.3 kgMean Difference: MD 3.90 lower (CI 95% 3.52 lower - 4.28 lower)	Low Due to very serious imprecision ⁶	Low-intensity aerobic training may improve handgrip strength compared to high-intensity training at 6-month follow-up
Handgrip strength 8 weeks	Measured by: Hand dynamometer Scale: - High better Based on data from 73 patients in 1 study ⁷	31.5 kgMean Difference: MD 1.70 lower (CI 95% 1.45 lower - 1.95 lower)	Low Due to very serious imprecision ⁸	Low-intensity aerobic training may have little or no difference on handgrip strength compared to high-intensity training at 8-week follow-up

SarQOL: Sarcopenia and Quality of Life questionnaire; MD: mean difference; CI: confidence interval.

1. Primary study. **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention. Supporting references [Nambi, 2021].
2. **Imprecision: very serious.** Low number of patients, Only data from one study;
3. Primary study. **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention. Supporting references [Nambi, 2021].
4. **Imprecision: very serious.** Low number of patients, Only data from one study;
5. Primary study. **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention. Supporting references [Nambi, 2021].
6. **Imprecision: very serious.** Low number of patients, Only data from one study;
7. Primary study. **Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention. Supporting references [Nambi, 2021].
8. **Imprecision: very serious.** Low number of patients, Only data from one study;

Description of studies

Table 4: Baseline characteristics of included studies

Study (country)	Participants (number, age, other important characteristics (inclusion criteria))	Comparison	Study duration and drop-out	Outcome measures	Comments	Risk of bias
Li, 2021 (China)	N=119 patients after hospitalization Age: 50.61±10.98 Sex: 55.5% female Severe COVID-19: 31.9% Length of inpatient stay (days): 26.18±15.25 Days from hospital discharge to baseline: 70.07±16.85 Baseline 6MWD (m): 507.18±88.27	Intervention: Unsupervised home-based 6-week exercise program Control: short educational instructions at baseline	<u>Follow-up</u> 28 weeks <u>Lost to follow-up</u> Intervention: 8 lost contact; 3 discontinued intervention Control: 5 lost contact	6MWT (primary); Squat time; pulmonary function; quality of life; perceived dyspnoea		Some concerns for patient reported outcomes, due to lack of patient blinding
Nambi, 2021 (Saudi Arabia)	N=76 community-dwelling men	Intervention: high-intensity aerobic	<u>Follow-up</u> 6 months <u>Lost to follow-up</u>	Handgrip strength (primary); muscle	Only men were included in the study	Some concerns, no intention-

	Age: control 63.2±3.1; intervention 64.1±3.2 Sex: 100% male BMI (kg/m^2): control 23.1 ± 1.6; Intervention 22.8±1.7 Baseline VO_2 max ($\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$): control 17.8±1.2; intervention 17.6±1.1	exercise for 8 weeks Control: low-intensity aerobic exercise for 8 weeks Both groups were prescribed resistance training	Intervention: 4 (1 personal inconvenience, 1 recurrent infection, 2 abnormal vital signs) Control: 3 (2 personal inconvenience, 1 recurrent infection)	quantity (arm, thigh, calf); kinesiophobia; quality of life		to-treat analysis.
--	---	--	---	---	--	--------------------

The RCT by Li (2021) compared an unsupervised home-based 6-week exercise program with no exercise. The program comprised breathing control and thoracic expansion, aerobic exercise and limb muscle strength exercise, delivered via smartphone, and remotely monitored with heart rate telemetry. Exercise intensity prescribed for aerobic exercise was based on heart rate reserve and ranged from 30%–40% for tier 1 to 40%–60% for tier 3. The study included 120 patients aged 18–75 years recovering from COVID-19, discharged from 3 hospitals in China. The primary outcome was functional exercise capacity post-treatment measured with the 6 minute walking test (6MWT).

The RCT by Nambi (2021) compared low-intensity aerobic exercise with high-intensity aerobic exercise in community-dwelling older men with post-COVID 19 sarcopenia. All participants performed resistance training with weights based on an individual, personal strength assessment, and were instructed to perform aerobic training exercises for 8 weeks (4 times a week, 30 minutes) by a trained physiotherapist, either at low intensity (40–60% of maximum heart rate) or at high intensity (60–80% of maximum heart rate). The study from Saudi Arabia included 76 men aged 60–80 years with post-COVID-19 sarcopenia, defined as appendicular skeletal muscle mass index score <7.0 kg/m^2 . The primary outcome was handgrip strength.

Conclusions

Summary of findings and conclusions are presented in tables 2 and 3. The critical outcome physical fitness and the important outcomes fatigue, physical activities and return to work were not reported in the included studies.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Ongeveer 10% van de patiënten na doorgemaakte COVID-19 rapporteert na 4 weken nog beperkingen in het dagelijks functioneren als gevolg van vermoeidheid, dyspneu bij fysieke inspanning, balansstoornissen en/of krachtsverlies (Greenhalgh, 2020). Op dit moment zijn er nog slechts een beperkt aantal onderzoeken beschikbaar waarin het effect van een fysiek trainingsprogramma is onderzocht. Er zijn aanwijzingen dat een ongesuperviseerd fysiek trainingsprogramma van 6 weken positieve effecten heeft bij patiënten na doorgemaakte COVID-19. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat bij oudere mannen met sarcopenie na COVID-19 een trainingsprogramma van 8 weken met een lage intensiteit, gericht op het aerobe uithoudingsvermogen, gunstigere effecten heeft dan een hoogintensief programma. De kwaliteit van

het bewijs is echter zeer laag en het is de vraag in hoeverre de resultaten van deze onderzoeken te generaliseren zijn naar de gehele populatie in Nederland.

Ondanks de beperkte wetenschappelijke onderbouwing verwacht de werkgroep dat de klachten na een SARS-CoV-2-infectie (gedeeltelijk) reversibel zijn, naar analogie van de kennis over trainingseffecten bij coronair lijden, COPD en oncologische aandoeningen met oefen- en fysiotherapie.

Het is belangrijk dat de oefen- of fysiotherapeut samen met de patiënt inventariseert wat het huidige en gewenste niveau van fysieke fitheid, functioneren en participatie is, en het trainingsprogramma hierop afstemt. Voor meer handvatten voor mogelijke meetinstrumenten verwijzen we naar de het [KNGF-standpunt](#) (KNGF, 2021). Bij sommige patiënten is een *cardiopulmonary exercise test* (CPET; maximaaltest) geïndiceerd om de belastbaarheid te bepalen en een verwijzing naar de ergotherapeut en/of diëtist gewenst. Zie de modules Inspanningsdiagnostiek, Energiemanagement en Voedingsinterventies voor de betreffende indicaties. Soms is het wenselijk om ook de sociale omgeving van de patiënt bij de interventie te betrekken.

Gezien de beperkte wetenschappelijke literatuur is het niet mogelijk om een specifiek trainingsprogramma of een specifieke dosering aan te raden. Op basis van FITT-principes (Frequentie, Intensiteit, Tijdsduur, Type) dient rekening te worden gehouden met de individuele belastbaarheid van de patiënt en wordt aangeraden om de balans tussen belasting en belastbaarheid regelmatig te evalueren. Hierbij is het belangrijk om ook aandacht te hebben voor het verdelen van energie in het geheel van de dagelijkse activiteiten van de patiënt. Overmatige vermoeidheid na inspanning (*post exertional malaise*) lijkt na COVID-19 een frequent voorkomend probleem. Hiernaast is de ervaring uit de praktijk dat er soms te intensief getraind werd/wordt, met overtraining als gevolg. De werkgroep acht het dan ook belangrijk dat gedurende de trainingsperiode geregeld wordt nagevraagd of er sprake is van overmatige vermoeidheid, benauwdheid, spierpijn en/of koorts tot 2 dagen na de training. Deze aspecten kunnen gemonitord worden met de Borgschaal (Borg, 1982; zie ook het KNGF-standpunt voor aanvullende adviezen over de inzet van de Borgschaal). Waar nodig kan de trainingsintensiteit aangepast worden en meer aandacht worden gegeven aan de energieverdeling. Desgewenst kan hierbij worden samengewerkt of afgestemd met een ergotherapeut (zie module Energiemanagement).

Kwaliteit van bewijs

De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten fysiek functioneren en kwaliteit van leven was laag. Door het ontbreken van data over de cruciale uitkomstmaat fysieke fitheid is de overkoepelende bewijskracht zeer laag. Hier ligt een kennislacune. De aanbevelingen zijn gebaseerd op aanvullende argumenten, waaronder expert opinie, waar mogelijk onderbouwd met (indirect) bewijs.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Er is variatie in de voorkeuren van patiënten over een fysiek trainingsprogramma en over de vorm van een eventueel programma. Begeleiding in een oefenzaal is voor sommige patiënten belangrijk om grip te krijgen op de balans tussen belasting en belastbaarheid. Naast groepsbegeleiding hebben patiënten vaak behoefte hebben aan 1-op-1-begeleiding. Andere patiënten willen het programma juist graag thuis uitvoeren. De ruimte en tijd voor fysieke belasting wisselt ook per patiënt en hangt

samen met de fysieke en/of emotionele belasting die thuis, op werk of in de sociale omgeving wordt ervaren. Het is belangrijk om deze voorkeuren te inventariseren en te respecteren.

Kosten

Oefen- en fysiotherapie maakt deel uit van de regeling Paramedisch herstelzorg (2021). De therapie wordt vergoed uit de basisverzekering (maar gaat wel ten koste van het eigen risico) indien de huisarts of medisch specialist de patiënt < 6 maanden na afloop van het acute infectiestadium verwijst. Indien de patiënt hier geen beroep op wil doen, wordt de therapie niet vergoed uit de basisverzekering. De regeling loopt vooralsnog tot augustus 2022.

Aanvaardbaarheid

Er worden geen problemen met betrekking tot de aanvaardbaarheid verwacht.

Haalbaarheid

Er worden geen problemen met betrekking tot de haalbaarheid verwacht.

Waarom deze aanbeveling/rationale?

De werkgroep verwacht op basis van ervaring dat met oefen- en fysiotherapie de ervaren beperkingen in het dagelijks functioneren als gevolg van vermoeidheid, dyspneu bij fysieke inspanning, balansstoornissen en/of krachtsverlies (gedeeltelijk) reversibel zijn. De werkgroep kiest daarom voor een zwakke positieve aanbeveling over de inzet van een fysiek trainingsprogramma. Er is gekozen voor een termijn van 6 weken na infectie omdat een deel van de patiënten tussen 4 en 6 weken nog spontaan herstelt.

Aanbevelingen

Overweeg oefen- of fysiotherapie bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 die na ≥ 6 weken nog beperkingen ervaren in het dagelijks functioneren als gevolg van een verminderde inspanningstolerantie, vermoeidheid bij fysieke inspanning of dyspneu bij fysieke inspanning, balansproblemen en/of een verminderde spierkracht.

Voor oefen- en fysiotherapeuten

Bepaal samen met de patiënt het huidige en gewenste niveau van functioneren. Gebruik indien beschikbaar hierbij ook de gegevens uit de cardiopulmonary exercise test (CPET). Stel op basis hiervan een behandelplan op.

Monitor de belasting en belastbaarheid van de patiënt gedurende de training(speriode). Pas zo nodig de trainingsintensiteit aan en geef adviezen over de energieverdeling over de dag.

Zie ook de modules:

- Inspanningsdiagnostiek: voor adviezen over de indicaties voor een cardiopulmonary exercise test (CPET).
- Energiemanagement: voor adviezen over de indicaties voor verwijzing (via de huisarts of medisch specialist) naar een ergotherapeut voor begeleiding met betrekking tot energiemanagement.

- Voedingsinterventies: voor adviezen over de indicaties voor verwijzing (via de huisarts of medisch specialist) naar een diëtist.

Referenties

- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ 2020;370:m3026. Published 2020 Aug 11.
- KNGF Standpunt 'Fysiotherapie bij patiënten met COVID-19'. Versie 2.0. Amersfoort: Koninklijk NederlandsGenootschap voor Fysiotherapie (KNGF), 2020.
<https://www.kngf2.nl/binaries/content/assets/kennisplatform/onbeveiligd/coronavirus/kngf-standpunt-covid-19-versie-2.0.pdf>.
- Li J, Xia W, Zhan C, Liu S, Yin Z, Wang J, et al. A telerehabilitation programme in post-discharge COVID-19 patients (TERECO): a randomised controlled trial. Thorax 2021 Jul 26:thoraxjnl-2021-217382. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217382. Epub ahead of print. PMID: 34312316. PMCID: PMC8318721.
- Nambi G, Abdelbasset WK, Alrawaili SM, Elsayed SH, Verma A, Vellaiyan A, et al. Comparative effectiveness study of low versus high-intensity aerobic training with resistance training in community-dwelling older men with post-COVID 19 sarcopenia: a randomized controlled trial. Clin Rehabil 2021 Aug 3:2692155211036956. DOI: 10.1177/02692155211036956. Epub ahead of print. PMID: 34344230.

Bijlagen bij module 17

Implementatieplan

Module Aanbeveling(en)	Tijdschap voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdschap)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Overweeg oefen- of fysiotherapie bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 die na ≥ 6 weken nog beperkingen ervaren in het dagelijks functioneren als gevolg van een verminderde inspanningstolerantie, vermoeidheid bij fysieke inspanning, of dyspneu bij fysieke inspanning, balansproblemen en/of een verminderde spierkracht.	< 1 jaar	Onduidelijk. Waarschijnlijk wordt een groot gedeelte van de patiënten die nu in aanmerking komen voor oefen- of fysiotherapie op dit moment (2021) al verwezen.	-	Momenteel geen. De bereidheid van het volgen van en verwijzen naar fysiotherapie zou kunnen afnemen indien de huidige (2021) paramedische herstelzorgregeling niet verlengd wordt.	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	
<u>Voor oefen- en fysiotherapeuten</u> Bepaal samen met de patiënt het huidige en gewenste niveau van functioneren. Gebruik indien beschikbaar hierbij ook de gegevens uit de cardiopulmonary exercise test (CPET). Stel op basis hiervan een behandelplan op.	< 1 jaar	Onduidelijk. Mogelijk zullen oefen- en fysiotherapeuten meer patiënten doorverwijzen naar een ergotherapeut, diëtist of voor een CPET. Dit zal dan in eerste instantie een stijging van de kosten geven. Het is echter mogelijk dat op termijn mogelijk juist kosten worden bespaard.	-	Momenteel geen. De bereidheid van patiënten om verwezen te worden/van fysiotherapeuten om te verwijzen zou kunnen afnemen indien de huidige (2021) paramedische herstelzorgregeling niet verlengd wordt.	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	KNGF en VvOCM	

<p>Monitor de belasting en belastbaarheid van de patiënt gedurende de training(speriode). Pas zo nodig de trainingsintensiteit aan en geef adviezen over de energieverdeling over de dag.</p> <p>Zie ook de modules:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inspanningsdiagnostiek: voor adviezen over de indicaties voor een cardiopulmonary exercise test (CPET). • Energiemanagement: voor adviezen over de indicaties voor verwijzing (via de huisarts of medisch specialist) naar een ergotherapeut voor begeleiding met betrekking tot energiemanagement. • Voedingsinterventies: voor adviezen over de indicaties voor verwijzing (via de huisarts of medisch specialist) naar een diëtist. 							
---	--	--	--	--	--	--	--

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Wat is de waarde van een fysiek trainingsprogramma bij patiënten die ≥ 4 weken geleden COVID-19 hebben doorgemaakt? En indien deze interventie wordt aangeraden, wat dient dan de vorm, frequentie, intensiteit en duur van het programma te zijn?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase, Cinahl	Datum: 2-3-2021, 30-3-2021, 7-6-2021, 7-9-2021
Periode: tot zie toelichting	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorf (Kennisinstituut)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok wordt naar de betreffende link op de website verwezen.	

Toelichting en opmerkingen:

7-9-2021

Update zonder wijzigingen in de strategie

7-6-2021

geüpdatet en ontdubbeld t.o.v. Rayyan. NB. Voor Cinahl gebruik gemaakt van andere filters, waardoor het aantal referenties groter is dan in de vorige twee zoekopdrachten.

Beide sleutelartikelen worden gevonden.

30-3-2021

De zoekstrategie uitgebreid met trefwoord training en strength in Embase. Training in Ovid/Medline valt onder exercise therapy. Strength wordt vertaald naar muscle strength. In beide databases training meegenomen als title/keyword en strength als title/abstract/keyword. Vervolgens de referenties ontdubbeld tegen de aantallen die in Rayyan stonden. In Cinahl training en strength toegevoegd als textword.

2-3-2021

Voor deze vraag is gezocht met de volgende elementen:

COVID-19 EN (exercise of training of fysiotherapie)

De sleutelartikelen worden gevonden, zij het dat het artikel van de BMJ niet in het eindresultaat zit vanwege het ontbreken van het studiedesing.

Te gebruiken voor richtlijnen tekst:

In de databases Embase, Ovid/Medline en Cinahl is op 29 maart 2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over de waarde van een (structureel) fysiek trainingsprogramma bij volwassen patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt. De literatuurzoekactie leverde 1383 unieke treffers op.

Zoekopbrengst

7-9-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Cinahl	Ontdubbeld t.o.v. Rayyan 7-6-2021
SRs	374	327	126	139
RCTs	560	374	627	346
Observationele studies	1465	1303	457	692
Overig				

Totaal				1177
7-6-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Cinahl	Ontdubbeld t.o.v. Rayyan
SRs	287	249	83	105
RCTs	379	263	436	461
Observationele studies	1065	927	302	527
Overig				
Totaal				
30-3-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Cinahl	Ontdubbeld t.o.v. Rayyan
SRs	235	204	29	118
RCTs	264	199	9	168
Observationele studies	817	677	168	534
Overig				
Totaal				
2-3-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Cinahl	Ontdubbeld
SRs	146	129	10	188
RCTs	159	105	4	212
Observationele studies	500	393	95	704
Overig				
Totaal				1104

Zoekstrategie

7-6-2021

Embase

No.	Query	Results
#14	#12 NOT #11 NOT #10 OBS	1065
#13	#11 NOT #10 RCT	379
#12	#6 AND #9	1001
#11	#6 AND #8	306
#10	#6 AND #7 SR	287
#9	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1	6387238

No.	Query	Results
	(study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	
#8	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2500470
#7	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews':jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemati* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT ('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'conference review':it OR 'editorial':it OR 'letter':it OR 'note':it)	533576
#6	#5 NOT ('conference abstract':it OR 'editorial':it OR 'letter':it OR 'note':it) NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1868
#5	#3 AND #4	2695
#4	'sport'/exp OR 'kinesiotherapy'/exp OR 'kinesiology'/exp OR 'training'/exp OR 'endurance'/exp OR 'physiotherapy'/exp OR 'exercise'/exp OR 'strength'/exp OR 'physical therap*':ti,ab,kw OR 'physio therap*':ti,ab,kw OR 'physiotherap*':ti,ab,kw OR exercis*:ti,ab,kw OR 'endurance':ti,ab,kw OR 'physical activit*':ti,ab,kw OR ((recover* NEAR/3 physical NEAR/2 (function* OR fitness)):ti,ab,kw) OR kinesiotherap*:ti,ab,kw OR kinesiolog*:ti,ab,kw OR 'sport':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR training*:ti,kw OR strength:ti,ab,kw	1465569
#3	'coronavirus disease 2019'/exp OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR ('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw	112472

No.	Query	Results
#2	. AND systematic AND review AND of AND changes AND recovery AND in AND physical AND function AND fitness AND after AND severe AND acute AND respiratory AND syndrome	1
#1	returning AND to AND physical AND activity AND after AND 'covid 19' AND bmj AND 2021	1

Ovid/Medline

#	Searches	Results
12	10 not 9 not 8 OBS	927
11	9 not 8 RCT	263
10	4 and 7	1062
9	4 and 6	330
8	4 and 5 SR	249
7	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3851127
6	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. Or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2126121
5	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-Base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	500029
4	3 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	3994
3	1 and 2	4493
2	exp Sports/ or exp Physical Therapy Modalities/ or Exercise Therapy/ or exp Exercise/ or exp Muscle strength/ or physical Therap*.ti,ab,kf. or physio Therap*.ti,ab,kf. or physiotherap*.ti,ab,kf. or exercis*.ti,ab,kf. or endurance.ti,ab,kf. or physical activit*.ti,ab,kf. or (recover* adj3 physical adj2 (function* or fitness)).ti,ab,kf. or kinesiotherap*.ti,ab,kf. or kinesiolog*.ti,ab,kf. or sport.ti,ab,kf. or sports.ti,ab,kf. or strength.ti,ab,kf. or training.ti,kw.	1109642
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. Or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid19' or "covid 19" or "sars cov 2" or 'sars2' or 'ncov 2019' or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or	154607

	"severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	
--	---	--

Cinahl

#	Query	Results
S11	S9 NOT S8 NOT S7 OBS	302
S10	S8 NOT S7 RCT	436
S9	S3 AND S6	407
S8	S3 AND S5	461
S7	S3 AND S4 SR	83
S6	(MH "Case Control Studies") OR (MH "Case Studies") OR (MH "Cross Sectional Studies") OR (MH "Prospective Studies") OR (MH "Retrospective Panel Studies") OR (MH "Correlational Studies") OR TI "case control" OR TI "case referent" OR AB "case referent*" OR TI "case stud*" OR AB "case stud*" OR TI "case series" OR AB "case series" OR TI cohort* OR AB cohort* OR TI "cross sectional" OR AB "cross sectional" OR TI "follow up" OR AB "follow up" OR TI longitudinal OR AB longitudinal OR TI retrospective* OR AB retrospective* OR TI prospective* OR AB prospective* OR TI observational OR AB observational OR TI "Controlled before and after" OR AB "Controlled before and after" OR TI "Interrupted time series" OR AB "Interrupted time series" OR TI Correlational OR AB Correlational	1,316,050
S5	(MH "Clinical Trials") OR (PT (Clinical trial)) OR (MH "Random Assignment") OR (MH "Quantitative Studies") OR (TX ((clini* N1 trial*) OR (singl* N1 blind*) OR (singl* N1 mask*) OR (doubl* N1 blind*) OR (doubl* N1 mask*) OR (tripl* N1 blind*) OR (tripl* N1 mask*) OR (random* N1 allocat*) OR placebo* OR ((waitlist* OR (wait* and list*)) and (control* OR group)) OR "treatment as usual" OR tau OR (control* N3 (trial* OR study OR studies OR group*)) OR randomized OR randomised))	1,782,120
S4	(MH "Meta Analysis") or TX (meta-analy* or metanaly* or metaanaly* or meta analy*) or TX (systematic* N5 review*) or (evidence* N5 review*) or (methodol* N5 review*) or (quantitativ* N5 review*) or TX (systematic* N5 overview*) or (evidence* N5 overview*) or (methodol* N5 overview*) or (quantitativ* N5 overview*) or TX (systematic* N5 survey*) or (evidence* N5 survey*) or (methodol* N5 survey*) or (quantitativ* N5 survey*) or TX (systematic* N5 overview*) or (evidence* N5 overview*) or (methodol* N5 overview*) or (quantitativ* N5 overview*) or TX (pool* N2 data) or (combined N2 data) or (combining N2 data) or (pool* N2 trials) or (combined N2 trials) or (combining N2 trials) or (pool* N2 studies) or (combined N2 studies) or (combining N2 studies) or (pool* N2 results) or (combined N2 results) or (combining N2 results)	248,142
S3	S1 AND S2	2,591
S2	(MH "Physical Therapy" OR MH "Sports" OR MH "Training Effect (Physiology)" OR MH "Exercise") OR TI ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports) OR AB ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR training OR strength OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports)	600,014
S1	(MH "COVID-19") OR ((MH "Coronaviridae Infections") OR (MH "Coronaviridae") OR TI ((coronavirus* OR "corona virus*" OR "pneumonia virus*" OR cov OR ncov) AND (outbreak OR wuhan))) OR covid19 OR "covid 19" OR ((coronavirus* OR "corona virus*") AND 2019) OR "sars cov 2" OR sars2 OR "ncov 2019" OR ncov OR "sars coronavirus 2" OR "sars corona virus"	52,226

	2" OR "severe acute respiratory syndrome cov 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov2") OR AB ((coronavirus* OR "corona virus*" OR "pneumonia virus*" OR cov OR ncov) AND (outbreak OR wuhan))) OR covid19 OR "covid 19" OR ((coronavirus* OR "corona virus*") AND 2019) OR "sars cov 2" OR sars2 OR "ncov 2019" OR ncov OR "sars coronavirus 2" OR "sars corona virus 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov2")	
--	--	--

30-3-2021

Embase

No.	Query	Results
#4	'sport'/exp OR 'kinesiotherapy'/exp OR 'kinesiology'/exp OR 'training'/exp OR 'endurance'/exp OR 'physiotherapy'/exp OR 'exercise'/exp OR 'strength'/exp OR 'physical therap*':ti,ab,kw OR 'physio therap*':ti,ab,kw OR 'physiotherap*':ti,ab,kw OR exercis*:ti,ab,kw OR 'endurance':ti,ab,kw OR 'physical activit*':ti,ab,kw OR ((recover* NEAR/3 physical NEAR/2 (function* OR fitness)):ti,ab,kw) OR kinesiotherap*:ti,ab,kw OR kinesiolog*:ti,ab,kw OR 'sport':ti,ab,kw OR sports:ti,ab,kw OR training*:ti,kw OR strength:ti,ab,kw	1465569

Ovid/Medline

2	exp Sports/ or exp Physical Therapy Modalities/ or Exercise Therapy/ or exp Exercise/ or exp Muscle strength/ or physical Therap*.ti,ab,kf. or physio Therap*.ti,ab,kf. or physiotherap*.ti,ab,kf. or exercis*.ti,ab,kf. or endurance.ti,ab,kf. or physical activit*.ti,ab,kf. or (recover* adj3 physical adj2 (function* or fitness)).ti,ab,kf. or kinesiotherap*.ti,ab,kf. or kinesiolog*.ti,ab,kf. or sport.ti,ab,kf. or sports.ti,ab,kf. or strength.ti,ab,kf. or training.ti,kw.	1093253
---	---	---------

Cinahl

2	(MH "Physical Therapy+" OR MH "Sports+" OR MH "Training Effect (Physiology)" OR MH "Exercise+") OR TI ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports) OR AB ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR training OR strength OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports)	594,342
---	---	---------

2-3-2021

Embase

No.	Query	Results
#17	#15 AND #16	1
#16	#10 OR #11 OR #12	868
#15	#1 OR #2	2
#14	#12 NOT #11 NOT #10 OBS	500
#13	#11 NOT #10 RCT	159
#12	#6 AND #9	584
#11	#6 AND #8	189
#10	#6 AND #7 SR	146
#9	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR	6387238

254

No.	Query	Results
	(('follow up') NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional') NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	
#8	('clinical trial')/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2500470
#7	('meta analysis')/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews':jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemati* NEAR/1 review*)):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthe*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab) NOT (('animal')/exp OR 'animal experiment')/exp OR 'animal model')/exp OR 'nonhuman')/exp) NOT 'human')/exp) NOT ('conference abstract'):it OR 'conference review'):it OR 'editorial'):it OR 'letter'):it OR 'note'):it)	533576
#6	#5 NOT ('conference abstract'):it OR 'editorial'):it OR 'letter'):it OR 'note'):it) NOT (('animal experiment')/exp OR 'animal model')/exp OR 'nonhuman')/exp) NOT 'human')/exp) NOT ('adolescent')/exp OR 'child')/exp OR adolescent*:ti,ab OR child*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR infant*:ti,ab OR girl*:ti,ab OR boy*:ti,ab OR teen*:ti,ab OR teens:ti,ab OR teenager*:ti,ab OR youth*:ti,ab OR paediatr*:ti,ab OR paediatri*:ti,ab OR puber*:ti,ab) NOT ('adult')/exp OR 'aged')/exp OR 'middle aged')/exp OR adult*:ti,ab OR man:ti,ab OR men:ti,ab OR woman:ti,ab OR women:ti,ab))	2104
#5	#3 AND #4	2695
#4	'sport')/exp OR 'kinesiotherapy')/exp OR 'kinesiology')/exp OR 'training')/exp OR 'endurance')/exp OR 'physiotherapy')/exp OR 'exercise')/exp OR 'physical therap*':ti,ab,kw OR 'physio therap*':ti,ab,kw OR 'physiotherap*':ti,ab,kw OR exercis*:ti,ab,kw OR 'endurance':ti,ab,kw OR 'physical activit*':ti,ab,kw OR (((recover* NEAR/3 physical NEAR/2 (function* OR fitness))):ti,ab,kw) OR kinesiotherap*:ti,ab,kw OR kinesiolog*:ti,ab,kw OR 'sport'):ti,ab,kw OR sports*:ti,ab,kw	1001527
#3	'coronavirus disease 2019')/exp OR 'sars-cov-2 vaccine')/exp OR 'sars-cov-2 antibody')/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2')/exp OR 'sars coronavirus test kit')/exp OR 'covid-19 testing')/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma')/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer')/exp OR (('coronavirinae')/exp OR 'coronavirus infection')/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw)) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars	112472

No.	Query	Results
	coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw	
#2	. AND systematic AND review AND of AND changes AND recovery AND in AND physical AND function AND fitness AND after AND severe AND acute AND respiratory AND syndrome	1
#1	returning AND to AND physical AND activity AND after AND 'covid 19' AND bmj AND 2021	1

Ovid/Medline

#	Searches	Results
12	10 not 9 not 8 OBS	393
11	9 not 8 RCT	105
10	4 and 7	501
9	4 and 6	152
8	4 and 5 SR	129
7	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3762972
6	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. Or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2087448
5	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-Base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	481284
4	3 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/) not ((Adolescent/ or Child/ or Infant/ or adolescen*.ti,ab,kf. or child*.ti,ab,kf. or schoolchild*.ti,ab,kf. or Infant*.ti,ab,kf. or girl*.ti,ab,kf. Or boy*.ti,ab,kf. Or teen.ti,ab,kf. or teens.ti,ab,kf. or teenager*.ti,ab,kf. or youth*.ti,ab,kf. or pediatr*.ti,ab,kf. or paediatr*.ti,ab,kf. or puber*.ti,ab,kf.) not (Adult/ or adult*.ti,ab,kf. or man.ti,ab,kf. or men.ti,ab,kf. or woman.ti,ab,kf. or women.ti,ab,kf.))	1732
3	1 and 2	2132
2	exp Sports/ or exp Physical Therapy Modalities/ or Exercise Therapy/ or exp Exercise/ or physical Therap*.ti,ab,kf. or physio Therap*.ti,ab,kf. or physiotherap*.ti,ab,kf. or exercis*.ti,ab,kf. or endurance.ti,ab,kf. or physical activit*.ti,ab,kf. or (recover* adj3 physical adj2 (function* or fitness)).ti,ab,kf. or kinesiotherap*.ti,ab,kf. or kinesiolog*.ti,ab,kf. or sport.ti,ab,kf. or sports.ti,ab,kf.	726702

1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. Or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid19' or "covid 19" or "sars cov 2" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	121532
---	---	--------

Cinahl

#	Query	Limiters/Expanders	Results
S6	(((((MH "Physical Therapy+" OR MH "Sports+" OR MH "Training Effect (Physiology)" OR MH "Exercise+") OR TI ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports) OR AB ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports) AND (S1 AND S2)) AND (S1 AND S2)) AND (S1 AND S2)) AND (S1 AND S2))	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	1,076
S5	(((((MH "Physical Therapy+" OR MH "Sports+" OR MH "Training Effect (Physiology)" OR MH "Exercise+") OR TI ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports) OR AB ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports) AND (S1 AND S2)) AND (S1 AND S2)) AND (S1 AND S2)) NOT (((MH ("Adolescence" OR "Child+")) OR TI (adolescen* OR child* OR schoolchild* OR infant* OR girl* OR boy* OR teen OR teens OR teenager* OR youth* OR pediatr* OR paediatr* OR puber*)) OR AB (adolescen* OR child* OR schoolchild* OR infant* OR girl* OR boy* OR teen OR teens OR teenager* OR youth* OR pediatr* OR paediatr* OR puber*)) NOT (MH ("Adult+")) OR TI (adult* OR man OR men OR woman OR women) OR AB (adult* OR man OR men OR woman OR women)))	Limiters - Observationeel Search modes - Boolean/Phrase	95
S4	((((MH "Physical Therapy+" OR MH "Sports+" OR MH "Training Effect (Physiology)" OR MH "Exercise+") OR TI ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports) OR AB ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports) AND (S1 AND S2)) AND (S1 AND S2)) NOT (((MH ("Adolescence" OR "Child+")) OR TI (adolescen* OR child* OR schoolchild* OR infant* OR girl* OR boy* OR teen OR teens OR teenager* OR youth* OR pediatr* OR paediatr* OR puber*)) OR AB (adolescen* OR child* OR schoolchild* OR infant* OR girl* OR boy* OR teen OR teens OR teenager* OR youth* OR pediatr* OR paediatr* OR puber*)) NOT (MH ("Adult+")) OR TI (adult* OR man OR men OR woman OR women) OR AB (adult* OR man OR men OR woman OR women)))	Limiters - Publication Type: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	4

S3	((MH "Physical Therapy+" OR MH "Sports+" OR MH "Training Effect (Physiology)" OR MH "Exercise+") OR TI ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports) OR AB ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports) AND (S1 AND S2) NOT ((MH ("Adolescence" OR "Child+")) OR TI (adolescen* OR child* OR schoolchild* OR infant* OR girl* OR boy* OR teen OR teens OR teenager* OR youth* OR pediatr* OR paediatr* OR puber*) OR AB (adolescen* OR child* OR schoolchild* OR infant* OR girl* OR boy* OR teen OR teens OR teenager* OR youth* OR pediatr* OR paediatr* OR puber*)) NOT (MH ("Adult+")) OR TI (adult* OR man OR men OR woman OR women) OR AB (adult* OR man OR men OR woman OR women)))	Limiters - Publication Type: Systematic Review Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	10
S2	(MH "Physical Therapy+" OR MH "Sports+" OR MH "Training Effect (Physiology)" OR MH "Exercise+") OR TI ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports) OR AB ("physical therap*" OR "physio therap*" OR "physiotherap*" OR exercis* OR "endurance" OR "physical activit*" OR training OR strength OR (recover* N3 physical N2 (function* OR fitness)) OR kinesiotherap* OR kinesiolog* OR "sport" OR sports)	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	420,809
S1	(MH "COVID-19") OR ((MH "Coronaviridae Infections") OR (MH "Coronaviridae") OR TI ((coronavirus* OR "corona virus*" OR "pneumonia virus*" OR cov OR ncov) AND (outbreak OR wuhan))) OR covid19 OR "covid 19" OR ((coronavirus* OR "corona virus*") AND 2019) OR "sars cov 2" OR sars2 OR "ncov 2019" OR ncov OR "sars coronavirus 2" OR "sars corona virus 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov2") OR AB ((coronavirus* OR "corona virus*" OR "pneumonia virus*" OR cov OR ncov) AND (outbreak OR wuhan))) OR covid19 OR "covid 19" OR ((coronavirus* OR "corona virus*") AND 2019) OR "sars cov 2" OR sars2 OR "ncov 2019" OR ncov OR "sars coronavirus 2" OR "sars corona virus 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov2")	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	40,175

PRISMA Flowchart

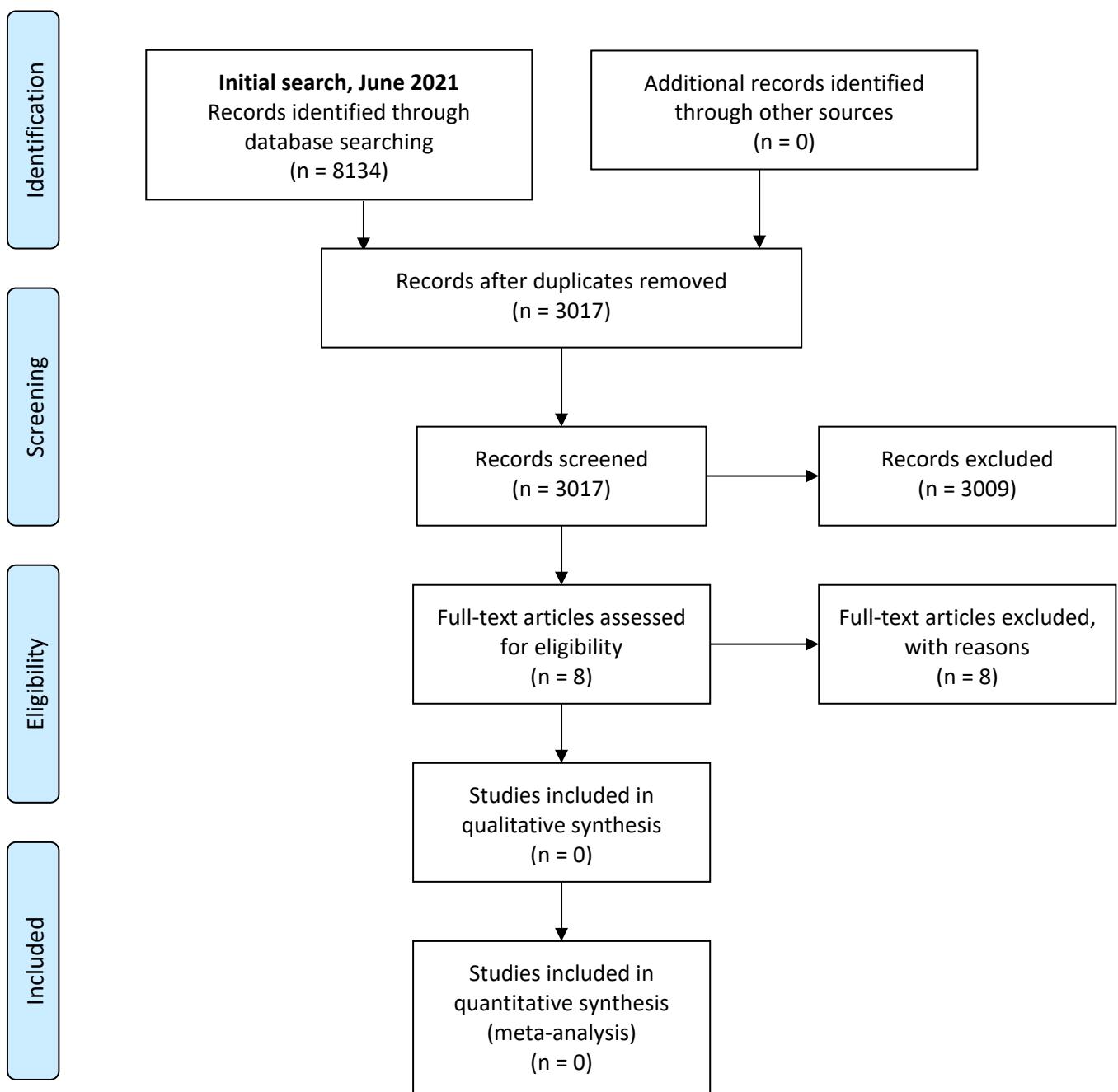


Table of excluded studies initial search

Author and year	Reason for exclusion
Calabrese, 2021	Position statement/narrative review.
Chen, 2020	Chinese.
Hameed, 2021	Likely, not all patients were ≥4 weeks after COVID-19 (patients were included after hospital discharge, for instance median (IQR) length of hospital stay was 13, (33) days in the control group and 9 (17) in the group receiving independent exercise). Observational study.
Martin, 2021	Likely, not all patients were ≥4 weeks after COVID-19 (patients were included after hospital discharge, mean (SD) [range] length of hospital stay was 16, (9.1) [5.0-16.5] days). Observational study.
Nourian, 2020	Wrong study design.
Santos Pas, 2021	review, no eligible studies included.
Yang, 2021	Wrong study design.
Zhu, 2020	Wrong study design.

PRISMA flowchart

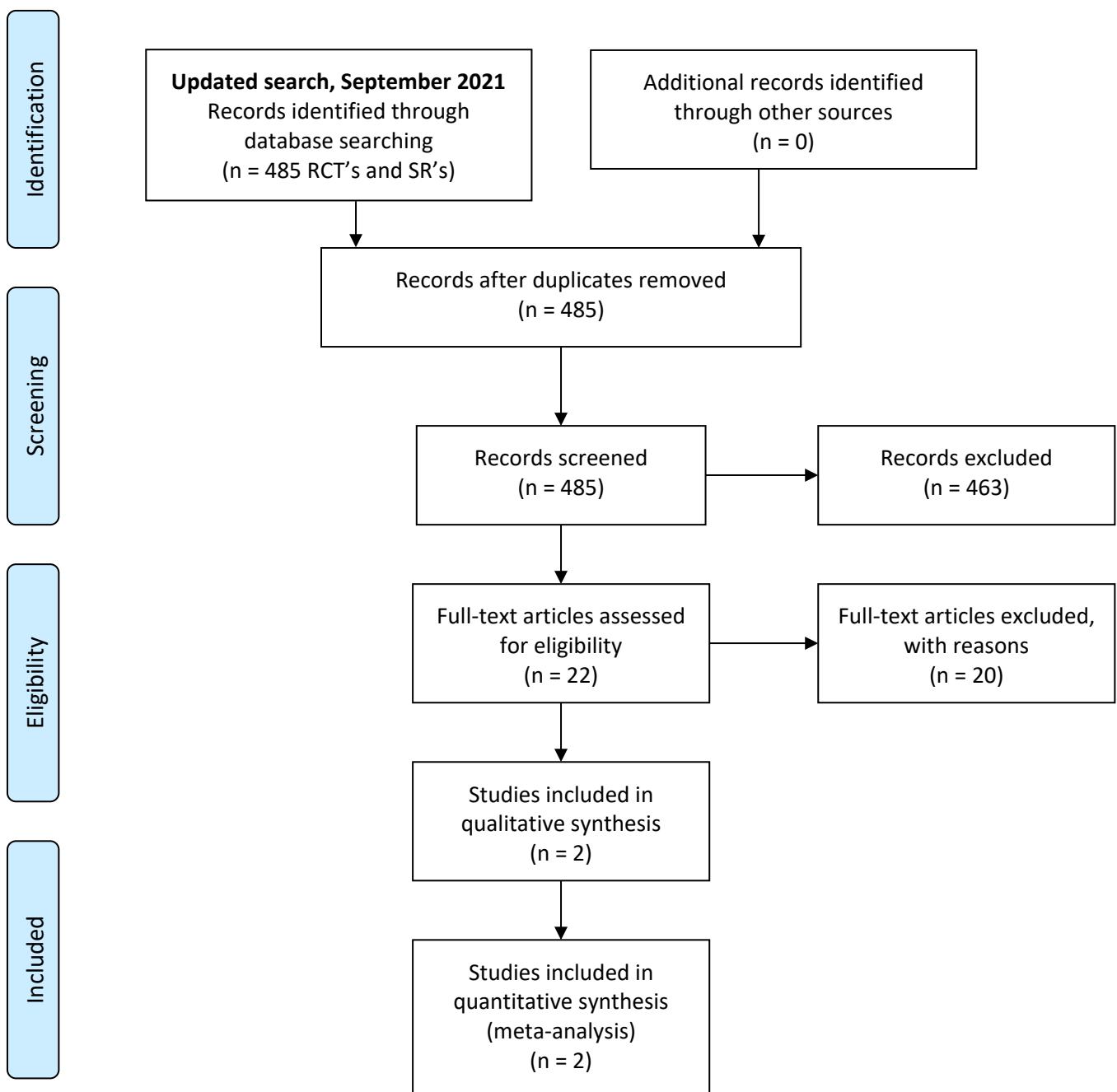


Table of excluded studies updated search

Author and year	Reason for exclusion
de la Cerna Luna, 2021	wrong language
Vancini, 2021	wrong publication type: narrative review
Aparisi, 2021	wrong study design
Camicia, 2021	wrong publication type: narrative review
Clavario, 2021	wrong study design
Pan, 2021	wrong language
Mohamed, 2021	wrong publication type: narrative review
Rong, 2021	wrong publication type: protocol
Simonelli, 2021	intervention < 6 weeks after disease onset
Wang, 2021	wrong publication type: protocol
Gefen, 2021	no relevant outcomes
Gurovich, 2021	wrong publication type: narrative review
Wilbur, 2021	wrong population
Arce Pardo, 2021	wrong publication type: protocol
Chowdhury, 2021	
Lei, 2021	wrong publication type: protocol
Mayer, 2021	wrong publication type: protocol
Skjørten, 2021	wrong study design
Trapé, 2021	wrong publication type: protocol
Turan, 2021	wrong publication type: protocol

Module 18 Ademhalingsoefeningen, ademspiertraining en interventies gericht op stemklachten

Achtergrond

Dyspneu is een veelvoorkomende klacht na COVID-19 (NICE, 2020). Kortademigheidsklachten kunnen voorkomen als er bijvoorbeeld sprake is van een snel en oppervlakkig adempatroon of als er onvoldoende kracht en uithoudingsvermogen van de ademhalingspieren is. Ademhalingsoefeningen of ademspiertraining zorgen mogelijk voor een afname van kortademigheid en toename van de inspanningstolerantie. Dergelijke oefeningen kunnen patiënten helpen om de fysieke inspanningen beter te tolereren en sneller vooruitgang te boeken. Een disfunctionele ademhaling³ (bijvoorbeeld een onregelmatige ademhaling, een ademhalingspatroon dat niet past bij de geleverde inspanning of een thoracaal adempatroon) kan ook gepaard gaan met stemproblemen, waarvoor adem- en stemoefeningen geïndiceerd kunnen zijn.

Uitgangsvraag

Wat is de (toegevoegde) waarde van ademhalingsoefeningen, ademspiertraining en/of interventies gericht op stemklachten (bijvoorbeeld stemoefeningen) bij patiënten ≥ 4 weken na COVID-19?

Clinical question

What are the beneficial and unfavourable effects of breathing exercises, respiratory rehabilitation, and/or interventions targeting voice complaints (e.g. voice exercises) in adult patients ≥ 4 weeks from onset of COVID-19?

Search and select

Table 1. PICO

Patients	Adult patients who have experienced COVID-19 (≥ 4 weeks from onset of COVID-19 illness)
Intervention	A. respiratory muscle training B. breathing exercises C. respiratory rehabilitation D. interventions targeting voice complaints, e.g. voice exercises
Comparison	Placebo, usual care, other types of interventions (e.g. yoga, relaxation, functional training)
Outcome measures	<u>Critical</u> dyspnea physical functioning <u>Important</u> quality of life respiratory muscle strength participation severity and consequences of voice complaints

³ Parapluterm, hier gedefinieerd als ademhalingsproblemen waarbij chronische veranderingen in het ademhalingspatroon resulteren in dyspneu en andere symptomen, en niet veroorzaakt worden door andere aanwezige ziekten (Boulding, 2016).

Other selection criteria	A minimum of 10 patients per study arm
	Study design: systematic review, RCTs, comparative observational studies
	Follow-up: not specified

The databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com), and Cinahl (via Ebsco.com) were searched with relevant search terms until June 14th, 2021. The search was updated on September 7th, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). Studies were selected based on the criteria as described the PICO. The appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowcharts of the first search and the update, showing the number of hits, and the reasons of exclusion.

Relevant outcome measures

The working group defined the outcome measures as follows:

- Dyspnea: as determined using a validated instrument, assessed at rest, during exercise, and/or during speech.
- Physical functioning: as determined with a validated physical performance test or validated questionnaires.
- Quality of Life: as determined with a validated quality of life questionnaire (for example 36-item Short Form Health Survey, EuroQol-5D).
- Respiratory muscle strength: as expressed as the Pi-max and/or Pe-max.
- Participation: as determined with a validated participation questionnaire.
- Severity and consequences of voice complaints: as determined with the voice handicap index

For all continuous outcomes, the working group defined 10% of the mean or median baseline value of the study groups as a minimal clinically (patient) important difference.

Results

It was not possible to provide a summary of literature, because none of the studies fulfilled the PICO-criteria.

Description of studies

It was not possible to provide a summary of literature, because none of the studies fulfilled the PICO-criteria.

Conclusions

No conclusions could be drawn because of the absence of relevant comparative studies.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Er zijn geen onderzoeken gevonden die de zoekvraag beantwoorden. Er waren wel 2 onderzoeken die het effect van kortdurende (2 tot 6 weken follow-up) respiratoire revalidatie hebben geëvalueerd bij patiënten na COVID-19 (Liu, 2020; Abondonya, 2021), maar het is onduidelijk of deze interventies ≥ 4 weken na acute infectie zijn gestart. De werkgroep heeft er daarom voor gekozen om deze artikelen niet te includeren. Gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (*risk of bias*) en de

beperkte patiëntaantallen (imprecisie) zou inclusie van de artikelen sowieso niet tot een bewijskracht hoger dan ‘zeer laag GRADE’ voor de gedefinieerde uitkomstmaten hebben geleid.

De werkgroep is op basis van expert opinion van mening dat ademhalingsoefeningen en/of ademspiertraining bij specifieke patiënten overwogen kunnen worden. Bij stemklachten wordt de patiënt normaliter naar een KNO-arts en eventueel logopedist verwezen. De logopedisten en KNO-artsen kunnen de richtlijn [Stemklachten](#) (NVKNO, 2016) volgen.

Ademhalingsoefeningen

Een verwijzing naar de logopedist, fysio- of oefentherapeut voor de ademhalingsoefeningen is mogelijk geïndiceerd bij patiënten na doorgemaakte COVID-19 die na 6 weken nog een disfunctioneel ademhalingspatroon hebben en/of het de ademhaling in rust, tijdens of na lichte inspanning niet onder controle krijgen. Voor de paramedicus is het belangrijk om breed te inventariseren welke (medische, interne en externe) factoren samenhangen met welke klachten en eventueel de interventie hierop aan te passen. Indien er sprake is van aanhoudende (≥ 6 weken) vermoeidheid tijdens spreken en/of een gevoel van een samengeknepen keel, kan een verwijzing naar de logopedist overwogen worden. De werkgroep kiest voor deze periode omdat er binnen de eerste 6 weken na SARS-CoV-2-infectie ook zonder verwijzing herstel kan plaatsvinden.

Ademspiertraining

In tegenstelling tot ademhalingsoefeningen die met minimale weerstand worden uitgevoerd, is ademspiertraining een vorm van krachttraining. Bij conventionele trainingsprotocollen voor ademhalingsspieren is ademen door een apparaat vereist, waarin de weerstand met een klep makkelijk en betrouwbaar in te stellen is. Zodra er voldoende (inspiratoire) druk is gegenereerd, gaat de klep open en stroomt er lucht door het apparaat. Een percentage van de maximale inademingsdruk (Pi-max) of maximale uitademingsdruk (Pe-max) wordt gebruikt als trainingsbelasting (intensiteit). Ademspiertraining lijkt positieve effecten te hebben bij verschillende patiëntenpopulaties (zie bijvoorbeeld Chuang, 2017; Gosselink, 2011; Lisboa, 1994; Medeiros, 2019).

Over het algemeen zullen patiënten die baat kunnen hebben bij ademspiertraining al bekend zijn bij een fysio- of oefentherapeut. Bij patiënten met ademspierzwakte (zie tabel 2) die na de achtste week in het trainingsprogramma nog blijvende dyspneuklachten tijdens inspanning houden, kan een indicatie voor ademspiertraining overwogen worden. Voor het bepalen van de ademspierzwakte en de begeleiding van de ademspiertraining is specifieke expertise en apparatuur nodig. Aangezien de expertise voor het bepalen van de spierzwakte voornamelijk ligt bij fysio- of oefentherapeuten, longartsen en sportartsen, ligt het voor de hand dat zij eventuele patiënten verwijzen. Indien de therapeut zich niet bekwaam en/bevoegd acht en/of de apparatuur niet vorhanden is, luidt het advies om de patiënt te verwijzen naar een therapeut die bevoegd en bekwaam is en over de benodigde apparatuur beschikt.

Tabel 2. Drempelwaarde ademspierzwakte*

Leeftijd (in jaren)	Drempelwaarde (in cm H ₂ O)	
	Mannen	Vrouwen
< 40	63	58
40 tot 60	55	50
61 tot 80	47	43
> 80	42	38

* Waarden overgenomen uit Severin (2020). Deze waarden representeren de maximale inademingsdruk die geassocieerd wordt met een hogere waarschijnlijkheid dat er sprake is van ademspierzwakte.

Er zijn een aantal contra-indicaties voor ademspiertraining bekend (Laveneziana, 2019). De werkgroep raadt aan om ook bij patiënten na doorgemaakte COVID-19 rekening te houden met de volgende contra-indicaties voor ademspiertraining:

- spontane pneumothorax in voorgeschiedenis
- blessure of een recente operatie (< 6-8 weken) waardoor training niet mogelijk is
- astma met regelmatige onverwachte (en zware) exacerbaties
- recent myocardinfarct of andere trombo-embolische aandoeningen
- aneurysma in de boven- of onderbuik
- koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- recente of niet-vollede herstelde trommelfliesperforaties en/of KNO-infecties

Bij de dosering van de ademspiertraining lijkt het belangrijk om zowel duurtraining (flow genererend, hoge snelheid, lage weerstand) als krachttraining (druk genererend, hoge weerstand, lage snelheid) op te nemen in het programma. Na een instructie kan de patiënt veelal zelf met de training aan de slag. Uiteraard moet de belastbaarheid van de patiënt in ogenschouw worden gehouden. Het wordt aangeraden om de belastbaarheid een keer per 2 weken in gesuperviseerde trainingen te evalueren met behulp van een monddrukmeting. Overweeg als startpunt van de trainingen de volgende dosering:

- Frequentie: 3 tot 5 dagen in de week, 2 keer per dag 30 ademteugen (eventueel te verdelen in 3x10 of 2x15 ademteugen)
- Intensiteit: weerstand van 30% van de maximale inademingsdruk (Pi-max) met een ervaren mate van vermoeidheid op de 10-punts Borgschaal van 3 tot 4
- Tijd: 2 keer per dag 30 ademteugen
- Type: threshold loading device of respiratory training device

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen onderzoeken gevonden. De kwaliteit van het bewijs is dus zeer laag.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor patiënten is het belangrijk om de ademhaling onder controle te hebben en geen benauwdheid te ervaren. De verwachting is dat de meeste patiënten positief staan tegenover de inzet van deze ademhalingsoefeningen en ademspiertraining. Sommige patiënten ervaren ademhalingsoefeningen ook als ontspannend en bijdragend aan de kwaliteit van slaap en/of rustmomenten door de dag heen.

Kosten

Er is geen informatie beschikbaar over de kosteneffectiviteit van de ademhalingsoefeningen of ademspiertraining. Bij inzet van 1 van de interventies worden er kosten gemaakt voor de gesuperviseerde behandelingen door een paramedicus, het bepalen of er sprake is van spierzwakte en het gebruik van apparatuur (in het geval van ademspiertraining). Voor het vaststellen/meten van ademspierzwakte moet zowel de in- als expiratoire monddruk worden gemeten. Er zijn verschillende trainingsapparaten voor het trainen van de in- en expiratoire ademspieren op de markt, waarbij de

prijs varieert tussen de € 30 en € 300. De goedkopere opties voldoen in principe. Deze trainingsapparaten zijn niet voor meerdere patiënten te gebruiken.

De kosten van de gesuperviseerde behandeling worden vergoed vanuit de regeling Paramedische herstelzorg indien de verwijzing < 6 maanden na afloop van het acute infectiestadium wordt gegeven. Buiten de herstelzorgregeling kan de patiënt een beroep doen op de basis- of de aanvullende verzekering. De regeling loopt vooralsnog tot augustus 2022. De patiënt dient de trainingsapparatuur zelf aan te schaffen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Naar verwachting is er in Nederland voldoende kennis en kunde beschikbaar. Niet alle oefen- en fysiotherapiepraktijken hebben de beschikking over de apparatuur om ademspierkrachttraining te bepalen, maar naar verwachting zijn er voldoende fysiotherapeuten in Nederland die hier wel over beschikken. Elke patiënt krijgt in principe zijn eigen mondstuk; er zijn geen zorgen over de verspreiding van COVID-19 bij het gebruik van de apparatuur.

Ten aanzien van aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie zijn er verder geen overwegingen die van invloed zijn op de besluitvorming.

Waarom deze aanbeveling/rationale (aanbeveling 1)?

Ondanks het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing, verwacht de werkgroep dat ademhalingsoefeningen een positief effect kunnen hebben bij patiënten die ≥ 6 weken nog klachten rapporteren als vermoeidheid tijdens het spreken, een disfunctioneel ademhalingspatroon, het gevoel van een samengeknepen keel of globusgevoel en/of het niet onder controle krijgen van de ademhaling in rust, tijdens of na lichte inspanning. De werkgroep kiest daarom voor een zwak positieve aanbeveling over de inzet van ademhalingsoefeningen bij deze patiënten.

Aanbevelingen 1

Voor verwijzers

Overweeg verwijzing naar een logopedist voor ademhalingsoefeningen bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 die na 6 weken nog klachten rapporteren, zoals:

- vermoeidheid tijdens het spreken
- gevoel van een samengeknepen keel of globusgevoel

Overweeg verwijzing naar een logopedist, fysio- of oefentherapeut bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 die ≥ 6 weken nog klachten rapporteren, zoals:

- disfunctioneel ademhalingspatroon (bijvoorbeeld onregelmatige ademhaling, ademhalingspatroon dat niet past bij de geleverde inspanning, thoracaal adempatroon)
- het niet onder controle krijgen van de ademhaling in rust, tijdens of na lichte inspanningen

Waarom deze aanbeveling/rationale (aanbeveling 2)?

Ondanks het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing, verwacht de werkgroep dat ademspiertraining een positief effect kan hebben bij patiënten die > 8 weken in het fysieke trainingsprogramma nog blijvende dyspneuklachten tijdens inspanning ervaren en ademspierzwakte

hebben. De werkgroep raadt daarom aan om bij deze patiënten een verwijzing naar een fysio- of oefentherapeut (bevoegd en bekwaam en met beschikking over de benodigde apparatuur) te overwegen.

Aanbevelingen 2

Voor de longarts, sportarts en fysio- of oefentherapeut

Overweeg verwijzing voor ademspiertraining naar een fysio- of oefentherapeut (bevoegd en bekwaam en met beschikking over de benodigde apparatuur) bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 die voldoen aan de volgende criteria:

- ademspierzwakte hebben (zie tabel 2.1)
- geen contra-indicatie hebben
- na de achtste week in het trainingsprogramma nog blijvende dyspneuklachten tijdens inspanning ervaren

De contra-indicaties voor ademspiertraining zijn:

- spontane pneumothorax in voorgeschiedenis
- blessure of een recente operatie (< 6-8 weken) waardoor training niet mogelijk is
- astma met regelmatige onverwachte (en zware) exacerbaties
- recent myocardinfarct of andere trombo-embolische aandoeningen
- aneurysma in de boven- of onderbuik
- koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- recente of niet-vollede herstelde trommelvliesperforaties en/of KNO-infecties

Voor de fysio- of oefentherapeut die de ademspiertraining geeft

Overweeg bij inzet van ademspiertraining de volgende dosering aan te houden:

- Frequentie: 3 tot 5 dagen in de week, 2 keer per dag 30 ademteugen (eventueel te verdelen in 3 x 10 of 2 x 15 ademteugen)
- Intensiteit: weerstand van 30% van de maximale inademingsdruk (Pi-max) met een ervaren mate van vermoeidheid op de 10-punts Borgschaal van 3 tot 4
- Tijd: 2 x 30 ademteugen per sessie
- Type: Threshold loading device of respiratory training device

Overweeg om de belastbaarheid een keer per 2 weken in gesuperviseerde trainingen te evalueren met behulp van een monddrukmeting.

Waarom deze aanbeveling/rationale (aanbeveling 3)?

Patiënten met stemproblemen, zoals langdurige (≥ 6 weken) heesheid, worden normaliter doorgestuurd naar de KNO-arts. Bij risicofactoren is een eerdere verwijzing op zijn plaats. Bij patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt kan eventueel ook een gelijktijdige verwijzing naar de logopedist worden overwogen. Voor de logopedist en KNO-arts is de richtlijn 'Stemklachten' beschikbaar. Overwogen kan worden om deze richtlijn ook bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 te volgen.

Aanbevelingen 3

Voor verwijzers

Verwijs bij aanhoudende stemklachten, zoals langdurige (≥ 6 weken) heesheid, naar een KNO-arts en eventueel een logopedist. Verwijs bij risicofactoren na ≥ 3 weken stemklachten.

Voor logopedisten en KNO-artsen

Overweeg de richtlijn [Stemklachten](#) te volgen bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en stemklachten rapporteren.

Referenties

- Abodonya AM, Abdelbasset WK, Awad EA, Elalfy IE, Salem HA, Elsayed SH. Inspiratory muscle training for recovered COVID-19 patients after weaning from mechanical ventilation: A pilot control clinical study. Medicine 2021;100(13):e25339.
- Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. Eur Respir Rev 2016;25:287-94.
- Chuang HY, Chang HY, Fang YY, Guo SE. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised experimental study. J Clin Nurs 2017;26:4830-8.
- Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence?. Eur Respir J 2011;37:416-25.
- Frendl DM, Ware Jr J E. Patient-reported functional health and well-being outcomes with drug therapy: a systematic review of randomized trials using the SF-36 health survey. Medical care 2014;43:9-45.
- Gosselink R, De Vos J, Van den Heuvel SP, Segers J, Decramer M, Kwakkel G. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? Eur Respir J 2011;37:416-25.
- Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, et al. ERS Statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. Eur Respir J 2019;53(6):1801214.
- Lisboa C, Muñoz V, Beroiza T, Leiva A, Cruz E. Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: comparison of two different training loads with a threshold device. Eur Respir J 1994;7:1266-74.
- Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. Complement Ther Clin Pract 2020;39:101166.
- Medeiros AIC, Brandão DC, Souza RJP, et al. Effects of daily inspiratory muscle training on respiratory muscle strength and chest wall regional volumes in haemodialysis patients: a randomised clinical trial. Disabil Rehabil 2019;41:3173-80.
- National Institute for health and care excellence (NICE) (2020). [COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 \(NG188\)](#). Evidence reviews 2 and 3: prevalence. Version December 2020.
- Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (NVKNO) (2016). [Richtlijn Stemklachten](#).
- Severin R, Arena R, Lavie CJ, Bond S, Phillips SA. Respiratory muscle performance screening for infectious disease management following COVID-19: a Highly pressurized situation. Am J Med 2020;133:1025-32. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.04.003. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32343947. PMCID: PMC7182755.

Bijlagen bij module 18

Implementatieplan

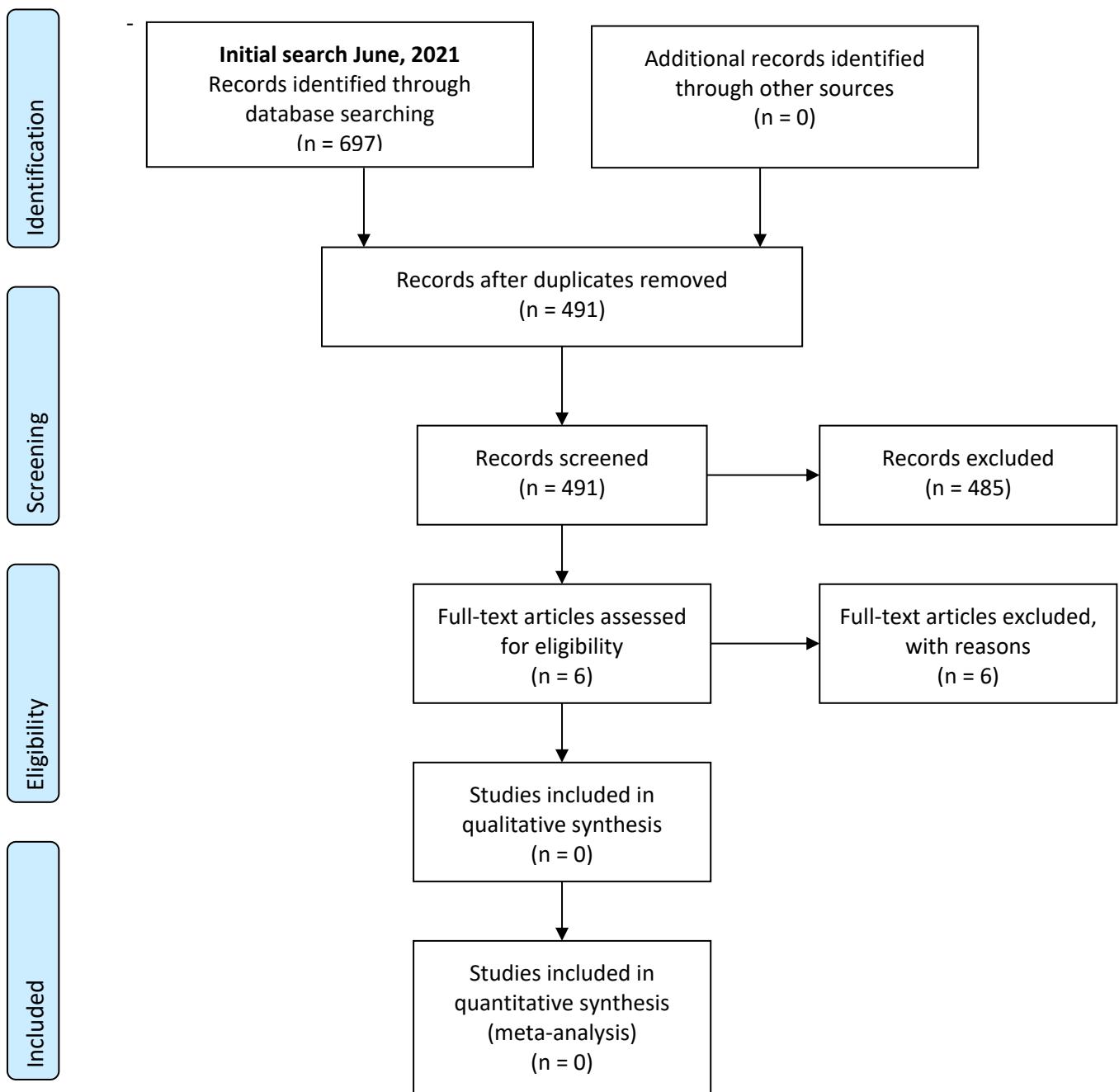
Module Aanbeveling(en)	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
<p><u>Voor verwijzers</u></p> <p>Overweeg verwijzing naar een logopedist voor ademhalingsoefeningen bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 die na 6 weken nog klachten rapporteren, zoals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vermoeidheid tijdens het spreken • gevoel van een samengeknepen keel of globusgevoel <p>Overweeg verwijzing naar een logopedist, fysio- of oefentherapeut bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 die ≥ 6 weken nog klachten rapporteren, zoals:</p> <ul style="list-style-type: none"> • disfunctioneel ademhalingspatroon (bijvoorbeeld onregelmatige ademhaling, ademhalingspatroon dat niet past bij de geleverde inspanning, thoracaal adempatroon) • het niet onder controle krijgen van de ademhaling 	< 1 jaar	Onduidelijk. Mogelijk worden meer patiënten verwezen. Dit zal dan in eerste instantie een stijging van de kosten geven. Het is echter mogelijk dat op termijn mogelijk juist kosten worden bespaard doordat er minder specialistische zorg wordt ingezet.	-	Geen. De bereidheid van het volgen van en verwijzen naar fysio- of oefentherapie zou kunnen afnemen indien de huidige (2021) paramedische herstelzorgregeling niet verlengd wordt. Voor verwijzing naar de logopedie wordt hierbij geen probleem verwacht, aangezien logopedie deel uitmaakt van het basispakket.	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	

in rust, tijdens of na lichte inspanningen							
<u>Voor de longarts, sportarts en fysiotherapeut</u> Overweeg verwijzing voor ademspiertraining naar een fysio- of oefentherapeut (bevoegd en bekwaam en met beschikking over de benodigde apparatuur) bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 die voldoen aan de volgende criteria: <ul style="list-style-type: none"> • ademspierzwakte hebben (zie tabel 2.1) • geen contra-indicatie hebben • na de achtste week in het trainingsprogramma nog blijvende dyspneuklachten tijdens inspanning ervaren De contra-indicaties voor ademspiertraining zijn: <ul style="list-style-type: none"> • spontane pneumothorax in voorgeschiedenis • blessure of een recente operatie (< 6-8 weken) waardoor training niet mogelijk is • astma met regelmatige onverwachte (en zware) exacerbaties • recent myocardinfarct of andere trombo-embolische aandoeningen • aneurysma in de boven- of onderbuik • koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ • recente of niet-volleldige herstelde 	< 1 jaar	Onduidelijk. Mogelijk worden meer patiënten verwezen. Dit zal dan in eerste instantie een stijging van de kosten geven. Het is echter mogelijk dat op termijn mogelijk juist kosten worden bespaard.	-	Geen. De bereidheid van het volgen van en verwijzen naar fysiotherapie neemt mogelijk af indien de huidige (2021) paramedische herstelzorgregeling niet verlengd wordt.	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	NVALT, VSG, KNGF, VvOCM	

trommelvliesperforaties en/of KNO-infecties							
<u>Voor de fysio- of oefentherapeut die de ademspiertraining geeft</u> Overweeg bij inzet van ademspiertraining de volgende dosering aan te houden: <ul style="list-style-type: none"> Frequentie: 3 tot 5 dagen in de week, 2 keer per dag 30 ademteugen (eventueel te verdelen in 3 x 10 of 2 x 15 ademteugen) Intensiteit: weerstand van 30% van de maximale inademingsdruk (Pi-max) met een ervaren mate van vermoeidheid op de 10-punts Borgschaal van 3 tot 4 Tijd: 2 x 30 ademteugen per sessie Type: Threshold loading device of respiratory training device Overweeg om de belastbaarheid een keer per 2 weken in gesuperviseerde trainingen te evalueren met behulp van een monddrukmeting.	< 1 jaar. Deze aanbeveling is voor de gespecialiseerde fysiotherapeut waarschijnlijk al grotendeels standaardbeleid.	Geen	-	Geen. De bereidheid van het volgen fysiotherapie neemt mogelijk af indien de huidige (2021) paramedische herstelzorgregeling niet verlengd wordt.	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	KNGF, VvOCM	
<u>Voor verwijzers</u> Verwijs bij aanhoudende stemklachten, zoals langdurige (≥ 6 weken) heesheid, naar een KNO-arts en eventueel een logopedist. Verwijs bij risicofactoren na ≥ 3 weken stemklachten.	< 1 jaar. Deze aanbeveling is in lijn met eerdere richtlijnen.	Onduidelijk. Mogelijk worden meer patiënten verwezen. Dit zal dan in eerste instantie een stijging van de kosten geven. Het is echter mogelijk dat op termijn mogelijk	-	-	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	

<p><u>Voor logopedisten en KNO-artsen</u> Overweeg de richtlijn Stemklachten te volgen bij patiënten met doorgemaakte COVID-19 en stemklachten rapporteren.</p>	< 1 jaar	<p>juist kosten worden bespaard. Geen</p>	-	-	<p>Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.</p>	NVLF, NVKNO	
---	----------	---	---	---	--	-------------	--

PRISMA flowchart



Bijlage 2: Table of excluded studies initial search June, 2021

Author and year	Reason for exclusion
Abondonya, 2021	Unclear whether patients were ≥ 4 weeks from onset of acute COVID-19 illness.
Liu, 2020	Unclear whether patients were ≥ 4 weeks from onset of acute COVID-19 illness.
Lyadov, 2020	Patients admitted to the ICU.
Siddiq, 2020	Review, but limited reporting of the included studies. Also of the included references, only Liu (2020) is eligible for the literature summary).
Steere, 2021	No relevant comparison.
Sun, 2020	Narrative.

PRISMA flowchart

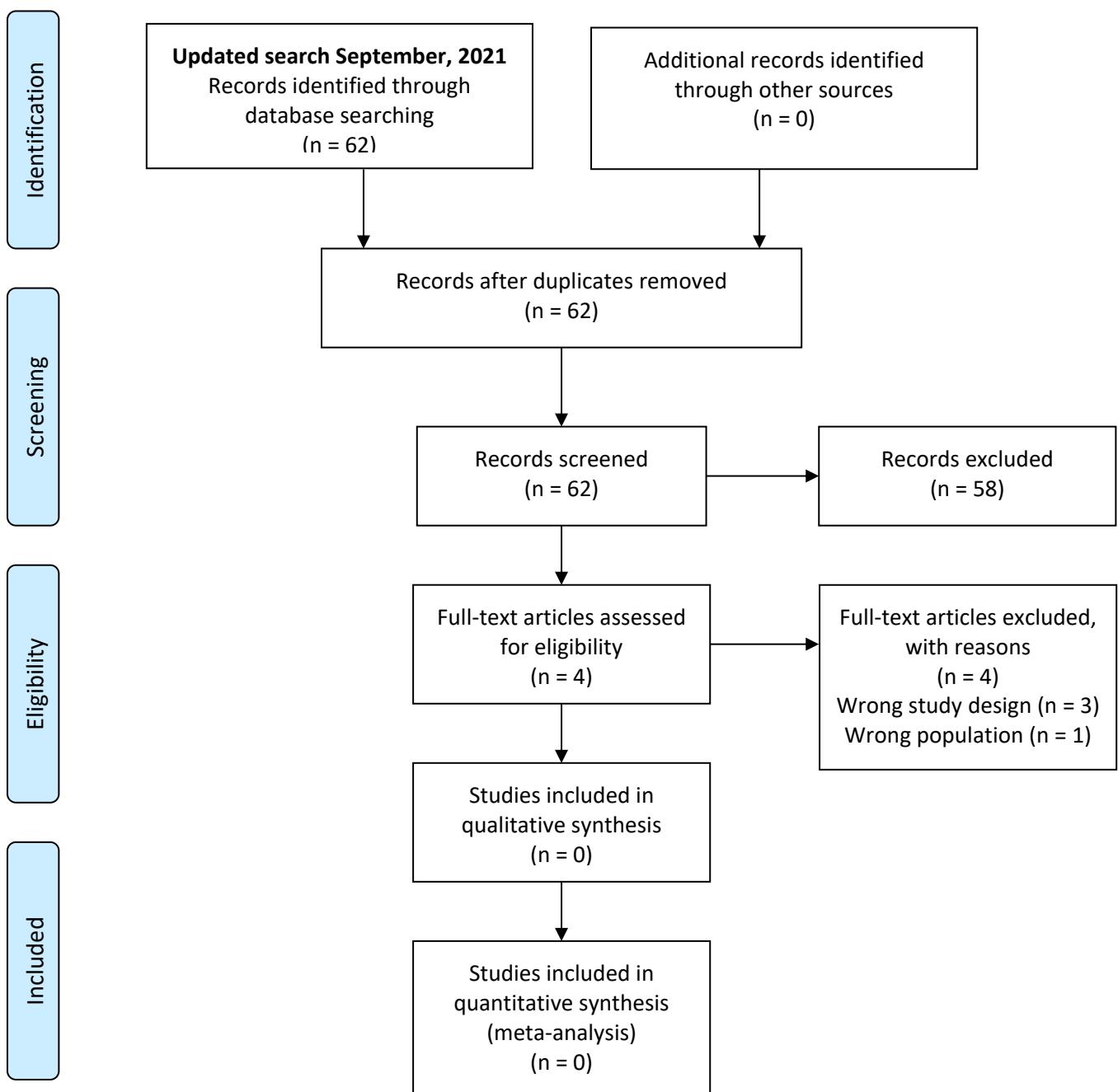


Table of excluded studies updated search September, 2021

Author and year	Reason for exclusion
De la Cerna Luna, 2021	Wrong study design (review of guidelines)
Gloeckl, 2021	Wrong study design (no control group)
Li, 2021	Patients included < 4 weeks after infection
Leo, 2021	Wrong study design (study protocol)

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Wat is de (toegevoegde) waarde van ademhalingsoefeningen, ademspiertraining en/of interventies gericht op stemklachten (bijvoorbeeld stemoefeningen) bij patiënten ≥ 4 weken na COVID-19?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase, Cinahl	Datum: 2-3-2021, 28-4-2021, 14-6-2021, 9-9-2021
Periode: tot zie toelichting	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorf (Kennisinstituut)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok wordt naar de betreffende link op de website verwezen.	
Toelichting en opmerkingen:	
9-9-2021 Update uitgevoerd zonder wijzigingen	
14-6-2021 Update uitgevoerd en zoekstrategie uitgebreid met COVID-19 AND Voice en speech therapy	
28-4-2021 Vanwege nieuwe evidence de strategie opnieuw uitgevoerd. Het sleutelartikel wordt gevonden: Abodonya. Inspiratory muscle training for recovered COVID-19 patients after weaning from mechanical Ventilation. 2021;100:13	
2-3-2021 Voor deze vraag is gezocht met de volgende elementen: COVID-19 AND breathing exercise De sleutelartikelen worden niet gevonden omdat ze niet over COVID-19 gaan. Het artikel van Liu wordt wel gevonden: Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. Complement Ther Clin Pract 2020;39:101166.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase, Ovid/Medline en Cinahl is op 2 maart 2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over ademspiertraining bij patiënten die COVID-19 hebben doormaakt. De literatuurzoekactie leverde 323 unieke treffers op. De zoekstrategie is geüpdateet op 28 april 2021 en 14 juni 2021. In de zoekstrategie van 14 juni is additioneel gezocht naar stemoefeningen. De literatuuractie leverde in totaal unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

Update Voice speech 9-9-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Cinahl	Ontdubbeld t.o.v. Rayyan 14-6-2021
SRs	8	4	0	0
RCTs	15	3	8	6
Observationele studies	42	18	3	39
Overig				
Totaal				

Update ademhalingstraining	EMBASE	OVID/MEDLINE	Cinahl	Ontdubbeld t.o.v. Rayyan 14-6-2021
SRs	69	66	71	8
RCTs	60	90	86	15
Observationele studies	130	132	116	42
Overig				
Totaal				
14-6-2021 voice, speech	EMBASE	OVID/MEDLINE	Cinahl	Ontdubbeld
SRs	10	4	0	11
RCTs	11	2	7	9
Observationele studies	40	11	2	20
Overig				
Totaal				491
14-6-2021 update	EMBASE	OVID/MEDLINE	Cinahl	Ontdubbeld t.o.v. Rayyan
SRs	64	57	10	4
RCTs	67	59	25	27
Observationele studies	109	104	115	30
Overig				
Totaal				451
28-4-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Cinahl	Ontdubbeld t.o.v. Rayyan
SRs	61	55	9	13
RCTs	65	58	10	16
Observationele studies	88	94	111	38
Overig				
Totaal inclusief vorig resultaat				390
2-3-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Cinahl	Ontdubbeld
SRs	50	45	6	61
RCTs	57	55	7	94
Observationele studies	62	73	110	168
Overig				

Totaal				323
--------	--	--	--	-----

Zoekstrategie

Embase 14 -6-2021

No.	Query	Results
#25	#18 NOT #19	4
#24	#22 NOT #21 NOT #20 OBS	40
#23	#21 NOT #20 RCT	11
#22	#6 AND #19	42
#21	#5 AND #19	11
#20	#4 AND #19 SR	10
#19	#18 NOT #7	171
#18	#17 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	175
#17	#1 AND #16	243
#16	'voice'/exp OR 'dysphonia'/exp OR 'speech rehabilitation'/mj OR 'speech therapy'/exp OR 'dysphon*':ti,ab,kw OR 'logopedic training':ti,ab,kw OR 'speech therap*':ti,ab,kw OR 'speech training':ti,ab,kw	52988
#15	#10 NOT #9 NOT #8 OBS	109
#14	#9 NOT #8 RCT	67
#13	#11 AND #12	2
#12	respiratory AND rehabilitation AND in AND elderly AND patients AND with AND 'covid 19' AND liu	2
#11	#8 OR #9 OR #10	107
#10	#6 AND #7	103
#9	#5 AND #7	76
#8	#4 AND #7 SR	64
#7	#3 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	603
#6	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6384332
#5	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2500470

No.	Query	Results
#4	('meta analysis')/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthe*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab) NOT ('animal')/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman')/exp NOT 'human')/exp NOT ('conference abstract')/it OR 'conference review')/it OR 'editorial')/it OR 'letter')/it OR 'note')/it)	533576
#3	#1 AND #2	766
#2	'breathing exercise'/exp OR 'respiratory exerciser'/exp OR (((inspiratory OR expiratory OR respiratory OR breath* OR cough* OR chest) NEAR/3 (muscle* OR train* OR exercise* OR therap* OR treatment OR physiotherap*)):ti,ab,kw) OR ((treshold NEAR/2 ('positive expiratory pressure' OR pep)):ti,ab,kw)	62529
#1	'coronavirus disease 2019')/exp OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2')/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR ('coronavirinae')/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw	111767

Embase 2-3-2021

No.	Query	Results
#15	#10 NOT #9 NOT #8 OBS	62
#14	#9 NOT #8 RCT	57
#13	#11 AND #12	2
#12	respiratory AND rehabilitation AND in AND elderly AND patients AND with AND 'covid 19' AND liu	2
#11	#8 OR #9 OR #10	107
#10	#6 AND #7	103
#9	#5 AND #7	76
#8	#4 AND #7 SR	50

No.	Query	Results
#7	#3 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	418
#6	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6384332
#5	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2500470
#4	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews':jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (((data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthe*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab) NOT ((('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it))	533576
#3	#1 AND #2	514
#2	'breathing exercise'/exp OR 'respiratory exerciser'/exp OR (((inspiratory OR expiratory OR respiratory OR breath* OR cough* OR chest) NEAR/3 (muscle* OR train* OR exercise* OR therap* OR treatment OR physiotherap*)):ti,ab,kw) OR ((treshold NEAR/2 ('positive expiratory pressure' OR pep)):ti,ab,kw)	61277
#1	'coronavirus disease 2019'/exp OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR (('coronavirinae')/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw)) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw	111767

Ovid/Medline 14-6-2021

#	Searches	Results
20	18 not 17 not 16 OBS	11

19	17 not 16 RCT	2
18	3 and 15	12
17	2 and 15	3
16	1 and 15 SR	4
15	14 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	53
14	4 and 13	63
13	exp Voice/ or exp Dysphonia/ or Speech Therapy/ or Voice Training/ or 'dysphon*'.ti,ab,kf. or 'logopedic education'.ti,ab,kf. or 'logopedic training'.ti,ab,kf. or 'speech therapy'.ti,ab,kf. or 'speech training'.ti,ab,kf.	26308
12	10 not 9 not 8 OBS	104
11	9 not 8 RCT	69
10	3 and 7	127
9	2 and 7	96
8	1 and 7 SR	57
7	6 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	574
6	4 and 5	610
5	exp Breathing Exercises/ or ((inspiratory or expiratory or respiratory or breath* or cough* or chest) adj3 (muscle* or train* or exercise* or therap* or treatment or physiotherap*).ti,ab,kf. or (threshold adj2 ('positive expiratory pressure' or pep)).ti,ab,kf.	40150
4	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. Or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid19' or "covid 19" or "sars cov 2" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	157004
3	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3740714
2	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. Or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2128837
1	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-Base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	501494

Ovid/Medline 2-3-2021

#	Searches	Results
12	10 not 9 not 8 OBS	73
11	9 not 8 RCT	55
10	3 and 7	89
9	2 and 7	76
8	1 and 7 SR	45
7	6 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	436
6	4 and 5	465
5	exp Breathing Exercises/ or ((inspiratory or expiratory or respiratory or breath* or cough* or chest) adj3 (muscle* or train* or exercise* or therap* or treatment or physiotherap*)).ti,ab,kf. or (treshold adj2 ('positive expiratory pressure' or pep)).ti,ab,kf.	39419
4	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. Or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid19' or "covid 19" or "sars cov 2" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	121532
3	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3650844
2	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. Or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2087448
1	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-Base*)).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	481284

Cinahl 14-6-2021

#	Query	Results
S15	S12 AND S6 OBS	2
S14	S12 AND S5 RCT	7
S13	S12 AND S4 SR	0

S12	S1 AND S11	32
S11	(MH "Voice+") OR (MH "Voice Disorders+") OR (MH "Speech Therapy+") OR TI "speech therap*" OR AB "speech therap*" OR TI dysphon* OR AB dysphon* OR TI "speech training" OR AB "speech training"	15,717
S10	S8 NOT S7 RCT	25
S9	S3 AND S6 OBS	125
S8	S3 AND S5	25
S7	S3 AND S4 SR	10
S6	(MH "Case Control Studies+") OR (MH "Case Studies") OR (MH "Cross Sectional Studies") OR (MH "Prospective Studies+") OR (MH "Retrospective Panel Studies") OR (MH "Correlational Studies") OR TI "case control" OR TI "case referent" OR AB "case referent*" OR TI "case stud*" OR AB "case stud*" OR TI "case series" OR AB "case series" OR TI cohort* OR AB cohort* OR TI "cross sectional" OR AB "cross sectional" OR TI "follow up" OR AB "follow up" OR TI longitudinal OR AB longitudinal OR TI retrospective* OR AB retrospective* OR TI prospective* OR AB prospective* OR TI observational OR AB observational OR TI "Controlled before and after" OR AB "Controlled before and after" OR TI "Interrupted time series" OR AB "Interrupted time series" OR TI Correlational OR AB Correlational	1,317,858
S5	(MH "Clinical Trials+") OR (PT (Clinical trial)) OR (MH "Random Assignment") OR (MH "Quantitative Studies") OR (TX ((clini* N1 trial*) OR (singl* N1 blind*) OR (singl* N1 mask*) OR (doubl* N1 blind*) OR (doubl* N1 mask*) OR (tripl* N1 blind*) OR (tripl* N1 mask*) OR (random* N1 allocat*) OR placebo* OR ((waitlist* OR (wait* and list*)) and (control* OR group))) OR "treatment as usual" OR tau OR (control* N3 (trial* OR study OR studies OR group*)) OR randomized OR randomised))	1,783,855
S4	(MH "Meta Analysis") or TX (meta-analy* or metanaly* or metaanaly* or meta analy*) or TX (systematic* N5 review*) or (evidence* N5 review*) or (methodol* N5 review*) or (quantitativ* N5 review*) or TX (systematic* N5 overview*) or (evidence* N5 overview*) or (methodol* N5 overview*) or (quantitativ* N5 overview*) or TX (systematic* N5 survey*) or (evidence* N5 survey*) or (methodol* N5 survey*) or (quantitativ* N5 survey*) or TX (systematic* N5 overview*) or (evidence* N5 overview*) or (methodol* N5 overview*) or (quantitativ* N5 overview*) or TX (pool* N2 data) or (combined N2 data) or (combining N2 data) or (pool* N2 trials) or (combined N2 trials) or (combining N2 trials) or (pool* N2 studies) or (combined N2 studies) or (combining N2 studies) or (pool* N2 results) or (combined N2 results) or (combining N2 results)	248,676
S3	S1 AND S2	257
S2	(MH "Breathing Exercises") OR TI (((inspiratory OR expiratory OR respiratory OR breath* OR cough* OR chest) N3 (muscle* OR train* OR exercise* OR therap* OR treatment OR physiotherap*)) OR (threshold NE2 ('positive expiratory pressure' OR pep))) OR AB (((inspiratory OR expiratory OR respiratory OR breath* OR cough* OR chest) N3 (muscle* OR train* OR exercise* OR therap* OR treatment OR physiotherap*)) OR (threshold NE2 ('positive expiratory pressure' OR pep)))	16,382
S1	(MH "COVID-19") OR ((MH "Coronaviridae Infections") OR (MH "Coronaviridae") OR TI ((coronavirus* OR "corona virus*" OR "pneumonia virus*" OR cov OR ncov) AND (outbreak OR wuhan))) OR covid19 OR "covid 19" OR ((coronavirus* OR "corona virus*") AND 2019) OR "sars cov 2" OR sars2 OR "ncov 2019" OR ncov OR "sars coronavirus 2" OR "sars corona virus 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov2") OR AB ((coronavirus* OR "corona virus*" OR "pneumonia	53,225

	virus*” OR cov OR ncov) AND (outbreak OR wuhan))) OR covid19 OR “covid 19” OR ((coronavirus* OR “corona virus*”) AND 2019) OR “sars cov 2” OR sars2 OR “ncov 2019” OR ncov OR “sars coronavirus 2” OR “sars corona virus 2” OR “severe acute respiratory syndrome cov 2” OR “severe acute respiratory syndrome cov2”	
--	--	--

Cinahl 2-3-2021

Query	Limiters/Expanders		
S6	S5 NOT S3 NOT S4	Observationele studies	110
S5	((MH "Breathing Exercises") OR TI (((inspiratory OR expiratory OR respiratory OR breath* OR cough* OR chest) N3 (muscle* OR train* OR exercise* OR therap* OR treatment OR physiotherap*)) OR (threshold NE2 ('positive expiratory pressure' OR pep))) OR AB (((inspiratory OR expiratory OR respiratory OR breath* OR cough* OR chest) N3 (muscle* OR train* OR exercise* OR therap* OR treatment OR physiotherap*)) OR (threshold NE2 ('positive expiratory pressure' OR pep)))) AND (S1 AND S2)) AND (S1 AND S2)		211
S4	((MH "Breathing Exercises") OR TI (((inspiratory OR expiratory OR respiratory OR breath* OR cough* OR chest) N3 (muscle* OR train* OR exercise* OR therap* OR treatment OR physiotherap*)) OR (threshold NE2 ('positive expiratory pressure' OR pep))) OR AB (((inspiratory OR expiratory OR respiratory OR breath* OR cough* OR chest) N3 (muscle* OR train* OR exercise* OR therap* OR treatment OR physiotherap*)) OR (threshold NE2 ('positive expiratory pressure' OR pep)))) AND (S1 AND S2)	Limiters - Peer Reviewed; Publication Type: Systematic Review Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	6
S3	((MH "Breathing Exercises") OR TI (((inspiratory OR expiratory OR respiratory OR breath* OR cough* OR chest) N3 (muscle* OR train* OR exercise* OR therap* OR treatment OR physiotherap*)) OR (threshold NE2 ('positive expiratory pressure' OR pep))) OR AB (((inspiratory OR expiratory OR respiratory OR breath* OR cough* OR chest) N3 (muscle* OR train* OR exercise* OR therap* OR treatment OR physiotherap*)) OR (threshold NE2 ('positive expiratory pressure' OR pep)))) AND (S1 AND S2)	Limiters - Peer Reviewed; Publication Type: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	7
S2	(MH "Breathing Exercises") OR TI (((inspiratory OR expiratory OR respiratory OR breath* OR cough* OR chest) N3 (muscle* OR train* OR exercise* OR therap* OR treatment OR physiotherap*)) OR (threshold NE2 ('positive expiratory pressure' OR pep))) OR AB (((inspiratory OR expiratory OR respiratory OR breath* OR cough* OR chest) N3 (muscle* OR train* OR exercise* OR therap* OR treatment OR physiotherap*)) OR (threshold NE2 ('positive expiratory pressure' OR pep)))		16,075
S1	(MH "COVID-19") OR ((MH "Coronaviridae Infections") OR (MH "Coronaviridae") OR TI ((coronavirus* OR “corona virus*” OR “pneumonia virus*” OR cov OR ncov) AND (outbreak OR wuhan))) OR covid19 OR “covid 19” OR ((coronavirus* OR “corona virus*”) AND 2019) OR “sars cov 2” OR sars2 OR “ncov 2019” OR ncov OR “sars coronavirus 2” OR “sars corona virus 2” OR “severe acute respiratory syndrome cov 2” OR “severe acute respiratory syndrome cov2”) OR AB ((coronavirus* OR “corona virus*” OR “pneumonia virus*” OR cov OR ncov) AND (outbreak OR wuhan))) OR covid19 OR “covid 19” OR		40,039

	((coronavirus* OR “corona virus*”) AND 2019) OR “sars cov 2” OR sars2 OR “ncov 2019” OR ncov OR “sars coronavirus 2” OR “sars corona virus 2” OR “severe acute respiratory syndrome cov 2” OR “severe acute respiratory syndrome cov2”)		
--	--	--	--

Module 19 Energiemanagement

Achtergrond

Na het doormaken van COVID-19 blijven veel mensen lang moe. Een van de behandelmogelijkheden is interventiëren in het kader van energiemanagement. Met energiemanagement wordt bedoeld dat iemand leert de beschikbare energie te verdelen over de dag, keuzes te maken en prioriteiten te stellen in dagelijkse activiteiten passend bij de maximale fysieke en mentale belastbaarheid. Om een gezonde energiebalans te creëren in de dagelijkse activiteiten zijn momenten van rust en ontspanning essentieel. Op dit moment is nog onvoldoende bekend wat het effect is van begeleiding met betrekking tot energiemanagement op de vermoeidheid na COVID-19.

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van het inzetten van begeleiding met betrekking tot energiemanagement bij patiënten met aanhoudende vermoeidheidsklachten ≥ 4 weken na COVID-19?

Clinical question

What is the value of the teaching patients with persisting fatigue ≥ 4 weeks post SARS-CoV-2 infection energy management strategies?

Search and select

Table 1: PICO

Patients	Patients who are ≥ 4 weeks post SARS-CoV-2 infection and experience persisting fatigue
Intervention	Energy management, occupational therapy
Comparison	Usual care, which could for instance include physiotherapy / attention control/ waitlist control
Outcome measures	<u>critical</u> fatigue quality of life <u>Important</u> return to work ADL physical activity adverse events (incl. post-exertional malaise; PEM)
Other selection criteria	Study design: systematic review, randomized controlled trials and comparative observational studies. for the search update (September 2021): randomized controlled trials and systematic reviews of randomized controlled trials.

The databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) and Cinahl (via Ebsco.com) were searched with relevant search terms from January, 1st 2019 until April 28th. The search was updated on September 9th, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO. The appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowchart showing the number of hits, and the reasons of exclusion.

Relevant outcome measures

The working group defined the outcome measures as follows.

- Fatigue: as assessed using a validated fatigue questionnaire (e.g. Fatigue Severity Scale (FSS), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)).
- Quality of Life: as determined with a validated quality of life questionnaire (e.g., 36-item Short Form Health Survey-36 (SF-36), EuroQol-5D).
- Physical activity: as determined with accelerometry or pedometry.

The working group did not predefine the outcome measures return to work, activities of daily living and return to work, but used the definitions used in the included studies.

For all continuous outcomes, the working group defined 10% of the mean or median baseline value of the study groups as a minimal clinically (patient) important difference. Given the huge variety in methods to determine and report adverse events, the working group did not a priori define the minimal clinically (patient) important difference for this outcome measure. The differences between the groups were evaluated by the working group after data extraction.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Description of studies

It was not possible to provide a summary of literature, because none of the studies fulfilled the PICO-criteria.

Conclusions

No conclusions could be drawn because of the absence of relevant comparative studies.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Er zijn geen onderzoeken gevonden. Het is onbekend of begeleiding met betrekking tot energiemanagement bij patiënten met aanhoudende vermoeidheid na het doormaken van een SARS-CoV-2-infectie effectief is met betrekking tot vermoeidheid, kwaliteit van leven, terugkeer naar werk, algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL), fysieke activiteiten niveau en adverse events. Hier ligt duidelijk een kennislacune.

Toch is de werkgroep van mening dat begeleiding bij energiemanagement een waardevolle interventie kan zijn voor patiënten die (≥ 6 weken) vermoeidheidsklachten blijven ervaren na het doormaken van COVID-19. Op basis van praktijkervaring is de ervaring van de werkgroep dat begeleiding met betrekking tot energiemanagement door een ergotherapeut bij patiënten die ernstige vermoeidheidsklachten ervaren en daardoor beperkingen in de uitvoer van dagelijkse activiteiten en/of werkhervervulling, zeer nuttig is. Er is gekozen voor ≥ 6 weken, aangezien er in de eerste periode, eventueel met behulp van adviezen door de arts (zie de module Natuurlijk beloop), ook zonder begeleiding van de ergotherapeut herstel kan optreden.

Zie voor meer informatie over ergotherapie en over de begeleiding met betrekking tot energiemanagement de bijlage Toelichting Ergotherapie en Energiemanagement bij deze module.

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen onderzoeken gevonden. De kwaliteit van het bewijs is dus zeer laag.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De patiënten hebben voornamelijk als doel om de ADL en hun werkzaamheden beter uit te kunnen voeren, de pieken en dalen te verminderen en minder vermoeidheidsklachten te ervaren. Veel patiënten zijn enthousiast over de inzet van de ergotherapeut en raden deze begeleiding ook aan bij lotgenoten. Patiënten geven voornamelijk aan dat ze meer structuur krijgen en controle ervaren.

Kosten

Anno 2021 is ergotherapie opgenomen in het basispakket (10 uur per patiënt per kalenderjaar). In de huidige regeling Paramedische herstelzorg na COVID-19 is 10 uur per halfjaar beschikbaar. Deze regeling loopt vooralsnog tot 1 augustus 2022. In principe is de vergoeding toereikend. De kosten zijn niet van dien aard dat ze van invloed zijn op de besluitvorming.

Aanvaardbaarheid

Er worden geen aanvaardbaarheidsproblemen verwacht.

Haalbaarheid

Ergotherapeuten kunnen specifieke nascholing volgen op het gebied van energiemanagement. De werkgroep is van mening dat het wenselijk is dat de patiënt begeleid wordt door een ergotherapeut die bekwaam is in het geven van begeleiding bij energiemanagement. De verwachting is dat er in de meeste regio's in Nederland voldoende kennis en kunde op dit vlak aanwezig is. De eventuele inzet van groepsbehandelingen zou de haalbaarheid positief kunnen beïnvloeden.

Waarom deze aanbeveling/rationale?

Er is geen wetenschappelijk bewijs beschikbaar. De werkgroep kiest echter op basis van expert opinion en het patiëntenperspectief voor een zwak positieve aanbeveling met betrekking tot energiemanagement.

Aanbeveling

Voor verwijzers

Overweeg patiënten die vermoeidheidsklachten houden (≥ 6 weken) en daardoor ernstige problemen ervaren in de uitvoer van dagelijkse activiteiten en/of werkherverdeling, te verwijzen naar een ergotherapeut voor begeleiding met betrekking tot energiemanagement.

Referenties

Handreiking Ergotherapie bij COVID-19 cliënten in de herstelfase. Utrecht: Ergotherapie Nederland, 2021. Versie 4.

<https://info.ergotherapie.nl/file/download/default/6A5E0AC0401E6972DA637BB919F13500/26-01-21%20-%20Handreiking%20ergotherapie%20bij%20COVID-19%20in%20de%20herstelfase%20-%20versie%20januari%202021.pdf>

Hulstein G, Hove K. De activiteitenweger. Methodisch werken aan belasting en belastbaarheid. Nederlands Tijdschrift voor Ergotherapie 2008;36:22-5.

Bijlagen bij module 19

Toelichting Ergotherapie en de begeleiding met betrekking tot energiemanagement

Interventies in het kader van energiemanagement bestaan uit het informeren, adviseren en coachen van patiënten in het maken van keuzen en het stellen van prioriteiten in dagelijkse activiteiten, veelal in relatie tot de sociale rollen die men vervult. De interventie wordt door een ergotherapeut aangeboden.

Ergotherapie richt zich op het dagelijks handelen van de patiënt. Vermoeidheid kan een belemmering vormen bij de uitvoering van betekenisvolle activiteiten op het gebied van zelfredzaamheid, werk en ontspanning. Interventies van de ergotherapeut zijn gericht op het verminderen van deze belemmeringen in het dagelijks leven. Dit doet de ergotherapeut door de patiënt te coachen en begeleiden naar een juiste balans in de activiteiten passend bij de maximale belastbaarheid om over- of onderbelasting te voorkomen.

Een activiteit kan vanuit verschillende perspectieven belastend of ontspannend zijn. Sommige activiteiten zijn mentaal ontspannend, omdat ze bijvoorbeeld voor afleiding zorgen, maar kosten wel energie omdat ze fysiek belastend zijn. Bij vermoeidheid is het van belang om de fysieke en mentale belasting van activiteiten in het dagelijks leven in kaart te brengen in relatie tot de maximale belastbaarheid. De kenmerken van de persoon, de omgeving en de activiteiten die iemand doet, bepalen mede in welke mate iemand last heeft van vermoeidheid. De ergotherapeut brengt deze factoren op deze domeinen in kaart en stemt hier de interventies op af.

Indien er sprake is van een disbalans, zal de ergotherapeut als eerste de maximale belastbaarheid van de cliënt vaststellen. Patiënteducatie over hoe om te gaan met vermoeidheid en bijpassende compensatiestrategieën helpen de cliënt een balans te creëren in hun dagelijkse activiteiten passend bij de maximale belastbaarheid. Wanneer een balans is gevonden, kan er gestart worden met de opbouw van energie in (voor de patiënt betekenisvolle) dagelijkse activiteiten.

Een van de mogelijke interventies is de inzet van de Activiteitenweger. Dit middel kan worden gebruikt om de algemene belastbaarheid op te bouwen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een puntensysteem. Vanuit een basisniveau van activiteiten wordt vastgesteld of de belastbaarheid opgebouwd kan worden en/of energiebesparende strategieën nodig zijn (Hulstein, 2008; EN, 2021). De ervaring van de werkgroep is dat deze inzet waardevol kan zijn. Naast de activiteitenweger zijn er meer ergotherapeutische methodes om de belasting en belastbaarheid in kaart te brengen en energiebesparende strategieën toe te passen. Deze staan beschreven in de [handreiking Ergotherapie bij COVID-19 in de herstelfase](#) (EN, 2021). De ergotherapeut kan tot slot interventies inzetten uit bijvoorbeeld de Acceptance Commitment Therapy (ACT) om de patiënten zijn eigen waarden en belemmeringen te laten ontdekken wanneer gevoelens of gedachten een belemmering vormen om gegeven adviezen toe te passen.

De ergotherapeut zal aandacht hebben voor specifieke problemen die zich voor kunnen doen bij de patiënten (bijvoorbeeld een verminderd lichaamsbewustzijn, bewegingsangst of psychologische problematiek). Indien de ergotherapeut er zelf niet uitkomt, kunnen er (Via bijvoorbeeld de huisarts)

aanvullende zorgprofessionals worden ingeschakeld. Specifieke indicaties worden gegeven in de desbetreffende modules van deze richtlijn.

Implementatieplan

Module Aanbeveling(en)	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
<u>Voor verwijzers</u> Overweeg patiënten die vermoeidheidsklachten houden (≥ 6 weken) en daardoor ernstige problemen ervaren in de uitvoer van dagelijkse activiteiten en/of werkhervatting, te verwijzen naar een ergotherapeut voor begeleiding met betrekking tot energiemanagement.	< 1 jaar	Onduidelijk. Mogelijk worden meer patiënten verwezen. Dit zal dan in eerste instantie een stijging van de kosten geven. Het is echter mogelijk dat op termijn mogelijk juist kosten worden bespaard.	Voldoende ergotherapeuten om patiënten te kunnen behandelen.	Waarschijnlijk zal deze aanbeveling leiden tot een toename van verwijzingen naar de ergotherapeuten. De verwachting is dat er 'n de meeste regio's in Nederland voldoende kennis en kunde op dit vlak aanwezig is, maar dit is niet geheel zeker. De eventuele inzet van groepsbehandelingen zou de haalbaarheid positief kunnen beïnvloeden.	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken. Faciliteren van groepsbehandelingen.	Wetenschappelijke verenigingen EN	

PRISMA flowchart

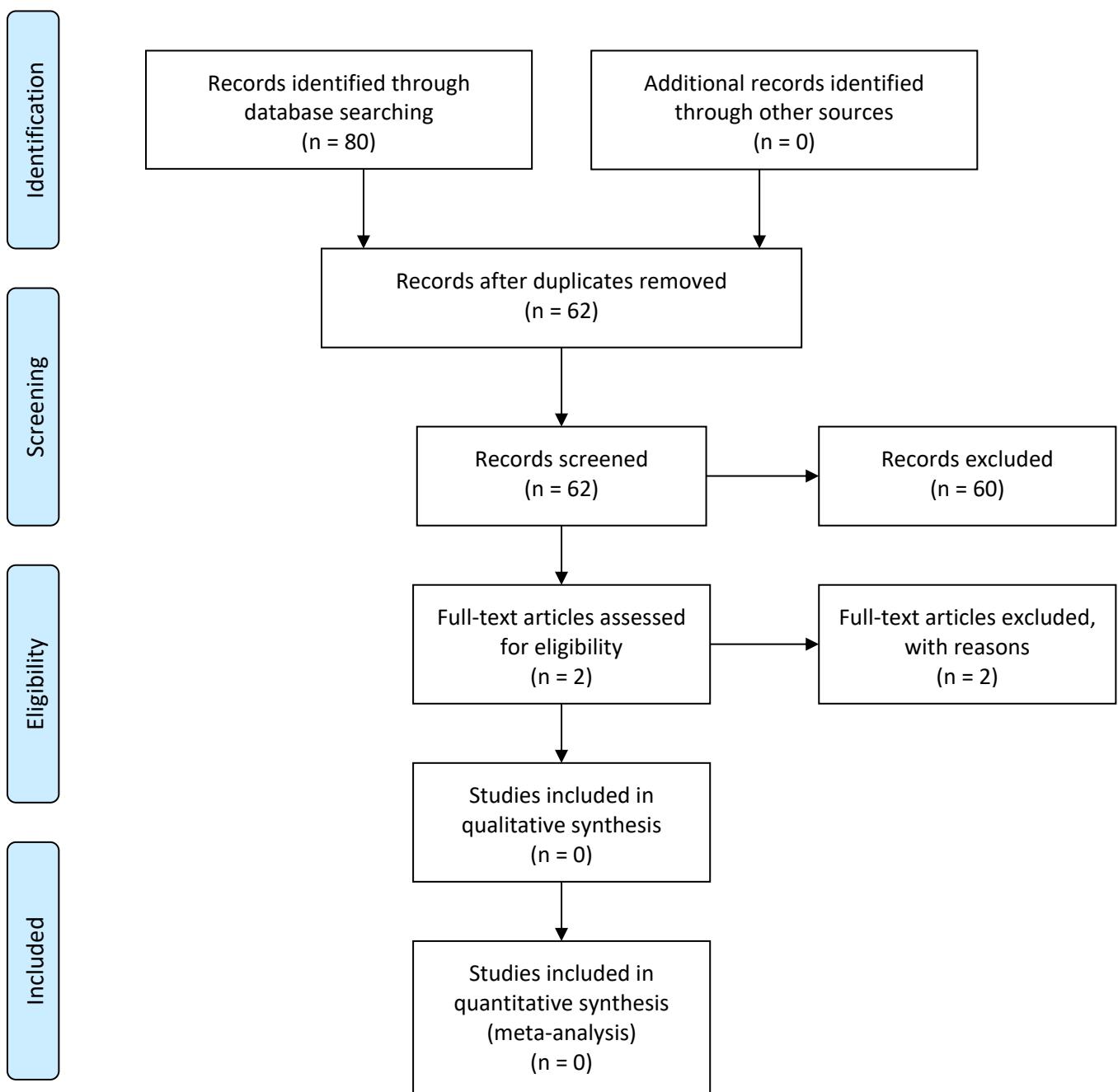


Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Steere, 2021	Editorial letter, no comparative research
Soheili, 2020	Does not meet PICO, describes the wrong interventions. Does not describe energy management interventions.

PRISMA flowchart

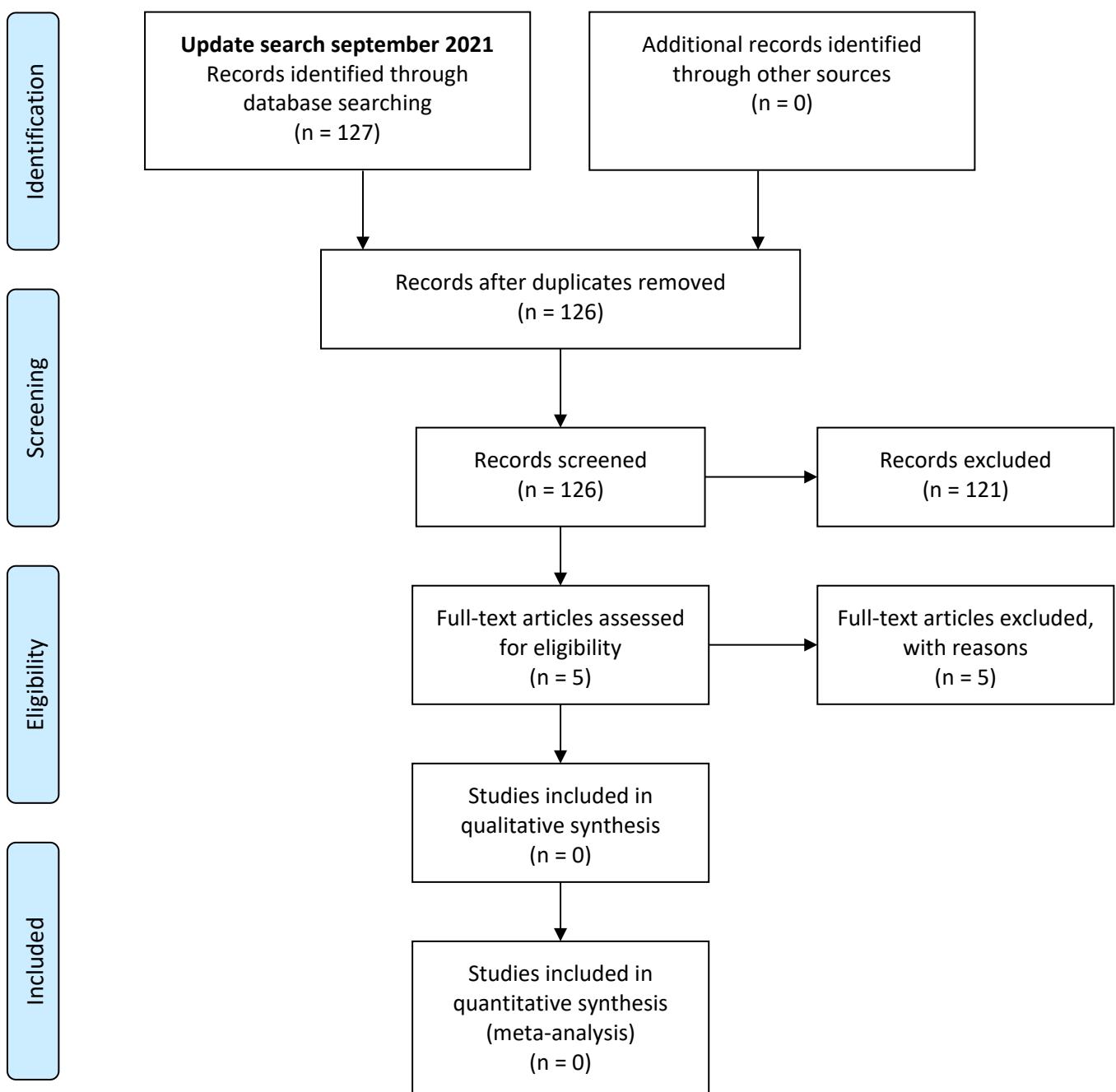


Table of excluded studies – Search update september 2021

Author and year	Reason for exclusion
Gloeckl, 2021	Does not meet PICO, describes the wrong interventions. Does not describe energy management interventions.
Raveendran, 2021	Wrong study design
Stutz, 2021	conference abstract; retrospective chart review
Vanichkachorn, 2021	No control group, no comparative study
Webber, 2021	Does not meet PICO, describes the wrong interventions. Does not describe energy management interventions.

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Wat is de waarde van het inzetten van begeleiding met betrekking tot energiemanagement bij patiënten met aanhoudende vermoeidheidsklachten ≥ 4 weken na COVID-19?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 21-4-2021, 28-4-2021, 9-9-2021
Periode: tot zie toelichting	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorf (Kennisinstituut)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	

Toelichting:

9-9-2021

Update zonder wijzigingen in de strategie

28-4-2021

Uiteindelijk wordt gekozen voor de combinatie:

COVID-19 EN energiemanagement

21-4-2021

Voor deze vraag kan op verschillende manieren worden gezocht, van specifiek naar sensitief. In 1 database uitgewerkt levert dat het volgende resultaat:

- **COVID-19 EN fatigue EN energiemanagement:** 1 referentie

1. Discharge characteristics and care transitions of hospitalized patients with COVID-19.

Loerinc L.B., Scheel A.M., Evans S.T., Shabot J.M., O'Keefe G.A., O'Keefe J.B.

Healthcare (2021) 9:1 Article Number: 100512. Date of Publication: 1 Mar 2021

Little is known about the follow-up healthcare needs of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) after hospital discharge. Due to the unique circumstances of providing transitional care in a pandemic, post-discharge providers must adapt to specific needs and limitations identified for the care of COVID-19 patients. In this study, we conducted a retrospective chart review of all hospitalized COVID-19 patients discharged from an Emory Healthcare Hospital in Atlanta, GA from March 26 to April 21, 2020 to characterize their post-discharge care plans. A total of 310 patients were included in the study (median age 58, range: 23–99; 51.0% female; 69.0% African American). The most common presenting comorbidities were hypertension (200, 64.5%), obesity (BMI≥30) (138, 44.5%), and diabetes mellitus (112, 36.1%). The median length of hospitalization was 5 days (range: 0–33). Sixty-seven patients (21.6%) were admitted to the intensive care unit and 42 patients (13.5%) received invasive mechanical ventilation. The most common complications recorded at discharge were electrolyte abnormalities (124, 40.0%), acute kidney injury (86, 27.7%) and sepsis (55, 17.7%). The majority of patients were discharged directly home (281, 90.6%). Seventy-five patients (24.2%) required any home service including home health and home oxygen therapy. The most common follow-up need was an appointment with a primary care provider (258, 83.2%). Twenty-four patients (7.7%) had one or more visit to an ED after discharge and 16 patients (5.2%) were readmitted. To our knowledge, this is the first large study to report on post-discharge medical care for COVID-19 patients.

© 2020 Elsevier Inc.

- **COVID-19 EN fatigue EN longterm:** 21 SR, 33 RCT, 126 OBS
- **COVID-19 en fatigue:** 340 SR, 281 RCT, 1031 OBS

Zoekblokken:

COVID-19

'coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars

'coronavirus test kit':exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae':exp OR 'coronavirus infection':de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py
(afgestemd met Carla, informatiespecialist NHG)

Fatigue

'fatigue':exp OR fatigue:ti,ab,kw OR tired*:ti,ab,kw OR exhaust*:ti,ab,kw OR lassitud*:ti,ab,kw

Energymanagement

'energy conservation':exp OR 'occupational therapy':exp OR 'occupational therap*':ti,ab,kw OR 'ergotherap*':ti,ab,kw OR 'occupation therap*':ti,ab,kw OR ((energ* NEAR/2 (manag* OR conservati* OR saving))):ti,ab,kw)

Longterm

'long term care':exp/mj OR 'survivor':mj OR 'long covid':ab,ti,kw OR longcovid:ab,ti,kw OR postcovid:ab,ti,kw OR 'post covid':ab,ti,kw OR 'long term effect*':ab,ti,kw OR 'longterm effect*':ab,ti,kw OR 'late effect*':ab,ti,kw OR 'long term complication*':ab,ti,kw OR 'longterm complication*':ab,ti,kw OR 'longterm disease':ab,ti,kw OR 'long term disease':ab,ti,kw OR 'late complication*':ab,ti,kw OR 'long haul*':ab,ti,kw OR longhaul*:ab,ti,kw OR postacute:ab,ti,kw OR 'post acute':ab,ti,kw OR subacute:ab,ti,kw OR 'sub acute':ab,ti,kw OR postviral*:ab,ti,kw OR 'post viral*':ab,ti,kw OR 'post discharg*':ab,ti,kw OR convalescen*:ab,ti,kw OR sequelae:ti,kw OR surviv*:ti,kw OR post:ti,kw OR (('long term' OR longterm OR late OR persist* OR ongoing OR enduring OR longlast* OR chronic OR lengthy OR residual OR relaps* OR remission* OR linger* OR permanent* OR 'multi system' OR multisystem) NEAR/4 (symptom* OR sign OR signs OR manifestation* OR consequences OR sequelae OR burden)):ab,ti,kw)

(Afgestemd met Carla, informatiespecialist NHG, gebaseerd op NICE guideline)

Te gebruiken voor richtlijnen tekst:

In de databases Embase en Ovid/Medline is op 2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over [uitgangsvraag]. De literatuurzoekactie leverde ... unieke treffers op.

Zoekopbrengst

Update 9-9-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Cinahl	Ontdubbeld
SRs	6	7	1	7
RCTs	17	13	16	19
Observationele studies	62	25	4	39
Overig				
Totaal				65
28-4-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Cinahl	Ontdubbeld
SRs	3	1	0	3
RCTs	7	6	9	18
Observationele studies	28	13	3	41
Overig				
Totaal				62

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#12	#10 NOT #9 NOT #8	28
#11	#9 NOT #8	7
#10	#4 AND #7	32
#9	#4 AND #6	7
#8	#4 AND #5	3
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6486876
#6	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2500470
#5	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews':jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT ((('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'conference review':it OR 'editorial':it OR 'letter':it OR 'note':it))	533576
#4	#3 NOT ('editorial':it OR 'note':it) NOT ((('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp))	112
#3	#1 AND #2	129
#2	'fatigue'/exp/dm_rh OR 'energy conservation'/exp OR 'occupational therapy'/exp OR 'occupational therap*':ti,ab,kw OR 'ergotherap*':ti,ab,kw OR 'occupation therap*':ti,ab,kw OR ((energ* NEAR/2 (manag* OR convervati* OR saving)):ti,ab,kw) OR (((fatigue OR tired* OR exhaust* OR lassitud*):ti,ab,kw) NEAR/3 (therap* OR manag* OR treatment)):ti,ab,kw)	52675
#1	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp	134318

No.	Query	Results
	OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	

Ovid/Medline

#	Searches	Results
13	11 not 10 not 9	13
12	10 not 9	6
11	5 and 8	15
10	5 and 7	7
9	5 and 6	1
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3815172
7	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. Or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2110164
6	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-Base*).ti,ab,kf. or ((data extraction" or "data source") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	492246
5	4 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	78
4	2 and 3	86
3	Fatigue/th or Occupational Therapy/ or "occupational therap*".ti,ab,kf. or ergotherap*.ti,ab,kf. or "occupation therap*".ti,ab,kf. or (energ* adj2 (manag* or	30563

	convervati* or saving)).ti,ab,kf. or ((fatigue or tired* or exhaust* or lassitud*) adj3 (therap* or manag* or treatment)).ti,ab,kf.	
2	limit 1 to dt="20191201-20220101"	129553
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. Or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or "2019ncov" or "covid" or "covid19" or "covid 19*" or "sarscov2*" or "sarscov-2*" or "sars cov 2*" or "sars cov2*" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2*" or "sars corona virus 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov2*" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	142179

Cinahl

#	Query	Results
S11	S9 NOT S8 NOT S7 OBS	4
S10	S8 NOT S7 RCT	16
S9	S3 AND S6	6
S8	S3 AND S5	16
S7	S3 AND S4 Sr	1
S6	(MH "Case Control Studies") OR (MH "Case Studies") OR (MH "Cross Sectional Studies") OR (MH "Prospective Studies") OR (MH "Retrospective Panel Studies") OR (MH "Correlational Studies") OR TI "case control" OR TI "case referent" OR AB "case referent*" OR TI "case stud*" OR AB "case stud*" OR TI "case series" OR AB "case series" OR TI cohort* OR AB cohort* OR TI "cross sectional" OR AB "cross sectional" OR TI "follow up" OR AB "follow up" OR TI longitudinal OR AB longitudinal OR TI retrospective* OR AB retrospective* OR TI prospective* OR AB prospective* OR TI observational OR AB observational OR TI "Controlled before and after" OR AB "Controlled before and after" OR TI "Interrupted time series" OR AB "Interrupted time series" OR TI Correlational OR AB Correlational	1,348,917
S5	(MH "Clinical Trials") OR (PT (Clinical trial)) OR (MH "Random Assignment") OR (MH "Quantitative Studies") OR (TX ((clini* N1 trial*) OR (singl* N1 blind*) OR (singl* N1 mask*) OR (doubl* N1 blind*) OR (doubl* N1 mask*) OR (tripl* N1 blind*) OR (tripl* N1 mask*) OR (random* N1 allocat*)) OR placebo* OR ((waitlist* OR (wait* and list*)) and (control* OR group)) OR "treatment as usual" OR tau OR (control* N3 (trial* OR study OR studies OR group*)) OR randomized OR randomised))	1,811,106
S4	(MH "Meta Analysis") or TX (meta-analy* or metanaly* or metaanaly* or meta analy*) or TX (systematic* N5 review*) or (evidence* N5 review*) or (methodol* N5 review*) or (quantitativ* N5 review*) or TX (systematic* N5 overview*) or (evidence* N5 overview*) or (methodol* N5 overview*) or (quantitativ* N5 overview*) or TX (systematic* N5 survey*) or (evidence* N5 survey*) or (methodol* N5 survey*) or (quantitativ* N5 survey*) or	256,242

	TX (systematic* N5 overview*) or (evidence* N5 overview*) or (methodol* N5 overview*) or (quantitativ* N5 overview*) or TX (pool* N2 data) or (combined N2 data) or (combining N2 data) or (pool* N2 trials) or (combined N2 trials) or (combining N2 trials) or (pool* N2 studies) or (combined N2 studies) or (combining N2 studies) or (pool* N2 results) or (combined N2 results) or (combining N2 results)	
S3	S1 AND S2	93
S2	MH "Fatigue+/TH") OR (MH "Occupational Therapy+") OR TI (ergotherap* OR occupation therap* OR (energ* NE3 (manag* OR conservati* OR saving)) OR ((fatigue OR tired* OR exhaust* OR lassitud*) NE3 (therap* OR manag* OR treatment)) OR AB (ergotherap* OR occupation therap* OR (energ* NE3 (manag* OR conservati* OR saving)) OR ((fatigue OR tired* OR exhaust* OR lassitud*) NE3 (therap* OR manag* OR treatment)))	31,574
S1	MH "COVID-19") OR ((MH "Coronaviridae Infections") OR (MH "Coronaviridae") OR TI ((coronavirus* OR "corona virus*" OR "pneumonia virus*" OR cov OR ncov) AND (outbreak OR wuhan))) OR covid19 OR "covid 19" OR ((coronavirus* OR "corona virus*") AND 2019) OR "sars cov 2" OR sars2 OR "ncov 2019" OR ncov OR "sars coronavirus 2" OR "sars corona virus 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov2") OR AB ((coronavirus* OR "corona virus*" OR "pneumonia virus*" OR cov OR ncov) AND (outbreak OR wuhan))) OR covid19 OR "covid 19" OR ((coronavirus* OR "corona virus*") AND 2019) OR "sars cov 2" OR sars2 OR "ncov 2019" OR ncov OR "sars coronavirus 2" OR "sars corona virus 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov2")	

Module 20 Behandeling van cognitieve klachten

Achtergrond

Cognitieve klachten behoren tot de meest frequente langetermijnklachten na COVID-19 (Almeria, 2020; Miskowiak, 2021; NICE, 2020). Patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt kunnen cognitieve klachten ervaren, zoals vergeetachtigheid, concentratie- en aandachtsproblemen en overprikkelingsverschijnselen. In deze module wordt onderzocht of de inzet van cognitieve revalidatie, psycho-educatie en/of cognitieve gedragstherapie meerwaarde heeft bij patiënten met cognitieve klachten zonder aantoonbaar of aannemelijk hersenletsel. Voor patiënten met hersenletsel na COVID-19 wordt verwezen naar de richtlijn [Herseninfarct en hersenbloeding](#) (NVN, 2017, laatst beoordeeld 2019).

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van cognitieve revalidatie, psycho-educatie en/of cognitieve gedragstherapie bij patiënten met cognitieve klachten ≥ 4 weken na COVID-19, zonder aantoonbaar of aannemelijk hersenletsel?

Clinical question

What is the value of cognitive rehabilitation, psycho-education and/or cognitive behavioural therapy in patients at least 4 weeks after COVID-19 with cognitive complaints, without brain injury?

Search and select

Table 1: PICO

Patients	Patients at least 4 weeks after COVID-19 with cognitive complaints, without brain injury
Intervention	Cognitive rehabilitation, psycho-education, cognitive behavioural therapy
Comparison	No intervention, waiting list control
Outcome measures	<u>Crucial</u> (Subjective) cognitive complaints cognitive functioning <u>Important</u> quality of life return to work anxiety depression
Other selection criteria	Study design: systematic review or meta-analysis, RCT, other comparative research For the search update (September 2011): randomized controlled trials and systematic reviews of randomized controlled trials

The databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) and Psycinfo were searched with relevant search terms from 2019 until May 18th, 2021. The search was updated on September 9th, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). Studies were selected based on the following criteria as described in the PICO. The

appendices (*Bijlagen bij deze module*) contain the PRISMA flowchart showing the number of hits, and the reasons of exclusion.

Relevant outcome measures

The working group defined the outcome measures as follows:

- (Subjective) cognitive complaints, as assessed by a trained health care professional or determined using a validated questionnaire.
- Cognitive functioning, as determined using a validated test/screening instrument or questionnaire.
- Quality of life: as determined with a validated quality of life questionnaire (e.g., 36-item Short Form Health Survey-36 (SF-36), EuroQol-5D).
- Anxiety: as determined using a validated questionnaire (e.g., the Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety subscale (HADS-A))
- Depression: as determined using a validated questionnaire (e.g., the Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression subscale (HADS-D))

The working group did not predefine the important outcome return to work, but used the definitions used in the included studies.

For all continuous outcomes, the working group defined 10% of the mean or median baseline value of the study groups as a minimal clinically (patient) important difference.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Description of studies

It was not possible to provide a summary of literature, because none of the studies fulfilled the PICO-criteria.

Conclusions

No conclusions could be drawn because of the absence of relevant comparative studies.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Er zijn geen onderzoeken gevonden die de zoekvraag beantwoordden. Het is dus onbekend of de interventies bij patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt en ≥ 4 weken na infectie aanhoudende cognitieve klachten hebben, effectief zijn met betrekking tot subjectieve cognitieve klachten, cognitief functioneren, kwaliteit van leven, terugkeer naar werk, angst en depressie. Hier ligt duidelijk een kennislacune.

De werkgroep adviseert enkel cognitieve revalidatie voor patiënten met hersenletsel. Aanvullende diagnostiek (zie module MRI-hersenen) wordt alleen geadviseerd als COVID-19 heeft geleid tot aantoonbaar of aannemelijk hersenletsel door complicaties, zoals een hersenbloeding, herseninfarct of ernstig zuurstoftekort. Bij patiënten die niet ernstig ziek zijn geweest door COVID-19 en bij wie er geen sprake is van een afwijkend beloop, ligt de aanwezigheid van hersenletsel niet voor de hand. De cognitieve klachten die deze groep ervaart moeten wel degelijk serieus genomen worden, gezien de

mogelijk negatieve invloed op onder andere het dagelijkse handelen, emotioneel functioneren, kwaliteit van leven, terugkeer naar werk, belastbaarheid en relaties.

De werkgroep is van mening dat het biopsychosociale model passend is bij het verklaren en aanpakken van de cognitieve klachten na COVID-19, omdat cognitief functioneren wordt beïnvloed door meerdere factoren (sociaal, psychologisch, fysiek).

De werkgroep adviseert het ‘stepped care’-principe te volgen bij cognitieve klachten na COVID-19:

1. Start met het erkennen van de cognitieve klachten en geef goede uitleg en tips. Erken en normaliseer cognitieve klachten na COVID-19: goede educatie kan eventuele onzekerheden bij patiënten wegnemen. Benadruk dat goed en spontaan herstel te verwachten is enkele maanden na COVID-19. Leg uit dat cognitieve klachten een logisch gevolg zijn van het feit dat het lichaam bij het herstellen meer energie verbruikt. Hierdoor is er minder energie over voor het brein, leidend tot mentale vermoeidheid en cognitieve klachten. Naast de fysieke impact kan ook de emotionele impact van COVID-19 een negatief effect hebben op het cognitieve functioneren, omdat de emotionele aanpassing energie kost. Leg hiernaast eventueel uit dat er een langer durende disbalans kan zijn tussen het sympathische zenuwstelsel (stresssysteem) en het parasympatische zenuwstelsel (ontspanningssysteem), met cognitieve klachten tot gevolg. Het is daarom belangrijk om in- en ontspanning af te wisselen en rustig op te bouwen (zie ook de modules Energiemanagement en Fysiek trainingsprogramma). Als de patiënt meer balans ervaart en energie heeft, nemen de cognitieve klachten naar verwachting spontaan af.
Wijs patiënten ook op de informatie op Thuisarts.nl en geef eventueel de [zelfhulptsips van Ergotherapie Nederland](#). Deze tips zijn waarschijnlijk behulpzaam bij cognitieve klachten en herstel van COVID-19.
2. Overweeg een verwijzing naar een ergotherapeut bij patiënten met aanhoudende cognitieve klachten ≥ 3 maanden, die problemen geven in het dagelijks functioneren. We kiezen voor een termijn van 3 maanden, omdat de verwachting is dat een gedeelte van de klachten spontaan herstelt. De ergotherapeut kan interventies inzetten die aansluiten op de mogelijkheden van de patiënt. De interventies bestaan bijvoorbeeld uit:
 - begeleiding met betrekking tot energiemanagement (zie Module Energiemanagement); hiermee wordt bedoeld dat de patiënt leert om de beschikbare energie goed over de dag te verdelen, keuzes te maken en prioriteiten te stellen in dagelijkse activiteiten, passend bij de maximale fysieke en mentale belastbaarheid. Het beoogt een geleidelijke opbouw in activiteiten ()�.
 - cognitieve compensatiestrategieën: hiermee wordt het (tijdelijk) toepassen van strategieën bedoeld, die de patiënt kan inzetten om de cognitieve klacht te compenseren. Dit kunnen interne strategieën zijn (zoals het inzetten van bewuste aandacht en verbale ondersteuning voor het onthouden van informatie) en externe strategieën (zoals het gebruik maken van een herinnering in de telefoon).
3. Als er aanwijzingen zijn voor psychosociale factoren die een negatieve invloed hebben op het cognitieve functioneren of de opbouw van activiteiten in de weg staan (zoals emotionele problemen, persoonlijkhedsfactoren, inadequate copingstijl, gestoord dag-nachtritme), overweeg dan begeleiding door de POH-ggz maatschappelijk werk/sociaal werk of een verwijzing naar de generalistische basis-ggz (BGGZ).

4. Overweeg, als het herstel van de cognitieve klachten ondanks adequate eerstelijnsbehandeling uitblijft of bij het vermoeden van ernstigere cognitieve problematiek, verwijzing naar de specialistische zorg (bijvoorbeeld revalidatiearts, neuropsycholoog of neuroloog).

Bij patiënten met vraag naar aanvullende diagnostiek volstaat over het algemeen psycho-educatie en uitleg over de zeer beperkte waarde van aanvullende diagnostiek (zie Module MRI-hersenen). Mocht dit niet voldoen, overweeg dan volgens het ‘stepped care’-model de inzet van een psycholoog, revalidatiearts of neuroloog.

Kwaliteit van bewijs

Er zijn geen onderzoeken gevonden. De kwaliteit van het bewijs is dus zeer laag.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het belangrijkste doel voor de patiënt is om goed te kunnen participeren. Hiervoor is het van belang dat de cognitieve klachten verminderen. Patiënten hechten verder aan (h)erkennung van de klachten en vinden het belangrijk om betrouwbare informatie te ontvangen. Sommige patiënten zullen behoefte hebben aan aanvullende diagnostiek.

In het geval van een verwijzing in verband met de cognitieve klachten hebben sommige patiënten een voorkeur voor een specifiek type zorgverlener (bijvoorbeeld POH-ggz, ergotherapeut, revalidatiearts of (neuro)psycholoog). Het is belangrijk om de verschillende opties met de patiënt te bespreken.

Kosten

Er zijn geen gegevens over de kosteneffectiviteit van de mogelijke verwijzingen en interventies bekend. De werkgroep adviseert behandeling volgens het ‘stepped care’-principe. Daarbij zijn de kosten veelal gedekt door de basis- of aanvullende verzekering.

Aanvaardbaarheid

Behandeling volgens het ‘stepped care’-principe is in Nederland mogelijk en geaccepteerd.

Haalbaarheid

Er worden geen haalbaarheidsproblemen verwacht. Er is in Nederland voldoende kennis en kunde beschikbaar.

Waarom deze aanbeveling/rationale?

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gevonden die de zoekvraag beantwoordden. De werkgroep doet een sterke aanbeveling om bij cognitieve klachten te starten met het erkennen en uitleg geven over de mogelijke etiologie en samenhangende factoren. De werkgroep doet een zwakke aanbeveling voor verwijzing voor diverse interventies, gezien de schaarsheid van wetenschappelijke literatuur. We kiezen voor een termijn van 3 maanden voor deze interventies, omdat in de eerste periode na de infectie vaak nog spontaan herstel optreedt.

Aanbevelingen

Bespreek dat:

- de klachten naar verwachting tijdelijk zijn
- het belangrijk is om in- en ontspanning af te wisselen en om activiteiten geleidelijk op te bouwen (zie ook de modules Energiemanagement en Fysiek trainingsprogramma).

Overweeg een verwijzing naar een ergotherapeut bij patiënten met aanhoudende (≥ 3 maanden) cognitieve klachten, die problemen geven in het dagelijks functioneren.

Overweeg, indien psychosociale factoren (zoals copingstijl) de opbouw in de weg staan, begeleiding door de POH-ggz of maatschappelijk werker/sociaal werker of verwijzing naar een eerstelijns psycholoog.

Overweeg, als het herstel ondanks begeleiding door een ergotherapeut (≥ 3 maanden) uitblijft of bij het vermoeden van ernstigere cognitieve problematiek, een verwijzing naar de specialistische zorg (revalidatiearts, neuropsycholoog of neuroloog).

Referenties

- Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, behavior, & immunity-health* 2020;9:100163.
- Ergotherapie Nederland (EN). Zelfhulpts tips bij Long COVID.
<https://info.ergotherapie.nl/file/download/default/208ACF3043D3872F7BDFE190EDC14819/Ergotherapie%20zelfhulpts%20bij%20Long%20COVID.pdf> Geraadpleegd 25-10-2021.
- Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, Porsberg CM . Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology* 2021;46:39-48.
- National Institute for health and care excellence (NICE) (2020). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188). Evidence reviews 2 and 3: prevalence. Version December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/evidence/evidence-reviews-2-and-3-prevalence-pdf-8957626669>.
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) (2017). Richtlijn Herseninfarct en hersenbloeding. Laatst beoordeeld 01-05-2019.
https://richtlijinendatabase.nl/richtlijn/herseninfarct_en_hersenbloeding/revalidatie_na_herseninfarct_bloeding/oefentherapie_na_herseninfarct_bloeding.html

Bijlagen bij module 20

Implementatieplan

Module Aanbeveling(en)	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
<p>Bespreek dat:</p> <ul style="list-style-type: none"> de klachten naar verwachting tijdelijk zijn het belangrijk is om in- en ontspanning af te wisselen en om activiteiten geleidelijk op te bouwen (zie ook de modules Energiemanagement en Fysiek trainingsprogramma). <p>Overweeg een verwijzing naar een ergotherapeut bij patiënten met aanhoudende (≥ 3 maanden) cognitieve klachten, die problemen geven in het dagelijks functioneren.</p> <p>Indien psychosociale factoren (zoals copingstijl) de opbouw in de weg staan, overweeg dan begeleiding door de POH-ggz of maatschappelijk werker/sociaal werker of verwijzing naar een eerstelijns psycholoog.</p> <p>Overweeg, als het herstel ondanks begeleiding door een</p>	< 1 jaar	Onduidelijk. Het is onduidelijk hoe deze klachten op dit moment worden behandeld.	Voldoende capaciteit bij alle behandelaren.	Onvoldoende capaciteit bij behandelaren.	<p>Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.</p> <p>Voor het oplossen van de capaciteitsproblemen bestaat geen eenvoudige oplossing.</p>	Wetenschappelijke verenigingen	

ergotherapeut (\geq 3 maanden) uitblijft of bij het vermoeden van ernstigere cognitieve problematiek, een verwijzing naar de specialistische zorg (revalidatiearts, neuropsycholoog of neuroloog).							
---	--	--	--	--	--	--	--

PRISMA flowchart

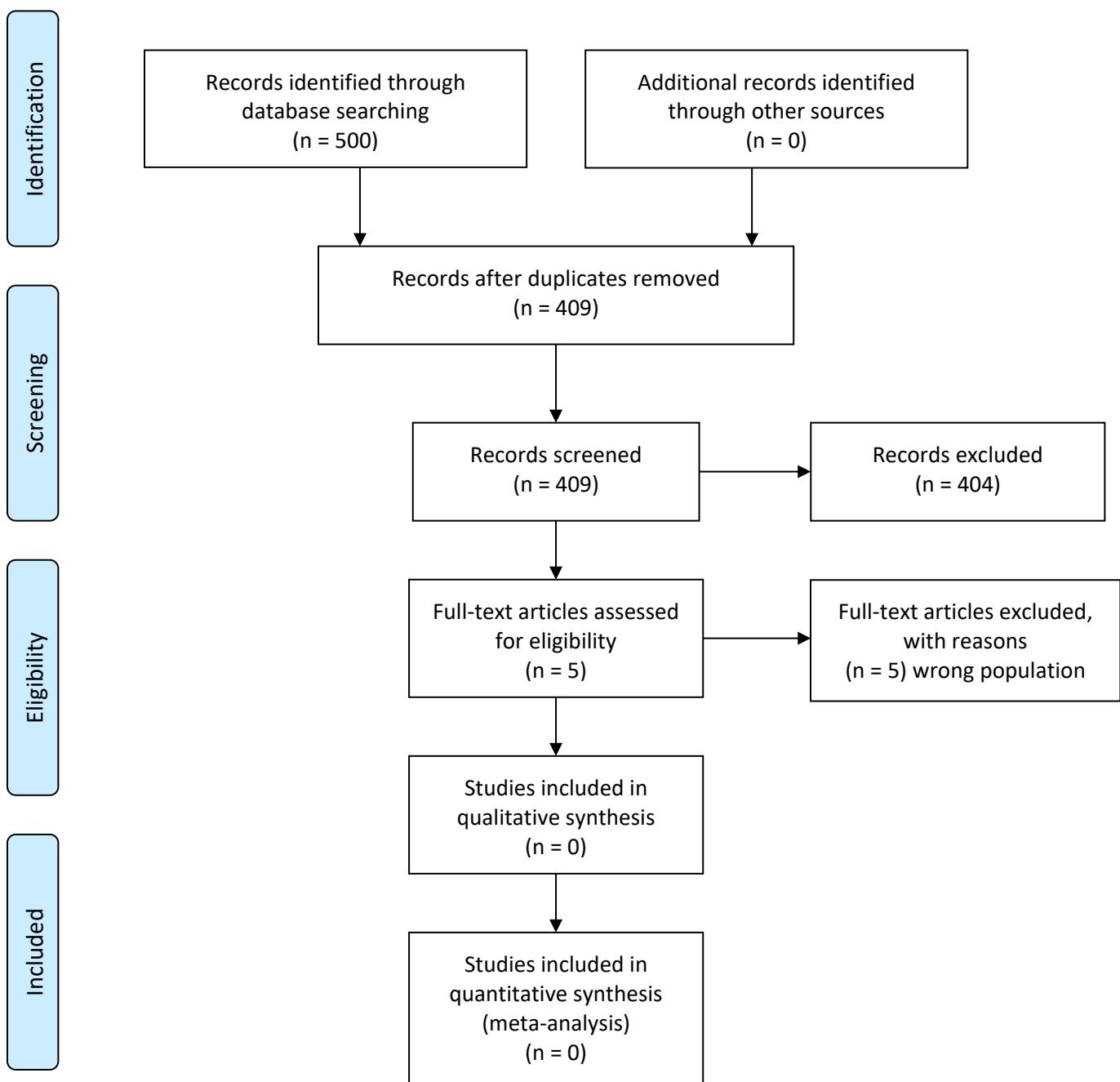


Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
He, 2021	Describes inpatients with active COVID-19 infection.
Kong, 2020	Describes inpatients with active COVID-19 infection.
Li, 2020	Describes inpatients with active COVID-19 infection.
Liu, 2021	Describes inpatients with active COVID-19 infection.
Yang, 2021	Describes all patients that are affected by COVID-19.

PRISMA flowchart

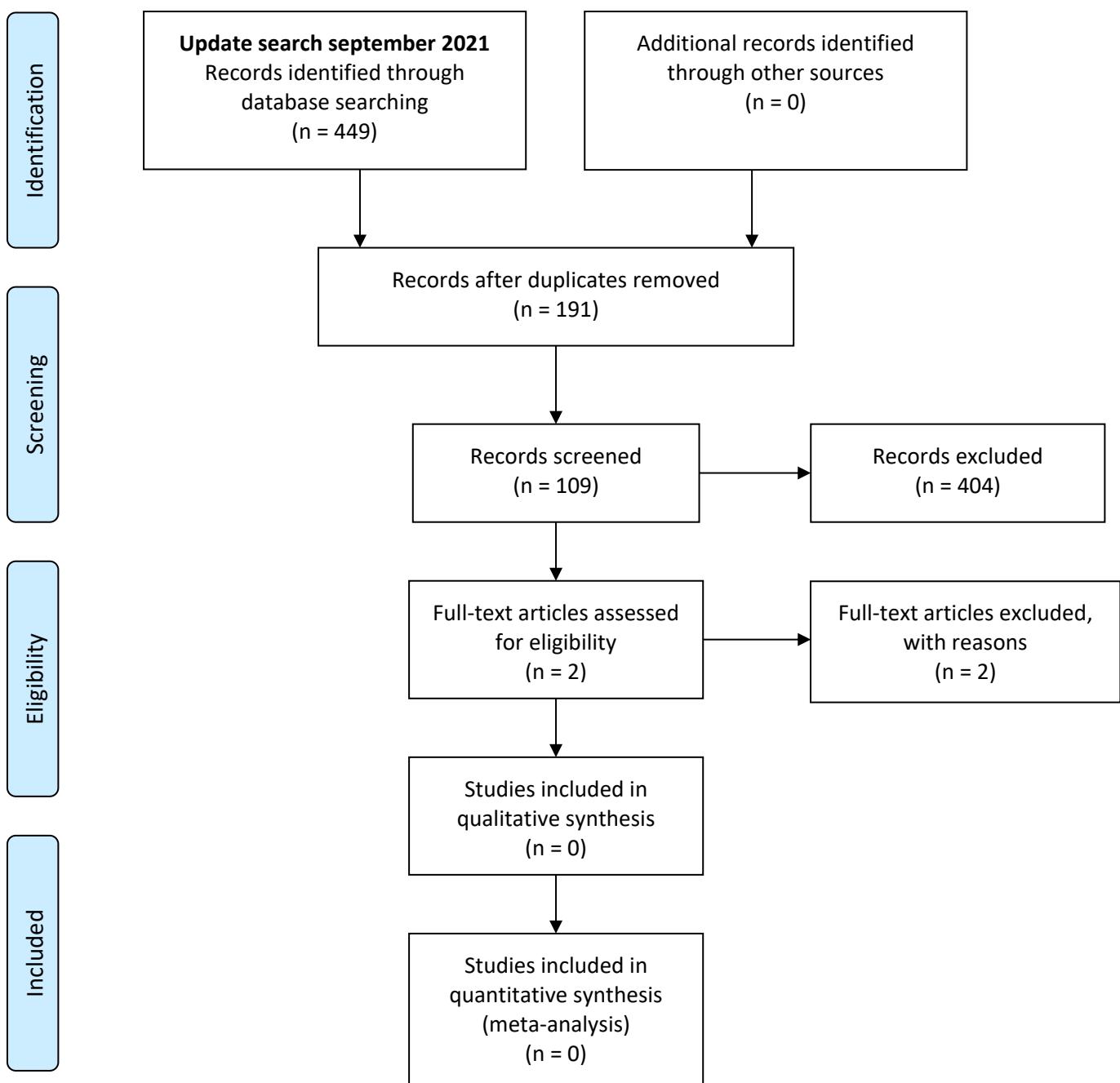


Table of excluded studies -search september 2021

Author and year	Reason for exclusion
Fan, 2021	psychological treatment, included in 'module Psychologische interventies'.
Shaygan, 2021	Describes inpatients with active COVID-19 infection.

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Wat is de waarde van cognitieve revalidatie, psycho-educatie en/of cognitieve gedragstherapie bij patiënten met cognitieve klachten ≥ 4 weken na COVID-19, zonder aantoonbaar of aannemelijk hersenletsel?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase, Psycinfo	Datum: 18-5-2021, 9-9-2021
Periode: 2019-2021	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorf (Kennisinstituut)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok wordt naar de betreffende link op de website verwezen.	

Toelichting:

9-9-2021

Update zonder wijzigingen aan de strategie

18-5-2021

Voor deze vraag is gezocht met de volgende elementen:

COVID-19 EN cognitieve revalidatie

Daarnaast is een aparte search gedaan over **COVID-19 EN brain fog**

Te gebruiken voor richtlijnen tekst:

In de databases Embase, Psycinfo en Ovid/Medline is op 18 mei en 9 september 2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over cognitieve revalidatie brain fog na COVID-19. De literatuurzoekactie leverde in totaal 600 unieke treffers op.

Zoekopbrengst

Update 9-9-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	PsclINFO	Ontdubbeld t.o.v. Rayyan 18-5-2021
SRs	134	39		41
RCTs	123	70		51
Observationele studies	150	42		53
Psycinfo			97	25
Brain fog	42	33	2	21
Totaal				191
18-5-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	PsclINFO	Ontdubbeld
SRs	102	25		107
RCTs	87	44		107
Observationele studies	107	27		116
Overig			65	49
Brain fog	21	22		30

Totaal				409
--------	--	--	--	-----

Zoekstrategie

Embase

Embase Session Results (18 May 2021)

No.	Query	Results
#14	#12 NOT #11 NOT #10 OBS	107
#13	#11 NOT #10 RCT	87
#12	#6 AND #9	169
#11	#5 AND #9	109
#10	#4 AND #9 SR	102
#9	#8 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1003
#8	#2 AND #3	1284
#7	#1 AND #2	21
#6	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6497904
#5	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2500470
#4	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT ('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	559538
#3	'neurorehabilitation'/de OR 'cognitive remediation therapy'/exp OR 'behavior therapy'/de OR 'cognitive behavioral therapy'/de OR 'occupational therapy'/de	270404

No.	Query	Results
	OR neurorehabilitation:ti,ab OR (((cognitive OR cognition OR memory OR 'executive function' OR 'executive control' OR neurocogni* OR function* OR neuropsycholo*) NEAR/3 (rehabilitation OR training OR remediation)):ti,ab) OR (((psycho education' OR compensation OR strateg* OR behavio?r* OR occupational) NEAR/1 therap*):ti,ab) OR ((neuro* NEAR/1 rehab*):ti,ab,kw)	
#2	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030]/py	140841
#1	'clouding of consciousness'/exp OR 'brain fog':ti,ab,kw OR 'clouding of consciousness':ti,ab,kw OR 'fuzzy brain':ti,ab,kw OR 'mental cloudiness':ti,ab,kw OR sluggish:ti,ab,kw OR 'fuzzy feel*':ti,ab,kw OR 'not sharp':ti,ab,kw	4383

Ovid/Medline

#	Searches	Results
15	1 and 14	22
14	(brain fog or clouding of consciousness or fuzzy brain or mental cloudiness or sluggish or fuzzy feel*).ti,ab,kf.	3649
13	11 not 10 not 9 OBS	27
12	10 not 9 RCT	44
11	7 and 8	40
10	6 and 8	52
9	5 and 8 SR	25
8	4 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	248
7	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3833813
6	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. Or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2118396
5	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and	496462

	(search* or database* or data-Base*).ti,ab,kf. or ((data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthe*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthe*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthe* or meta-synthe*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	
4	2 and 3	276
3	"Neurological Rehabilitation"/ or "Cognitive Remediation"/ or behavior therapy/ or Occupational Therapy/ or Cognitive Behavioral Therapy/ or ((cognitive or cognition or memory or "executive function" or "executive control" or neurocogni* or function* or neuropsycholo*) adj3 (rehabilitation or training)).ti,ab,kf. or ((Behavio?r* or occupational) adj Therap*).ti,ab,kf.	103252
2	limit 1 to dt="20191201-20220101"	136785
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. Or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or "2019ncov" or "covid" or "covid19" or "covid 19*" or "sarscov2*" or "sarscov-2*" or "sars cov 2*" or "sars cov2*" or 'sars2' or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2*" or "sars corona virus 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov 2*" or "severe acute respiratory syndrome cov2*" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	149412

Psycinfo

#	Searches	Results
7	2 and 6	2
6	(brain fog or clouding of consciousness or fuzzy brain or mental cloudiness or sluggish or fuzzy feel*).ti,ab.	816
5	4 not ((exp animals/ or not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/))	65
4	2 and 3	65
3	"Neurological Rehabilitation"/ or "Cognitive Remediation"/ or behavior therapy/ or Occupational Therapy/ or Cognitive Behavioral Therapy/ or ((cognitive or cognition or memory or "executive function" or "executive control" or neurocogni* or function* or neuropsycholo*) adj3 (rehabilitation or Training)).ti,ab. or ((Behavio?r* or occupational) adj Therap*).ti,ab.	67278
2	limit 1 to yr="2019 -Current"	5906
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab. or cov.ti,ab.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab. or novel.af. or '19'.ti,ab. or '2019'.ti,ab. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid*' or "sars cov 2" or 'sars2' or sarscov2 or sarscov-2 or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab.	6181

Module 21 Psychologische interventies

Achtergrond

Een deel van de patiënten na doorgemaakte COVID-19 heeft aanhoudende psychische en lichamelijke klachten. Momenteel zijn er alleen richtlijnen voor andere patiëntgroepen die wat betreft klachten deels overlappen met patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19, zoals patiënten met Myalgische Encefalomyelitis (ME/CVS), Aanhoudende lichamelijke klachten (ALK)/Somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK) en Q-koorts vermoeidheidssyndroom.

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van een psychologische behandeling bij patiënten ≥ 4 weken na COVID-19 met aanhoudende psychische en/of lichamelijke klachten?

Clinical question

What are the (un) favourable effects of psychological treatment in patients at least 4 weeks after COVID-19 with persistent psychological and / or physical symptoms?

Search and select

Table 1: PICO

Patients	Patients at least 4 weeks after COVID-19 infection with persistent psychological and / or physical symptoms.
Intervention	Cognitive behavioural therapy (CBT), Acceptance and Commitment Therapy (ACT), Interpersonal Psychotherapy (IPT), Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR), psychological intervention, psycho-education.
Comparison	Usual care, waiting list control, no intervention.
Outcome measures	<u>Crucial</u> Fatigue subjective cognitive complaints (memory and concentration problems) anxiety (including PTSD) depression <u>Important</u> quality of life return to work sleep adverse events
Other selection criteria	<i>Study design: systematic review and meta-analysis, randomized controlled trial, other comparative research.</i> <i>Search update (September 2021): systematic reviews or randomized controlled trial</i>

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2019 up to and including May 4, 2021. The search was updated on September 7, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods / in the Annex (Totstandkoming). Studies were selected based on the criteria as described in the PICO. The appendices (*Bijlagen bij*

deze module) contains the PRISMA flowcharts of the first search and the update, showing the number of hits, and the reasons of exclusion.

Relevant outcome measures

The working group defined the outcome measures as follows:

- Fatigue: as assessed using a validated fatigue questionnaire (e.g. Fatigue Severity Scale (FSS), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) or Checklist Individual Strength (CIS)).
- Subjective cognitive complaints: as assessed using a validated questionnaire (e.g. Cognitive Failure Questionnaire).
- Anxiety: as assessed using a validated questionnaire (e.g. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A)).
- Depression: As assessed using a validated depression questionnaire (e.g. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D))
- Quality of Life: as determined with a validated quality of life questionnaire (e.g., 36-item Short Form Health Survey-36, EuroQol-5D).

The working group did not predefine the outcome measures return to work, sleep and adverse events, but used the definitions used in the included studies.

For all continuous outcomes, the working group defined 10% of the mean or median baseline value of the study groups as a minimal clinically (patient) important difference.

Given the huge variety in methods to determine and report adverse events, the working group did not a priori define the minimal clinically (patient) important difference for this outcome measure. The differences between the groups were evaluated by the working group after data extraction.

Results

One study was included in the analysis of the literature (Table 2).

Table 2: Summary of Evidence

Population: Patients at least 4 weeks after COVID-19 infection with persistent psychological and / or physical complaints (with no transient medical cause)

Intervention: CBT, ACT, IPT, EMDR, psychological intervention, psycho-education

Comparator: Usual care, waiting list control, no intervention

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain language summary
		Control	Psychological intervention		
PTSD	Measured by: PCL-C Scale: 17 - 85 Lower better Based on data from 111 patients in 1 studies Follow up post-intervention	58.65 Mean	9.52 Mean Difference: MD 9.13 lower (CI 95% 11.89 lower - 6.37 lower)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ¹	Cognitive behavioral therapy plus personalized psychological intervention may improve PTSD more than a personalized psychological intervention
Anxiety	Measured by: SAS	50.7 Mean	51.64 Mean	Low	Cognitive behavioral therapy plus

	Scale: 20 - 80 Lower better Based on data from 111 patients in 1 studies Follow up post-intervention	Difference: MD 0.84 higher (CI 95% 2.73 lower - 4.61 higher)	Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ²	personalized psychological intervention may have little or no difference on anxiety when compared to a personalized psychological intervention
Depression	Measured by: SDS Scale: - Lower better Based on data from 111 patients in 1 studies Follow up post-intervention	50.4 Mean Difference: MD 3.51 lower (CI 95% 6.84 lower - 0.18 lower)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ³	Cognitive behavioral therapy plus personalized psychological intervention may have little or no difference on depression when compared to a personalized psychological intervention
Sleep	Measured by: PQSI Scale: 0 - 21 Lower better Based on data from 111 patients in 1 studies Follow up post-intervention	14.31 Mean Difference: MD 1.15 lower (CI 95% 2.22 lower - 0.08 lower)	Low Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ⁴	Cognitive behavioral therapy plus personalized psychological intervention may have little or no difference on sleep when compared to a personalized psychological intervention

1. **Risk of Bias: serious.** Selective outcome reporting, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias; **Imprecision: serious.** Only data from one study, Low number of patients;
2. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Selective outcome reporting; **Imprecision: serious.** Low number of patients, Only data from one study;
3. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Selective outcome reporting; **Imprecision: serious.** Only data from one study, Low number of patients;
4. **Risk of Bias: serious.** Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Selective outcome reporting; **Imprecision: serious.** Only data from one study, Low number of patients;

Abbreviations: PCL-C=PTSD Checklist-Civilian Version; SAS=Self-rating Anxiety Scale; SDS=Self-rating Depression Scale; PSQI=the Pittsburgh Sleep Quality Index.

Description of studies

Fan (2021) performed a randomized controlled trial and evaluated the effect of Narrative Exposure Therapy (NET) on discharged COVID-19 patient with positive screening results for posttraumatic stress symptoms (PTSS). In total, 111 patients (mean age: 46 years; 38% male; mean duration of isolation: 40 days) were randomized (1:1) into two groups. The intervention group (n=56) received eight weeks of NET, a typical cognitive behavioral therapy targeting trauma-related psychological disorders in combination with personalized psychological intervention. The control group (n=55) received personalized psychological intervention. The effects were evaluated on participants' post-traumatic stress symptoms, assessed with the PTSD Checklist-Civilian Version (PCL-C); anxiety, assessed with the Self-rating Anxiety Scale (SAS) and depression level, assessed with the Self-rating Depression Scale (SDS).

Conclusions

Cognitive behavioral therapy plus personalized psychological intervention may improve PTSD more than a personalized psychological intervention.

Cognitive behavioral therapy plus personalized psychological intervention may have little or no difference on anxiety when compared to a personalized psychological intervention.

Cognitive behavioral therapy plus personalized psychological intervention may have little or no difference on depression when compared to a personalized psychological intervention.

Cognitive behavioral therapy plus personalized psychological intervention may have little or no difference on sleep when compared to a personalized psychological intervention.

Because of the absence of relevant comparative studies, no conclusions could be drawn with regard to

- other types of interventions; and
- the effectiveness of cognitive behavioral therapy plus personalized psychological intervention when compared to a personalized psychological intervention on the outcome measures fatigue, subjective cognitive complaints, quality of life, return to work and adverse events.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie

Er is slechts 1 onderzoek gevonden. In dit onderzoek werd onderzocht of een specifieke vorm van cognitieve gedragstherapie plus een persoonlijke psychologische interventie effectiever was ten opzichte van een persoonlijke psychologische interventie bij patiënten met klachten passend bij PTSS. Er werden alleen groepseffecten gevonden voor de klachten passend bij PTSS. Het is hiermee echter nog grotendeels onbekend of psychologische behandelingen ten opzichte van geen behandeling bij patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt en ≥ 4 weken na infectie aanhoudende psychische en/of lichamelijke klachten hebben effectief is met betrekking tot vermoeidheid, subjectieve cognitieve klachten, angst, depressie, kwaliteit van leven, terugkeer naar werk, slaap en adverse events.

Veelvoorkomende klachten die gezien worden na COVID-19 zijn herbeleving, angst (ook voor herbesmetting), slaapklachten en aanhoudende lichamelijke klachten waarvoor (nog) geen somatische interventies beschikbaar zijn, zoals vermoeidheid en pijn. Deze klachten zijn waarschijnlijk niet specifiek voor COVID-19. Het is belangrijk dat alle zorgprofessionals deze klachten bespreekbaar maken. Ook is het belangrijk dat zorgprofessionals diagnostiek en behandeling inzetten volgens het biopsychosociale model en dat klachten worden erkend, ook als er geen lichamelijke oorzaak vastgesteld kan worden. De eerste onderzoeksresultaten laten zien dat een groot deel van de klachten in de loop van de tijd verdwijnen. Het is belangrijk om dit ook aan de patiënt mee te geven. Voorlichting, adviezen en/of psycho-educatie zijn vaak al behulpzaam.

Gezien de grote kans op natuurlijk herstel wordt aangeraden om in de initiële herstelfase (< 3 maanden) *watchful waiting* bij angst en/of somberheid toe te passen. Watchful waiting impliceert terughoudend zijn met behandeling, maar alert te zijn op potentiële problemen en indien nodig proactief te handelen. Indien psychische klachten het (functioneel) herstel in de weg staan, dient hiervoor wel professionele ondersteuning te worden aangeboden.

Als de klachten persisteren (≥ 3 maanden), kan een interventie ingezet worden. Voor angst, depressie en trauma zou gebruik gemaakt kunnen worden van de betreffende richtlijnen. Voor de lichamelijke klachten is een benadering vanuit het biopsychosociale model belangrijk. Voorbeelden van een richtlijn die hiervoor gevuld kunnen worden is het [Q-koorts vermoeidheidssyndroom](#) (RIVM, 2019) en richtlijnen voor [aanhoudende lichamelijke klachten \(ALK\)/SOLK](#) (Olde Hartman,

2013). Over het algemeen hebben voorlichting, psycho-educatie en gedragsinterventies hierbij een belangrijke plek. Onder deze interventies vallen ACT, mindfullness en CGT.

Ook bij chronische slapeloosheid (insomnie) kunnen de beschikbare richtlijnen worden gevolgd. Hierbij ligt de nadruk op gedragsinterventies, die bijvoorbeeld gericht zijn op verbetering van de slaaphygiëne en het normaliseren van het slaap-waakritme.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag vanwege het feit dat er maar 1 onderzoek is gevonden en niet alle cruciale uitkomstmaten zijn opgenomen.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Voor patiënten is het belangrijk dat de klachten serieus genomen worden en dat de mogelijke oorzaken onderzocht zijn. Het is belangrijk dat de zorgprofessional ruimte biedt voor samen beslissen en de adviezen ook specifiek op de patiënt afstemt.

Over het algemeen zal een groot gedeelte van de patiënten na een overleg met de arts en eventueel zijn/haar omgeving positief staan tegenover een psychologische behandeling.

Kosten

De interventies voor angst, depressie en ALK/SOLK worden vergoed vanuit de basisverzekering. De kosten hebben geen invloed op de besluitvorming.

Aanvaardbaarheid

Gezien de grote aantallen patiënten, lijkt het belangrijk na te gaan welke patiënten ook in de eerste lijn (door een psycholoog werkzaam in de generalistische basis-ggz of POH-ggz) geholpen kunnen worden.

Haalbaarheid

De capaciteit om patiënten met aanhoudende klachten te begeleiden, is beperkt. Dit is een mogelijk knelpunt. Over het algemeen zijn er voldoende POH's-ggz beschikbaar, maar de wachttijd bij de psychologen is aanzienlijk opgelopen.

Waarom deze aanbeveling/rationale?

Het is belangrijk dat de klachten van de patiënt erkend worden en dat de diagnostiek en behandeling volgens het biopsychosociale model plaatsvindt. Er kan gestart worden met voorlichting, adviezen en/of psycho-educatie. De werkgroep doet hiervoor een sterke aanbeveling. Met betrekking tot *watchfull waiting* kiest de werkgroep voor een zwakke aanbeveling, gezien de beperkte wetenschappelijke literatuur. De werkgroep doet daarnaast sterke aanbevelingen om patiënten wel te verwijzen bij ernstige klachten en/of een copingstijl die het herstel belemmeren, patiënten ≥ 3 maanden volgens de geldende behandelrichtlijnen te behandelen en de geldende richtlijnen te volgen bij chronische slapeloosheid.

Aanbevelingen

Geef erkenning voor de klachten van de patiënt. Start met voorlichting, adviezen en/of psycho-educatie aan de patiënt.

Overweeg tijdens de eerste maanden van het herstel watchful waiting bij milde angst en/of somberheid toe te passen. Verwijs in deze fase wel bij ernstige klachten en/of een copingstijl die het herstel belemmeren.

Behandel na drie maanden psychische klachten (klachten die passen bij PTSS, een angst- of depressieve stoornis) alsmede aanhoudende lichamelijke klachten waarbij er een probleem is in de copingstijl volgens de geldende richtlijnen. Hierbij hebben voorlichting en gedragsinterventies een belangrijke plek.

Volg bij slapeloosheid de geldende richtlijnen.

Referenties

- Fan Y, Shi Y, Zhang J, Sun D, Wang X, Fu G, et al. The effects of narrative exposure therapy on COVID-19 patients with post-traumatic stress symptoms: A randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2021;293:141-47. DOI: 10.1016/j.jad.2021.06.019. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34186232. PMCID: PMC8234566.
- Olde Hartman TC, Blankenstein AH, Molenaar AO, Bentz van den Berg D, Van der Horst HE, Arnold IA, et al. NHG-Standaard Somatisch Onvoldoende verklaarde Lichamelijk Klachten (SOLK). Huisarts Wet 2013;5:222-30.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2019). Multidisciplinaire LCI-richtlijn Q-Koortsvermoeidheidssyndroom. Geraadpleegd op 8-6-2021.
<https://lci.rivm.nl/sites/default/files/2019-06/Multidisciplinaire%20LCI-richtlijn%20QVS%20gehele%20tekst.pdf>.
- Akwa GGZ (2018). Zorgstandaard Somatisch Onvoldoende verklaarde Lichamelijke Klachten (SOLK). Geraadpleegd op 5-8-2021. <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/somatisch-onvoldoende-verklaarde-lichamelijke-klachten-solk/introductie>.

Bijlagen bij module 21

Implementatieplan

Module Aanbeveling(en)	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
<p>Geef erkenning voor de klachten van de patiënt. Start met voorlichting, adviezen en/of psycho-educatie aan de patiënt.</p> <p>Overweeg tijdens de eerste maanden van het herstel watchful waiting bij milde angst en/of somberheid toe te passen. Verwijs in deze fase wel bij ernstige klachten en/of een copingstijl die het herstel belemmeren.</p> <p>Behandel na drie maanden psychische klachten (klachten die passen bij PTSS, een angst- of depressieve stoornis) alsmede aanhoudende lichamelijke klachten waarbij er een probleem is in de copingstijl volgens de geldende richtlijnen. Hierbij hebben voorlichting en gedragsinterventies een belangrijke plek.</p> <p>Volg bij slapeeloosheid de geldende richtlijnen.</p>	< 1 jaar	Onduidelijk. Door eerst adviezen te geven en een periode watchful waiting aan te houden, worden waarschijnlijk kosten bespaard.	Voldoende beschikbaarheid van behandelaren. Belangrijk is dat de verwijzer nagaat welke patiënt in de eerste lijn geholpen kunnen worden.	De capaciteit om patiënten te begeleiden is beperkt.	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	

PRISMA flowchart

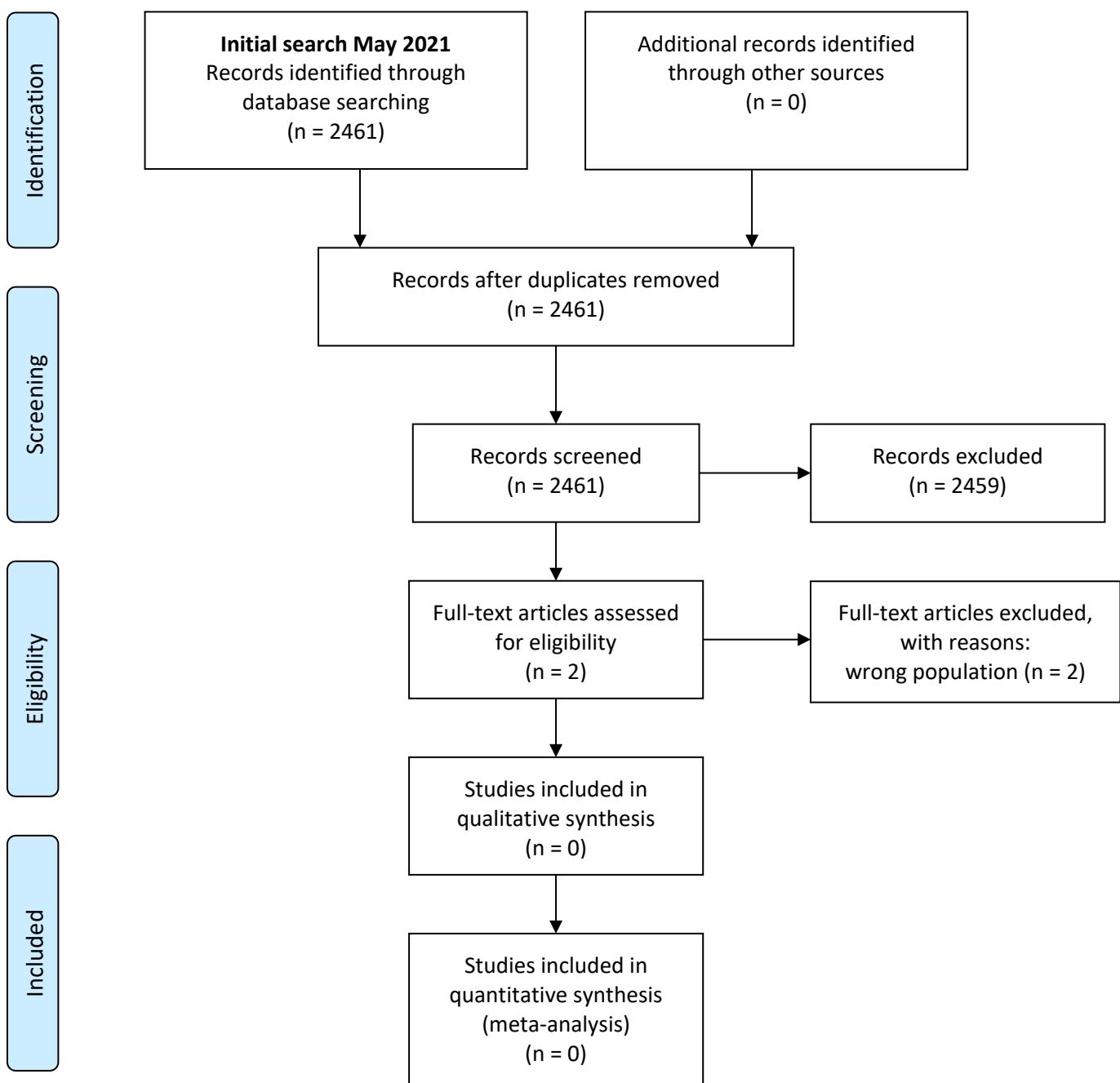


Table of excluded studies initial search May 2021

Author and year	Reason for exclusion
Liu, 2021	Wrong population (infected COVID-19 patients)
Maric, 2021	Wrong population (general population)

PRISMA flowchart

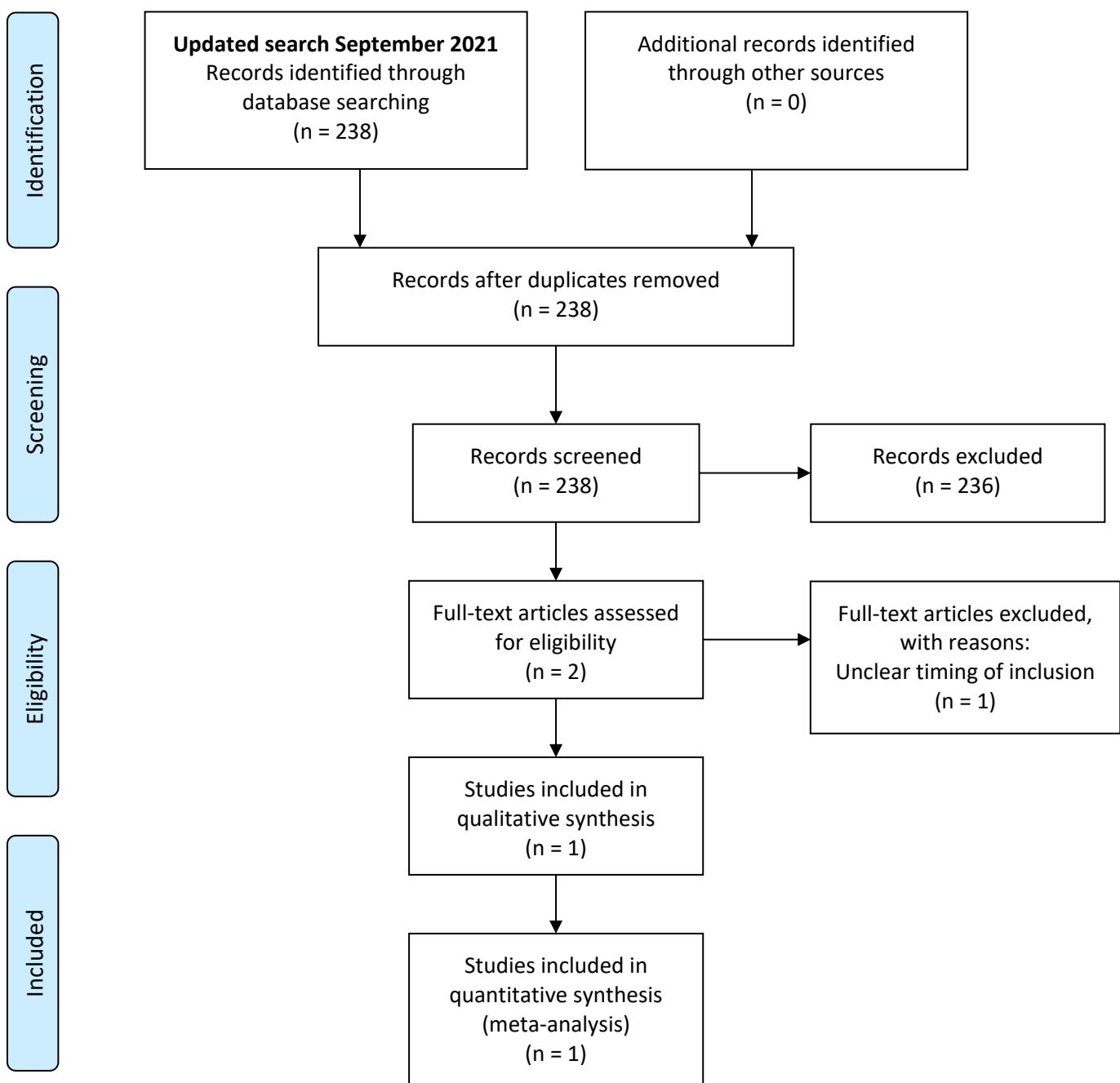


Table of excluded studies updated search September 2021

Author and year	Reason for exclusion
Liu, 2021	Wrong population (infected COVID-19 patients)

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Richtlijn: Langdurige klachten na COVID-19	
Uitgangsvraag: Wat is de waarde van een psychologische behandeling bij patiënten ≥ 4 weken na COVID-19 met aanhoudende psychische en/of lichamelijke klachten?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase, Psycinfo, Cinahl	Datum: 5-5-2021, 7-9-2021
Periode: tot zie toelichting	Talen: n.v.t.
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorf (Kennisinstituut)	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok wordt naar de betreffende link op de website verwezen.	
Toelichting: 7-9-2021 Update zonder wijzigingen in de strategie.	
5-5-2021 Voor deze vraag is gezocht met de elementen: COVID-19 EN longterm EN psychologische interventies De term longterm is bewust toegevoegd om enigszins te voorkomen dat psychologische interventies als gevolg van de pandemie in het algemeen en tijdens COVID worden gevonden.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase en Ovid/Medline is op 2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCTs, observationele en overige studies over de waarde van een psychologische behandeling bij patiënten tenminste 4 weken na COVID-19 infectie met aanhoudende psychische en/of lichamelijke klachten. De literatuurzoekactie leverde 2360 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

7-9-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Psycinfo	Cinahl	Ontdubbeld t.o.v. Rayyan 5-5-2021
SRs	177	129		10	73
RCTs	234	109		37	129
Observationele studies	959	485		23	463
Overig	1653	972		104	636
Psycinfo			350		36
Totaal					1337
5-5-2021	EMBASE	OVID/MEDLINE	Psycinfo	Cinahl	Ontdubbeld
SRs	125	88		7	148
RCTs	133	68		16	186
Observationele studies	578	312		6	685
Overig	1142	690	240	75	1341
Totaal					2360

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#14	#7 NOT #11 NOT #10 NOT #9 Overige	1142
#13	#11 NOT #10 NOT #9 OBS	578
#12	#10 NOT #9 RCT	133
#11	#3 AND #8	666
#10	#2 AND #8	144
#9	#1 AND #8 SR	125
#8	#7 NOT ('editorial'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1804
#7	#4 AND #5 AND #6	1926
#6	'long term care'/exp/mj OR 'survivor'/mj OR 'long covid':ab,ti,kw OR longcovid:ab,ti,kw OR postcovid:ab,ti,kw OR 'post covid':ab,ti,kw OR 'late effect*':ab,ti,kw OR 'late complication*':ab,ti,kw OR 'long haul*':ab,ti,kw OR longhaul*:ab,ti,kw OR postacute:ab,ti,kw OR 'post acute':ab,ti,kw OR subacute:ab,ti,kw OR 'sub acute':ab,ti,kw OR postviral*:ab,ti,kw OR 'post viral*':ab,ti,kw OR 'post discharg*':ab,ti,kw OR convalescen*:ab,ti,kw OR sequelae:ti,kw OR surviv*:ti,kw OR post:ti,kw OR (((longterm OR 'long term' OR late OR persist* OR ongoing OR enduring OR longlast* OR chronic OR lengthy OR residual OR relaps* OR remission* OR linger* OR permanent* OR 'multi system' OR multisystem) NEAR/4 (care OR symptom* OR sign OR signs OR manifestation* OR consequences OR implication* OR complication* OR sequelae OR 'sequelae' OR burden OR disabilit* OR impact* OR support* OR harm OR distress OR effect* OR impairment OR outcome*)):ab,ti,kw)	1444599
#5	'psychotherapy'/exp OR 'psychology'/exp OR 'social aspects and related phenomena'/exp OR 'acceptance and commitment therapy'/exp OR 'eye movement desensitization and reprocessing'/exp OR 'psychoeducation'/exp OR psycho*:ti,ab,kw OR cognitive:ti,ab,kw OR behavi*r*:ti,ab,kw OR emdr:ti,ab,kw OR 'eye movement desensitization':ti,ab,kw OR 'acceptance and commitment':ti,ab,kw OR cbt:ti,ab,kw OR ipt:ti,ab,kw	4980457
#4	((coronavirus disease 2019)/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR 'coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND [2019-2030])/py	137124
#3	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6477133

No.	Query	Results
#2	('clinical trial')/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2500470
#1	('meta analysis')/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews':jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab) NOT ('animal')/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract')/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	533576

Ovid/Medline

#	Searches	Results
16	7 not 13 not 12 not 11 Overige	
15	13 not 12 not 11 OBS	312
14	12 not 11 RCT	68
13	7 and 10	358
12	7 and 9	77
11	7 and 8 SR	88
10	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3822893
9	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. Or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2113580
8	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or (((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or (((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-Base*).ti,ab,kf. or ((data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid)	494009

	adj2 (review* or overview* or synthe*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthe*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthe* or meta-synthe*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	
7	6 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	1158
6	4 and 5	1222
5	exp Psychotherapy/ or exp Psychology/ or exp Sociological Factors/ or Psycho*.ti,ab,kf. or cognitive.ti,ab,kf. or behavi*r*.ti,ab,kf. Or emdr.ti,ab,kf. or "eye movement desensitization".ti,ab,kf. or "acceptance and commitment".ti,ab,kf. or cbt.ti,ab,kf. or ipt.ti,ab,kf.	2760278
4	2 and 3	7748
3	exp Long Term Adverse Effects/ or exp Long-Term Care/ or (long-covid or longcovid or postcovid or post-covid or long-term-effect* or longterm-effect* or late-effect* or long-term-complication* or longterm-complication* or longterm-disease or long-term-disease or late-complication* or long-haul* or longhaul* or postacute or post-acute or subacute or sub-acute or postviral* or post-viral* or post-discharg* or convalescen*).ti,ab,kf. or (sequelae or surviv* or post).ti,kf. or ((long-term or longterm or late or persist* or ongoing or enduring or longlast* or chronic or lengthy or residual or relaps* or remission* or linger* or permanent* or multi-system or multisystem) adj4 (care or symptom* or sign or signs or manifestation* or consequences or implication* or complication* of disabilit* or impact* or support* or harm or distress or effect* or impairment or outcome* or sequelae or burden)).ti,ab,kf.	940992
2	limit 1 to dt="20191201-20220101"	132821
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab,kf. or cov.ti,ab,kf.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab,kf. or novel.af. Or '19'.ti,ab,kf. or '2019'.ti,ab,kf. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab,kf.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid*' or "sars cov 2" or 'sars2' or sarscov2 or sarscov-2 or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab,kf.	146017

Psycinfo

#	Searches	Results
13	11 not 10 not 9	0
12	10 not 9	0
11	5 and 8	55
10	5 and 7	9
9	5 and 6 Totaal	240
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp Cohort Analysis/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort*.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/	392353
7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. Or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	257045
6	((literature review or systematic review or meta analysis).md. or "literature review"/ or meta analysis/ or (((meta adj2 analy*) or metaanaly* or (synthes* adj2 (literature* or research* or studies or data)) or (pooled and analys*) or ((data adj1 pool*) and studies) or medline or medlars or embase or cinahl or scisearch or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or cinhal or cancerlit or cochrane or bids or pubmed or ovid or ((hand or manual or database* or computer*) adj1 search*) or (electronic adj1 (database* or data base or data bases))).ti,ab,id. or (review* or overview).ti. or (bibliograph* or relevant journals or ((review* or overview*) adj9 (systematic* or methodologic* or quantitativ* or research* or literature* or studies or trial* or effective*))).ab.)) not (((retrospective* or record* or case* or patient*) adj1 review*) or ((patient* or review*) adj1 chart*)).ti,ab,id.	4729324
5	3 and 4	240
4	exp Psychotherapy/ or exp Psychology/ or exp Sociological Factors/ Or psycho*.ti,ab. or cognitive.ti,ab. or behavi*r*.ti,ab. or emdr.ti,ab. or "eye movement desensitization".ti,ab. or "acceptance and commitment".ti,Ab. or cbt.ti,ab. or ipt.ti,ab.	2108058
3	1 and 2	468
2	exp Long Term Adverse Effects/ or exp Long-Term Care/ or (long-covid or longcovid or postcovid or post-covid or long-term-effect* or longterm-effect* or late-effect* or long-term-complication* or longterm-complication* or longterm-disease or long-term-disease or late-complication* or long-haul* or longhaul* or postacute or post-acute or subacute or sub-acute or postviral* or post-viral* or post-discharg* or convalescen*).ti,ab. or (sequelae or surviv* or post).ti. or ((long-term or longterm or late or persist* or ongoing or enduring or longlast* or chronic or lengthy or residual or relaps* or remission* or linger* or permanent* or multi-system or multisystem) adj4 (care or symptom* or sign or signs or manifestation* or consequences or implication* or complication* of disabilit* or impact* or support* or harm or distress or effect* or impairment or outcome* or sequelae or burden)).ti,ab.	152910
1	((exp Coronavirus/ or Coronavirus Infections/ or pneumonia virus*.ti,ab. or cov.ti,ab.) and ((outbreak or wuhan).ti,ab. or novel.af. or '19'.ti,ab. or '2019'.ti,ab. or epidem*.af. or epidemic.af. or epidemic*.af. or pandem*.af. or new.ti,ab.)) or (coronavirus* or 'corona virus*' or ncov or '2019ncov' or 'covid*' or "sars cov 2" or 'sars2' or sarscov2 or sarscov-2 or "ncov 2019" or "sars coronavirus 2" or "sars corona virus 2" or "severe acute respiratory syndrome cov 2" or "severe acute respiratory syndrome cov2" or "severe acute respiratory syndrome cov*").ti,ab.	5866

Cinahl

#	Query	Limiters/Expanders	Results
S14	S8 NOT S11 NOT S10 NOT S9 Overige	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	75
S13	S11 NOT S10 NOT S9 OBS	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	6
S12	S10 NOT S9 RCT	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	16
S11	S7 AND S8	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	13
S10	S6 AND S8	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	19
S9	S5 AND S8 SR	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	7
S8	S3 AND S4	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	104
S7	(MH "Case Control Studies+") OR (MH "Case Studies") OR (MH "Cross Sectional Studies") OR (MH "Prospective Studies+") OR (MH "Retrospective Panel Studies") OR (MH "Correlational Studies") OR TI "case control" OR TI "case referent" OR AB "case referent*" OR TI "case stud*" OR AB "case stud*" OR TI "case series" OR AB "case series" OR TI cohort* OR AB cohort* OR TI "cross sectional" OR AB "cross sectional" OR TI "follow up" OR AB "follow up" OR TI longitudinal OR AB longitudinal OR TI retrospective* OR AB retrospective* OR TI prospective* OR AB prospective* OR TI observational OR AB observational OR TI "Controlled before and after" OR AB "Controlled before and after" OR TI "Interrupted time series" OR AB "Interrupted time series" OR TI Correlational OR AB Correlational	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	1,309,705
S6	(MH "Clinical Trials+") OR (PT (Clinical trial)) OR (MH "Random Assignment") OR (MH "Quantitative Studies") OR (TX ((clini* N1 trial*) OR (singl* N1 blind*) OR (singl* N1 mask*) OR (doubl* N1 blind*) OR (doubl* N1 mask*) OR (tripl* N1 blind*) OR (tripl* N1 mask*) OR (random* N1 allocat*) OR placebo* OR ((waitlist* OR (wait* and list*)))	Expanders - Apply equivalent subjects Search modes - Boolean/Phrase	1,774,066

	and (control* OR group)) OR "treatment as usual" OR tau OR (control* N3 (trial* OR study OR studies OR group*)) OR randomized OR randomised))		
S5	(MH "Meta Analysis") or TX (meta-analy* or metanaly* or metaanaly* or meta analy*) or TX (systematic* N5 review*) or (evidence* N5 review*) or (methodol* N5 review*) or (quantitativ* N5 review*) or TX (systematic* N5 overview*) or (evidence* N5 overview*) or (methodol* N5 overview*) or (quantitativ* N5 overview*) or TX (systematic* N5 survey*) or (evidence* N5 survey*) or (methodol* N5 survey*) or (quantitativ* N5 survey*) or TX (systematic* N5 overview*) or (evidence* N5 overview*) or (methodol* N5 overview*) or (quantitativ* N5 overview*) or TX (pool* N2 data) or (combined N2 data) or (combining N2 data) or (pool* N2 trials) or (combined N2 trials) or (combining N2 trials) or (pool* N2 studies) or (combined N2 studies) or (combining N2 studies) or (pool* N2 results) or (combined N2 results) or (combining N2 results)	Expanders - equivalent Search Boolean/Phrase	Apply subjects modes - 246,045
S4	(MH "Long Term Care") OR (MM "Survivors") OR "long covid" OR longcovid OR postcovid OR "post covid" OR "late effect*" OR "late complication*" OR "long haul*" OR longhaul* OR postacute OR "post acute" OR subacute OR "sub acute" OR postviral* OR "post viral*" OR "post discharg*" OR convalescen* OR sequelae:ti,kw OR surviv*:ti,kw OR post:ti,kw OR ((longterm OR "long term" OR late OR persist* OR ongoing OR enduring OR longlast* OR chronic OR lengthy OR residual OR relaps* OR remission* OR linger* OR permanent* OR "multi system" OR multisystem) NE4 (care OR symptom* OR sign OR signs OR manifestation* OR consequences OR implication* OR complication* OR sequelae OR "seque-lae" OR burden OR disabilit* OR impact* OR support* OR harm OR distress OR effect* OR impairment OR outcome*))	Expanders - equivalent Search Boolean/Phrase	Apply subjects modes - 54,433
S3	S1 AND S2	Expanders - equivalent Search Boolean/Phrase	Apply subjects modes - 4,697
S2	(MH "Psychotherapy+") OR (MH "Psychology+") OR (TI (psycho* or cognitive or behavi*r* or emdr or "eye movement desensitization" or "acceptance and commitment" or cbt or ipt)) OR (AB (psycho* or cognitive or behavi*r* or emdr or "eye movement desensitization" or "acceptance and commitment" or cbt or ipt)))	Expanders - equivalent Search Boolean/Phrase	Apply subjects modes - 746,812
S1	(MH "COVID-19") OR ((MH "Coronaviridae Infections") OR (MH "Coronaviridae") OR TI ((coronavirus* OR "corona virus*" OR "pneumonia virus*" OR cov OR ncov) AND (outbreak OR wuhan))) OR covid19 OR "covid 19" OR ((coronavirus* OR "corona virus*") AND 2019) OR "sars cov 2" OR sars2 OR "ncov 2019" OR ncov OR "sars coronavirus 2" OR "sars corona virus 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov2") OR AB ((coronavirus* OR "corona virus*" OR	Expanders - equivalent Search Boolean/Phrase	Apply subjects modes - 48,339

	"pneumonia virus*" OR cov OR ncov) AND (outbreak OR wuhan))) OR covid19 OR "covid 19" OR ((coronavirus* OR "corona virus*") AND 2019) OR "sars cov 2" OR sars2 OR "ncov 2019" OR ncov OR "sars coronavirus 2" OR "sars corona virus 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov 2" OR "severe acute respiratory syndrome cov2")		
--	--	--	--

Module 22 Multidisciplinaire zorg

Achtergrond

Klachten in de eerste 4 weken na de SARS-CoV-2-infectie behoren bij de acute fase van de infectie. Deze richtlijn richt zich op patiënten die ≥ 4 weken klachten hebben. In deze richtlijn zijn een groot aantal mogelijke interventies onderzocht. Deze module gaat specifiek over de behandeling van patiënten met meerdere, samenhangende klachten na COVID-19. Patiënten met een enkelvoudige klacht vallen niet onder deze module.

Uitgangsvragen:

Hoe kan de multidisciplinaire behandeling van langetermijnklachten na COVID-19 worden vormgegeven?

Search and select

We did not perform a systematic search for the current module/detail. The ‘Overwegingen/Van bewijs naar aanbevelingen’ (evidence to decision) and the recommendations are based on the conclusions and recommendations in the previous modules/details, for which search strategies and literature summaries are available.

Overwegingen/Van bewijs naar aanbeveling

Bij langdurige klachten na een COVID-19-infectie kunnen problemen op meerdere fronten spelen, waardoor de inzet van meerdere zorgprofessionals gewenst is. Hoewel bij mildere klachten verwijzing naar een specifieke zorgprofessional vaak volstaat, is met name bij ernstigere klachten of klachten op meerdere domeinen verwijzing naar meerdere zorgprofessionals nodig. Hierbij worden de ‘stepped-care’-principes gevuld; de behandeling is niet intensiever dan nodig en complexere interventies komen pas in beeld als eenvoudige interventies onvoldoende resultaat hebben.

Multidisciplinaire behandeling

Het multidisciplinair beleid is afhankelijk van de ernst, duur en complexiteit van de klachten. Indien meerdere zorgprofessionals betrokken zijn bij de zorg voor een patiënt, is het belangrijk om op basis van de gestelde doelen de interventies op elkaar af te stemmen en zo nodig (gezamenlijk) te evalueren. Hierbij wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van bestaande samenwerkingsverbanden. Overweeg bestaande samenwerkingsverbanden te optimaliseren en daar waar nog geen regionale samenwerkingsverbanden tot stand zijn gekomen deze te initiëren.

Coördinatie van zorg

Bepaal in onderling overleg wie de multidisciplinaire behandeling coördineert. In de eerste lijn is dit vaak de huisarts. Deze houdt overzicht over alle bij de behandeling betrokken eerstelijns zorgprofessionals en signaleert stagnatie van herstel. Zo nodig kunnen ook andere eerstelijns zorgprofessionals de coördinatie van de zorg op zich nemen.

Betrokken zorgprofessionals zijn zelf verantwoordelijk voor onderlinge afstemming over de behandeldoelen en evaluatie van het ingezette beleid. Goede communicatie over de voortgang van de behandeling is hierbij van belang. Mocht het ingezette beleid onvoldoende blijken, dan is het aan de signalerende zorgprofessional hiernaar te handelen. Na overleg met de patiënt

kunnen indien nodig in overleg met en op verwijzing van de behandelend huisarts andere zorgprofessionals bij de behandeling betrokken worden. De signalerend zorgprofessional stelt hiervan ook de coördinerend zorgprofessional op de hoogte.

In de tweede lijn wordt een regiebehandelaar (voorheen hoofdbehandelaar) aangewezen die toeziet op de continuïteit en samenhang van de zorg, en een adequate informatie-uitwisseling naar andere zorgprofessionals. Het is van belang dat de patiënt weet wie zijn aanspreekpunt is.

Multidisciplinair overleg

De huisarts overweegt verwijzing naar de tweede lijn in de volgende gevallen:

- bij onvoldoende herstel van matig ernstige samenhangende klachten na ≥ 6 maanden behandeling in de eerste lijn
- bij grote complexiteit van klachten
- bij diagnostische twijfel of de combinatie van klachten en het beloop passend zijn bij herstel na COVID-19

Indien een multidisciplinair overleg beschikbaar is, kan voor verwijzing het aanspreekpunt of verwisloket voor het multidisciplinaire overleg binnen het betreffende ziekenhuis benaderd worden (zie module Multidisciplinair overleg tweede lijn). Het vervolgbeleid wordt op basis van de uitkomsten van het multidisciplinair overleg bepaald. De revalidatiearts en de specialist ouderengeneeskunde, beiden bij voorkeur vertegenwoordigd in het multidisciplinair overleg, stellen de indicatie voor respectievelijk medisch-specialistische revalidatie (MSR) en geriatrische revalidatiezorg (GRZ). Hiervoor komt een selecte groep in aanmerking (zie voor indicaties de module [Indicatiestelling revalidatietraject en hertriage bij COVID-19](#); VRA en Verenso, 2021).

Multidisciplinair overleg waar patiënten met langdurige klachten na COVID-19 worden besproken in de tweede lijn is nog niet overal gerealiseerd. Verwijs in dit geval naar de meest voor de hand liggende medisch specialist, afhankelijk van de meest beperkende langdurige klacht.

We verwijzen ook naar de module Arbeid, voor de rol van de bedrijf- en verzekeringsarts bij werk(hervatting) en/of aangepast werk. Zorgverleners kunnen ook een beroep doen op C-support ter ondersteuning of advisering. Deze netwerkorganisatie ondersteunt mensen met > 3 maanden (complex) klachten na COVID-19.

Aanbevelingen

Overweeg multidisciplinaire behandeling in de eerste lijn bij matig ernstige samenhangende klachten die ≥ 6 weken na COVID-19 aanhouden, waarbij op basis van de gestelde doelen interventies op elkaar worden afgestemd en zo nodig (gezamenlijk) worden geëvalueerd. Maak hierbij zoveel mogelijk gebruik van bestaande samenwerkingsverbanden.

Bepaal in onderling overleg wie de zorg coördineert. In de eerste lijn zal dit vaak de huisarts zijn. De coördinerend zorgverlener houdt overzicht over de behandeling in de eerste lijn en signaleert stagnatie van herstel.

Overweeg verwijzing naar de tweede lijn voor een multidisciplinair overleg bij:

- onvoldoende herstel van matig ernstige samenhangende klachten na ≥ 6 maanden behandeling in de eerste lijn; of
- grote complexiteit van klachten; of
- diagnostische twijfel of de combinatie van klachten en het beloop passend zijn bij herstel na COVID-19

Benader, indien regionaal beschikbaar, voor verwijzing het aanspreekpunt of verwijlsloket voor het multidisciplinaire overleg binnen het betreffende ziekenhuis (zie module Multidisciplinair overleg).

Referenties

VRA en Verenso. Richtlijn COVID-19, module Indicatiestelling revalidatietraject en hertriaje bij COVID-19 https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/covid-19/revalidatie_en_nazorg_bij_covid-19/indicatiestelling_revalidatietraject_en_hertriaje_bij_covid-19.html VRA, Verenso, 2021.

Bijlagen bij Module 22

Implementatieplan

Module Aanbeveling(en)	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
<p>Overweeg multidisciplinaire behandeling in de eerste lijn bij matig ernstige samenhangende klachten die ≥ 6 weken na COVID-19 aanhouden, waarbij op basis van de gestelde doelen interventies op elkaar worden afgestemd en zo nodig (gezamenlijk) worden geëvalueerd. Maak hierbij zoveel mogelijk gebruik van bestaande samenwerkingsverbanden.</p> <p>Bepaal in onderling overleg wie de zorg coördineert. In de eerste lijn zal dit vaak de huisarts zijn. De coördinerend zorgverlener houdt overzicht over de behandeling in de eerste lijn en signaleert stagnatie van herstel.</p> <p>Overweeg verwijzing naar de tweede lijn voor een multidisciplinair overleg bij:</p>	< 1 jaar	Onduidelijk. Mogelijk bespaart beter op elkaar afgestemde zorg kosten.	Bestaan of opzetten van samenwerkingsverbanden	Mogelijk is er onvoldoende aandacht voor samenwerking. Indien er nog geen samenwerkingsverbanden zijn in regio's schiet de samenwerking sneller tekort.	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.	Wetenschappelijke verenigingen	
	< 1 jaar	Onduidelijk. Mogelijk worden meer	Voldoende beschikbaarheid en bereikbaarheid van MDO's	Mogelijk is de beschikbaarheid en	Verspreiden van de richtlijn. Nagaan of de	Wetenschappelijke verenigingen	

<ul style="list-style-type: none"> • onvoldoende herstel van matig ernstige samenhangende klachten na ≥ 6 maanden behandeling in de eerste lijn; of • grote complexiteit van klachten; of • diagnostische twijfel of de combinatie van klachten en het beloop passend zijn bij herstel na COVID-19 <p>Benader, indien regionaal beschikbaar, voor verwijzing het aanspreekpunt of verwijslloket voor het multidisciplinaire overleg binnen het betreffende ziekenhuis (zie module Multidisciplinair overleg).</p>		<p>patiënten verwezen. Dit zal dan in eerste instantie een stijging van de kosten geven. Het is echter mogelijk dat op termijn mogelijk juist kosten worden bespaard.</p>		<p>bereikbaarheid van MDO's onvoldoende</p>	<p>eigen documenten in lijn zijn met deze aanbevelingen en deze waar nodig aanpassen of terugtrekken.</p>		
--	--	---	--	---	---	--	--

Bijlage 1. Kennislacunes

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn/module ‘Nazorg voor patiënten met COVID-19’ is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de hiervoor opgestelde zoekvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidencebased methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat er nog kennislacunes bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is. Hierbij heeft er een prioritering plaatsgevonden, er is uitgegaan van maximum van 10 lacunes.

Kennislacune 1

Naam richtlijn	Langdurige klachten na COVID-19
Identificatienummer	
Onderwerp	Waarde cognitie screening na COVID-19
Publicatiedatum richtlijn	Maart 2022
Verkorte titel lacune	Waarde cognitie screening na COVID-19
Achtergrond	Het is belangrijk maar onduidelijk hoe een huisarts het best cognitieve klachten (zoals geheugen- of concentratiestoornissen) na COVID-19 in kaart kan brengen.
Bron	
Trefwoorden	Cognitie, COVID-19, ‘brain fog’, concentratiestoornissen, geheugenstoornissen, screening
Onderzoeksraag	P: Volwassenen met aanhoudende cognitieve klachten ≥ 4 weken na COVID-19 I: Cognitie screening (bijvoorbeeld MoCa, TICS) C: Standard care zonder cognitie screening O: Kwaliteit van leven, mate van ervaren objectieve en subjectieve cognitieve klachten, aantal doorverwijzingen, tevredenheid patiënt en huisarts
Gewenst onderzoekontwerp	RCT
Verwacht effect op de richtlijn	Plaatsbepaling cognitie screening bij patiënten na COVID-19 met persisterend cognitieve klachten

Kennislacune 2

Naam richtlijn	
Identificatienummer	
Onderwerp	Behandelopties vermoeidheid na COVID-19
Publicatiedatum richtlijn	Maart 2022
Verkorte titel lacune	Behandelopties vermoeidheid na COVID-19
Achtergrond	Veel patiënten ervaren aanhoudende vermoeidheidsklachten na COVID-19. Tot op heden is er geen duidelijkheid over wat de meest effectieve interventies zijn bij deze groep patiënten. Voorbeelden

	van mogelijke interventies zijn (een combinatie van) fysieke training, energiemagement en cognitieve gedragstherapie
Bron	
Trefwoorden	Moeheid, COVID-19
Onderzoeksraag	P: Volwassenen met persisterend vermoeidheidsklachten ≥ 4 weken na COVID-19 I: interventie A C: Interventie B O: mate van vermoeidheidsklachten (bv. middels Chalder fatigued scale [CFQ-11]), kwaliteit van leven, functionele status, patiënttevredenheid
Gewenst onderzoekontwerp	RCT
Verwacht effect op de richtlijn	De uitkomst van dit onderzoek kan duidelijkheid geven over de vraag of de betreffende interventie zinvol is om aan te raden.

Kennislacune 3

Naam richtlijn	
Identificatienummer	
Onderwerp	Behandelopties dyspneu na COVID-19
Publicatiedatum richtlijn	Maart 2022
Verkorte titel lacune	Behandelopties dyspneu na COVID-19
Achtergrond	Veel patiënten ervaren persisterend dyspneu na COVID-19. Tot op heden is er geen duidelijkheid over wat de meest effectieve interventies zijn bij deze groep patiënten.
Bron	
Trefwoorden	Dyspneu, COVID-19
Onderzoeksraag	P: Volwassenen met persisterend dyspneu ≥ 4 weken na COVID-19 I: interventie A C: Interventie B/geen interventie/placebo O: mate van dyspneu (bijvoorbeeld gemeten middels MRC dyspnoea scale), kwaliteit van leven, functionele status, terugkeer naar werk, patiënttevredenheid
Gewenst onderzoekontwerp	RCT
Verwacht effect op de richtlijn	De uitkomst van dit onderzoek kan duidelijkheid geven over of de betreffende interventie zinvol is om aan te raden in de huisartsenpraktijk.

Kennislacune 4

Naam richtlijn	
Identificatienummer	
Onderwerp	Fysiek trainingsprogramma
Publicatiedatum richtlijn	Maart 2022
Verkorte titel lacune	Fysiek trainingsprogramma
Achtergrond	Er is op dit moment weinig literatuur beschikbaar over de effectiviteit van een fysiek trainingsprogramma na COVID-19 ten opzichte van geen training. Gezien de breed gedragen opvatting dat fysieke training bij

	specifieke patiënten van meerwaarde kan zijn en gezien de huidige (2021) paramedische herstelzorgregeling waarbij patiënten fysio- en oefentherapie na COVID-19 vergoed krijgen, is het onwaarschijnlijk dat deze vraag in Nederland door middel van een RCT goed beantwoord kan worden. Het is wel mogelijk om te onderzoeken welke interventie de voorkeur heeft.
Bron	
Trefwoorden	Fysieke training, COVID-19, fysiek functioneren, kwaliteit van leven, fysieke fitheid, terugkeer naar werk, vermoeidheid
Onderzoeksvraag	P: Volwassenen die COVID-19 hebben doorgemaakt en die ≥ 6 weken nog beperkingen ervaren in het dagelijks functioneren als gevolg van vermoeidheid bij fysieke inspanning, dyspneu bij fysieke inspanning, verminderde inspanningstolerantie, balansproblemen en/of verminderde spierkracht I: Fysiek trainingsprogramma A C: Fysiek trainingsprogramma B O: Fysiek functioneren, kwaliteit van leven, fysieke fitheid (aerobe capaciteit), spierkracht, vermoeidheid, fysieke activiteit, adverse events (onder andere <i>post-exertional malaise</i>), terugkeer naar werk, patiënttevredenheid
Gewenst onderzoekontwerp	multicenter/cluster RCT
Verwacht effect op de richtlijn	De uitkomst van dit onderzoek kan richting geven aan de invulling van de fysieke training bij patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt.

Kennislacune 5

Naam richtlijn	
Identificatienummer	
Onderwerp	Multidisciplinair overleg in de tweede lijn
Publicatiedatum richtlijn	Maart 2022
Verkorte titel lacune	Multidisciplinair overleg in de tweede lijn
Achtergrond	Bij patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19 bij wie de eerstelijnszorg niet voldoende effectief is kunnen er meerdere medisch specialisten en overige zorgprofessionals betrokken worden. Het is dan mogelijk van meerwaarde als deze professionals in een multidisciplinair overleg de diagnostiek, duiding van de klachten en behandeldoelen afstemmen.
Bron	
Trefwoorden	
Uitgangsvraag	Leidt een uitgebreid multidisciplinair assessment in de tweede lijn bij patiënten met COVID-19 bij wie eerstelijns behandeling niet voldoende effectief gebleken is tot lagere kosten en meer effectiviteit dan verwijzing voor monodisciplinaire diagnostiek en behandeling in de tweede lijn?

Gewenst onderzoekontwerp	Multicenter/cluster RCT, procesevaluatie, kwalitatief onderzoek
Verwacht effect op de richtlijn	De uitkomst van dit onderzoek kan richting geven aan de organisatie van zorgvraagstukken. Is een multidisciplinair overleg in de eerste lijn haalbaar en van meerwaarde? En zo ja, hoe zou dit overleg er het beste uit kunnen zien?

Kennislacune 6

Naam richtlijn	
Identificatienummer	
Onderwerp	Arbeid
Publicatiedatum richtlijn	Maart 2022
Verkorte titel lacune	Bevordering terugkeer naar werk
Achtergrond	Bij patiënten met COVID-19 is vaak sprake van ziekteverzuim, en een gedeelte van de patiënten zal door de aanhoudende klachten ook langdurig afwezig zijn van werk en/of opleiding. Er is meer inzicht nodig in hoe we de terugkeer naar werk kunnen stimuleren.
Bron	
Trefwoorden	Arbeid, COVID-19
Onderzoeks vraag	P: Patiënten die ziek zijn gemeld in verband met aanhoudende klachten na COVID-19 I: Interventie(s) om de terugkeer naar werk te bevorderen, arbeidsrevalidatie C: standaardzorg/overige interventies O: Terugkeer naar werk (percentage dat terugkeert/gemiddelde tijd tot terugkeer), productiviteit, kwaliteit van leven, kosten, fysiek activiteiten niveau, vermoeidheid
Gewenst onderzoekontwerp	RCT
Verwacht effect op de richtlijn	Waarschijnlijk zal het beantwoorden van vraag 1 de aanbevelingen uit deze richtlijn niet veranderen, maar het antwoord kan wel richting geven aan welke interventie de meeste potentie heeft. Beantwoording van vraag 2 kan ervoor zorgen dat de aanbeveling aangepast dient te worden en de huidige module moet worden herzien.

Kennislacune 7

Naam richtlijn	
Identificatienummer	
Onderwerp	Behandelopties van reuk- en smaakproblemen
Publicatiedatum richtlijn	Maart 2022
Verkorte titel lacune	Behandelopties van reukverlies
Achtergrond	Een klein gedeelte van de patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt, houdt reuk- en smaakverliesproblemen. Dit heeft bij sommige patiënten een sterk negatief effect op de kwaliteit van leven. Het is op dit moment onduidelijk hoe we deze problemen het beste kunnen behandelen.

Bron	
Trefwoorden	Reuk- en smaakstoornissen, COVID-19
Onderzoeksraag	P: Patiënten met aanhoudende reuk- en smaakstoornissen na het doormaken van COVID-19 I: Behandeling A C: Behandeling B (placebo, standaardzorg) O: Objectieve en subjectieve reukfunctie, adverse events, kwaliteit van leven, patiëntvoorkeuren
Gewenst onderzoekontwerp	RCT
Verwacht effect op de richtlijn	De resultaten van dit onderzoek zouden de aanbevelingen kunnen veranderen of bevestigen.

Kennislacune 8

Naam richtlijn	
Identificatienummer	
Onderwerp	Pathofysiologie van aanhoudende klachten
Publicatiedatum richtlijn	Maart 2022
Verkorte titel lacune	Pathofysiologie van aanhoudende klachten
Achtergrond	Een relatief klein percentage van de patiënten na doorgemaakte COVID-19 houdt klachten, ook als zij tijdens de acute fase niet ernstig ziek zijn geweest. Inmiddels gaat het absoluut gezien over een zeer grote groep patiënten. Het is onvoldoende duidelijk welk mechanisme deze aanhoudende klachten veroorzaakt en in stand houdt.
Bron	
Trefwoorden	Pathofysiologie aanhoudende klachten COVID-19
Onderzoeksraag	Waardoor worden de aanhoudende klachten na een SARS-CoV-2-infectie veroorzaakt? Waardoor blijven deze in stand?
Gewenst onderzoekontwerp	Etiologisch onderzoek
Verwacht effect op de richtlijn	Meer duidelijkheid over de pathofysiologie kan leiden tot gerichtere interventies, en op den duur tot duidelijkeren en beter onderbouwde aanbevelingen.

Kennislacune 9

Naam richtlijn	
Identificatienummer	
Onderwerp	Medisch specialistische revalidatie (MSR) en geriatrische revalidatiezorg (GRZ) bij patiënten die aanhoudende klachten houden na een SARS-CoV-2-infectie
Publicatiedatum richtlijn	Maart 2022
Verkorte titel lacune	MSR en GRZ bij aanhoudende klachten na COVID-19
Achtergrond	Een klein gedeelte van de patiënten houdt klachten, ook patiënten die tijdens de acute fase niet ernstig ziek zijn geweest. Mogelijk heeft een klein gedeelte van deze patiënten baat bij behandeling binnen de MSR of GRZ.
Bron	

Trefwoorden	Medisch-specialistische revalidatie (MSR), geriatrische revalidatiezorg (GRZ), COVID-19 nazorg, aanhoudende klachten
Onderzoeksraag	P: Patiënten na COVID-19 met aanhoudende klachten op meerdere domeinen, ondanks eerstelijnsbehandeling. I: MSR en/of GRZ C: Geen MSR en/of GRZ O: Kwaliteit van leven, fysiek functioneren, angst, depressie, fysieke activiteit, terugkeer naar werk, tevredenheid patiënten, kosten, adverse events
Gewenst onderzoekontwerp	RCT
Verwacht effect op de richtlijn	

Kennislacune 10

Naam richtlijn	
Identificatienummer	
Onderwerp	Prevalentie van klachten
Publicatiedatum richtlijn	Maart 2022
Verkorte titel lacune	Prevalentie van klachten na SARS-CoV-2-infectie
Achtergrond	Een klein gedeelte van de patiënten die een SARS-CoV-2-infectie doormaken zal klachten blijven ervaren. Het is onduidelijk om hoeveel patiënten dit precies gaat, en wie deze personen zijn. De literatuur is hier niet eenduidig over.
Bron	
Trefwoorden	Prevalentie, aanhoudende klachten, COVID-19
Uitgangsvraag	Hoeveel patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt houden aanhoudende klachten? Welke klachten hebben de meeste invloed op de kwaliteit van leven?
Gewenst onderzoekontwerp	Prospectief onderzoek
Verwacht effect op de richtlijn	We verwachten met meer gedetailleerde informatie over het voorkomen van de aanhoudende klachten de patiënten beter te kunnen voorlichten. De adviezen/aanbevelingen op dit gebied kunnen worden aangescherpt.

Bijlage 2. Verslag van de invitational conference

Verslag Invitational Conference ‘Richtlijn Nazorg voor patiënten met COVID-19’

Datum:	Dinsdag 8 december 2020
Tijd:	19.00u-20.30u
Locatie:	Digitaal, ZOOM
Aanwezigen:	84 personen aanwezig namens 42 partijen. C-support, EN, Harteraad, IC Connect, IGJ, Ineen, KNGF, KNMP, LAN, LHV, Longfonds, LVMP, NHG, NIP, NIV, NVA, NVAB, NVALT, NVAVG, NVD, NVGzP, NVIC, NVK, NVKG, NVKNO, NVLF, NVN, NVVC, NVVG, NVvP, NVvPO, NVvR, NVVS, Patiëntenfederatie, RN, V&VN, Verenso, VRA, VSG, ZiNL, ZKN, ZonMw en Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

1. Opening

Herman Holtslag (revalidatiearts en voorzitter Expertiseteam Covid-19 Nazorg) opent de invitational conference en heet iedereen van harte welkom. Herman Holtslag en Monique Reijers (longarts en voorzitter leidraad Nazorg voor patiënten met COVID-19) zitten de avond voor. Er zijn voor deze bijeenkomst 56 verenigingen/organisaties uitgenodigd, en er zijn vandaag ongeveer 70 deelnemers (zonder voorzitters break-out sessies) namens 42 verenigingen/organisaties aanwezig.

Voor de ontwikkeling van de richtlijn zal er ook een voorzitter namens de NHG aangesteld worden.

2. Aanleiding en doelstelling richtlijn

Momenteel zijn verschillende producten over de nazorg van patiënten met COVID-19 beschikbaar.

Er zijn echter discrepanties tussen deze producten en ze sluiten niet altijd goed aan op de praktijk. De Federatie, NHG en LAN hebben zich daarom voorgenomen om de verschillende producten te integreren en (door) te ontwikkelen tot een integrale evidence-based richtlijn ‘Nazorg voor patiënten met COVID-19’.

Het doel van deze bijeenkomst is het verzamelen van aandachtspunten en ervaren knelpunten in de zorg om uiteindelijk een richtlijn op te kunnen stellen die inhoudelijk aansluit bij de behoeftte van het veld.

3. Werkwijze richtlijnontwikkeling

We streven naar een evidence-based procedure, waarbij de NHG en het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten de ontwikkeling zullen ondersteunen. Modules die in concept klaar zijn zullen direct ter commentaar en vervolgens ter autorisatie aan het veld worden voorgelegd. Gezien de urgente en actuele context zal de reactietermijn korter zijn dan gebruikelijk, maar de verschillende fases worden voorafgaand aangekondigd.

De werkgroep(en) zal/zullen worden samengesteld op basis van de resultaten van de invitational conference. Werkgroepleden zijn gemanageerd door hun beroepsvereniging.

Publicatie van de richtlijn zal plaatsvinden in de richtlijnendatabases van Federatie, opgenomen worden in de standaard over COVID-19 van het NHG en ook bereikbaar zijn via de sites van de andere verenigingen. Daarnaast zal een vertaling komen van de richtlijn naar informatie op Thuisarts, zodat de actuele informatie ook voor patiënten beschikbaar is.

4. Mogelijke onderwerpen richtlijn

De richtlijn richt zich op nazorg voor alle COVID-19 (verdachte) patiënten, onafhankelijk van de context waarin zij de ziekte hebben doorgemaakt. Voorstel is om in de richtlijn niet in te gaan op de 1) de terminale zorg voor patiënten met COVID-19; 2) de nazorg voor kinderen met COVID-19; en 3) de nazorg aan naasten en nabestaanden.

Voorafgaand is een analyse uitgevoerd van beschikbare informatie over de nazorg voor COVID-19 patiënten, resulterend in een aantal potentiële onderwerpen voor de richtlijn. Dit raamwerk van geraadpleegde documenten en geïdentificeerde onderwerpen (e.g. diagnostiek, organisatie van zorg) is voorafgaand aan de bijeenkomst gedeeld met aanwezigen.

Aanwezigen hebben hierop schriftelijk kunnen reageren middels het beantwoorden van een enquête. Naast de onderwerpen uit het raamwerk, werd in de enquête onder andere aandacht gevraagd voor:

- Naasten, kinderen (>12 jaar) en ouderen
- Specificatie van problemen (bijvoorbeeld: fysieke fitheid, seksuele gezondheid, pulmonale schade, leefstijl, stigma, cognitief functioneren)
- Waar patiënten terecht kunnen?
- Multidisciplinaire coördinatie en afstemming
- Huidige beperkingen in aanspraak op paramedische herstelzorg

Door het NHG zijn ook voorbeelden van knelpunten in de huisartsenzorg verzameld. De belangrijkste zijn:

- Onderscheid in verschillende groepen patiënten (thuis of ziekenhuis(IC)-opname), mate van klachten)
- Wanneer is er sprake van langdurige post-COVID klachten?
- Mogelijkheden om post-COVID-verschijnselen te onderscheiden van andere, meer algemene (postvirale/SOLK) klachten
- Behoefte aan handvatten t.a.v. adviezen rondom voeding, bewegen, reuk/smaakklasten. Is er evidence? Rol paramedische zorg/sportarts
- Wat zijn indicaties om patiënt door te verwijzen naar de 2e lijn?
- Psychosociale nazorg a.d.h.v. bio-psychosociaal model noodzakelijk.

Naast de resultaten van de analyse, de input verzameld door het NHG en de enquêteresultaten, worden er ook enkele Nederlandse onderzoeken en ervaringen uit de praktijk gedeeld. De belangrijkste input voor de richtlijn uit de drie presentaties samengevat:

Prof. dr. Jako Burgers (Universiteit Maastricht)

Naar schatting heeft 1 tot 2% na (bevestigd of onbevestigde) COVID-19 ernstige aanhoudende klachten, ofwel 2 tot 4 patiënten per huisartspraktijk en 10.000 – 20.000 mensen in Nederland.

Aanvullende diagnostiek is lastig (het zijn niet alleen longproblemen, maar ook algemene klachten) en als herstel uitblijft, dan is de prognose vaak onduidelijk. Beleid richten op:

- Persoonsgerichte zorg is gewenst (afgestemd op individuele behoeften met aandacht voor context).
- Leefstijladviesering (bijv. met fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, diëtiek) en aandacht voor werk/arbeid speelt hierbij een rol.
- Een (intensief) nazorgrevalidatieprogramma kan overwogen worden.
- Blijf steun en hoop bieden aan patiënten. We moeten leren omgaan met onzekerheid gezien de onbekendheid van het ziektebeloop.

Prof. dr. Martijn Spruit (Universiteit Maastricht)

Een online vragenlijst is voorgelegd aan patiënten met COVID-19. We zien dat een breed scala aan klachten voorkomt op de lange termijn (bijv. vermoeidheid, kortademigheid, schouderpijn, hoofdpijn). Beleid richten op:

- Aandacht voor multidisciplinaire revalidatie is gewenst. Veel patiënten ervaren een “grillig” ziektebeloop. Er lijkt behoefte te zijn aan een multidisciplinaire follow-up om patiënten de best beschikbare zorg te bieden.
- Aandacht voor diagnostiek en veranderingen in symptomen/klachten over de tijd.
- PROMS kunnen een grote rol spelen in de lange termijn impact van COVID-19 (bijv. kwaliteit van leven, arbeidssituatie, PTSS, functionele status). PROMS moeten we breder implementeren in de praktijk.

Dr. Monique Reijers (Radboudumc)

We verwachten nog een grote groep patiënten met ernstige klachten, hierop moeten we goed anticiperen. We hebben een integrale analyse uitgevoerd met 124 patiënten. We zien dat:

- Pulmonaal herstel na COVID-19 lijkt op herstel na Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).
- Drie maanden na doorgemaakte COVID-19:
 - ±50% van het aangedane longweefsel is hersteld.
 - >90% heeft abnormale CT's.
 - Residual fibrosis wordt veelal gezien bij post-ICU patiënten.
 - Klachten lijken niet te correleren met longfunctie of CT-restafwijkingen na COVID-19.
 - Patiënten ervaren vermoeidheid, functionele beperkingen, vermindering in kwaliteit van leven.
- Opvallend: patiënten die zijn doorverwezen uit de eerste lijn, lijken meer klachten te ervaren op lange termijn.

5. Break-out sessies

Voor het bespreken van mogelijke knelpunten worden de aanwezigen opgedeeld in 14 subgroepen. Elke subgroep heeft een onderwerp toegewezen gekregen, maar aanwezigen kunnen ook punten benoemen die buiten het onderwerp vallen. In 25 minuten worden de belangrijkste knelpunten die de aanwezigen ervaren geïnventariseerd.

Plenaire nabesprekking

Monique Reijers neemt de presentatie over. De uitkomsten van de subgroepen worden samengevat en plenair teruggekoppeld. In het kort de genoemde punten per onderwerp:

Room 1 (Claudia Wassing-Molema)

Afgevaardigden: LHV, IGJ, NHG, NVIC, NVVS

- Afbakening post-COVID-19-syndroom: wat past hier wel/niet bij?

- We moeten oppassen voor overlap tussen bestaande richtlijnen.
- Aandacht voor naasten.
- Bespreekbaarheid van breed scala aan klachten (o.a. psycho-sociaal, cognitief, seksueel).
- Coördinatie en overdracht is van groot belang (o.a. ook aandacht voor documentatie).
- Financiering moet geregeld worden (hierbij niet-COVID patiënten niet vergeten).
- Angst voor overbehandeling; watchful waiting is ook belangrijk.
- Huisartsen: behoeft aan stappenplan (tot 2^e lijn): wie doet wat wanneer? Hierbij aandacht voor zelfredzaamheid van patiënten en doorverwijzingen.

Room 2 (Saskia Persoon)

Afgevaardigden: Longfonds, KNMP, V&VN, Verenso

- Goede communicatie en voorlichting is belangrijk. Mogelijk kunnen de apotheker en de POH hierin een rol spelen. Er is ook behoeft aan goede informatievoorziening en betrouwbare websites.
- Er is aandacht nodig voor de transitie tussen zorginstellingen en verwijzingen tussen zorgverleners (1^e – 2^e lijn, maar ook binnen 1^e lijn). Wanneer is doorverwijzing naar de 2^e lijn noodzakelijk?
- Het is belangrijk dat de zorg toegankelijk is en er adequate vergoedingen zijn.
- Bij kinderen ligt het knelpunt vooral op het gebied van de organisatie van zorg.
- Aandacht voor de basics!

Room 3 (Charlotte Michels)

Afgevaardigden: IGJ, NVGzP, NHG, LAN

- Goed gecoördineerde zorg: wie is regiehouder, duidelijke triage, wie is verantwoordelijk?
- Communicatie 1^e en 2^e lijn is belangrijk: patiënten mogen niet verdwalen. Nu verloopt de communicatie tussen GGD – huisarts – specialist nog stroef. eHEALTH kan hier wellicht een rol spelen (bijv. Corona-PEGIO EPD – als een verzamelpunt met alle relevante informatie).
- Prognostisch toewerken naar een diagnostisch traject met tijdige cognitieve en psychische screening (dit vraagt een multidisciplinaire aanpak, goede samenwerking 1^e en 2^e lijn, duidelijke diagnostische instrumenten om psychische aandoeningen te signaleren).
- Aandacht voor herstel en arbeid.
- Randvoorwaarden: financiering van zorg en duidelijke informatieverstrekking.

Room 4 (Henk Stam)

Afgevaardigden: LAN, Actiz, NVAVG, VSG, IC Connect

- Grilligheid van het beloop (h)erkennen, waarbij aandacht is voor subjectieve elementen, het onderkennen van stigma en aandacht voor context.
- Functioneel gericht werken (bijv. Vo2 max test waarbij hart-longen en spierfunctie worden getest). Stepped care in acht nemen.
- Aandacht voor mentale klachten van patiënt en familie.
- Aandacht voor verstandelijke gehandicapten en naasten (communicatie vergt aandacht).
- Alert zijn op voorgeschiedenis met onverklaarde klachten en leren van andere aandoeningen (bijv. CVS, burn-out, Lyme) bij milde en ernstige langdurige COVID-19 klachten.

Room 5 (Herman Holtslag)

Afgevaardigden: Ineen, EN, NVKG, ZonMw, NVALT

- Patiënt moet centraal staan, de huisarts moet hierbij een centrale rol innemen.
- Rust Reinheid Regelmaat: moeten we terug naar standaard zorg?

Moeten we überhaupt een richtlijn ontwikkelen?

Room 6 (Jacintha van Balen)

Afgevaardigden: Longfonds, NVALT, NVvPO, NVVS

- POH / huisarts: behoeft aan scholing en screeningslijsten.
- Er zit een probleem in de financiering van paramedische zorg. Patiënten met milde klachten zijn vaak onderbelicht.
- Na ontslag uit het ziekenhuis lijkt er een duidelijk vervolgtraject, maar dit ontbreekt bij patiënten die niet zijn opgenomen.
- Wanneer spreek je van een post-COVID syndroom? Welke definitie hanteren we hiervoor?
- Welke diagnostiek en onderzoeken moeten we uitzetten? In welke frequentie?

- Als je niet naar seksuologisch-relateerde klachten vraagt, dan wordt het niet besproken. Nu nog weinig aandacht voor.

Room 7 (Margriet Bouma)

Afgevaardigden: ZonMw, NVA, NVVC, NVvR, NHG

- Aandacht voor specifieke patiëntengroepen: onderscheid maken tussen 1^e lijn en 2^e lijn, ziekenhuis en huisarts patiënten, en we zien verschillen tussen de 1^e en 2^e golf.
- We moeten aansluiten bij psychosociaal, cognitieve of psychische problemen.
- Wat is de waarde van aanvullend onderzoek (bijv. Lab, ECG, spirometrie, X-Thorax, CT-longen, MRI hart)? We moeten streven naar evidence-based diagnostiek.
- Wat wanneer waar welke diagnostiek toepassen?
- Monitoring: Welke meetinstrumenten zijn beschikbaar en wat is de toegevoegde waarde?

Room 8 (Monique Reijers)

Afgevaardigden: KNGF, VSG, NVD, NVKG, LVMP

- Organisatie van zorg: we weten al veel dus we moeten bij bestaande zorgstructuren te blijven.
- Diagnostische aspecten: aandacht voor coping strategie, meten is weten (spiermassa, inspanningstesten).
- Hoe organiseren we regionale zorg en samenwerkingen?

Room 9 (Ferrie Harberts)

Afgevaardigden: VRA, ZKN, RN, Verenso, ZiNL

- Meer kennis van triage, diagnostiek, behandeling is nodig.
- Patiënten uit de 1^e lijn die op lange termijn klachten ondervinden: standaard aandacht voor psychosociale factoren, predisponerende aspecten, burn-out verschijnselen of chronisch pijn.
- We moeten de huisarts hierbij helpen, wellicht kan een triage-tool hierbij helpen. Vanuit de VRA is een klinimetrie set (tool) voor IC patiënten ontwikkeld, hier kunnen we voorbeeld aan nemen.

Aandacht voor ouderen: ambulante trajecten/ lange termijn consulten wenselijk.

Room 10 (Linda Wesselman)

Afgevaardigden: C-support, KNMP, NVVG, NVVC, NIV

- Inzicht krijgen in wie wel/niet milde of ernstige klachten ontwikkelt. Er overlap met andere infectieziekten.
- Zorg-op-maat leveren. We hebben veel geleerd, maar er ontbreekt ook nog kennis (bijv. medisch-inhoudelijk, organisatorisch, arbeid-gerelateerde aspecten). Belangrijk om kennis te delen, maar ook stappen blijven zetten (focus op functionele inzetbaarheid).
- Bij arbeid-gerelateerde aspecten is goede communicatie tussen huisartsen en bedrijfsartsen van belang, maar ook tussen bedrijfsartsen en 2^e en 3^e lijn.
- Multidisciplinair overleg is belangrijk.
- Zorg moeten we zoveel mogelijk uit het ziekenhuis houden, en we moeten voorkomen dat te veel mensen in de medische molen worden gehouden (en daar mogelijk zieker worden of hogere ziektekosten ervaren). Daarbij ook oog op financiering van zorg, de bekostiging van de 1^e lijns revalidatie baart zorgen.
- We moeten binnen bij de huisartsen: Wie moeten we doorsturen, hoe kunnen we de inschatting maken?

Room 11 (Indira Tendolkar)

Afgevaardigden: KNGF, NVK, Harteraad, NIP, NVD

- De eerder genoemde psychologisch-gerelateerde punten door andere voorzitters worden herkend.
- Multidisciplinaire aanpak in de 1^e lijn moet beter, verwijzingen naar bijvoorbeeld de diëtiek blijven achter. Is de huisarts voldoende op de hoogte van de herstelzorg?
- Financiering moet duidelijker, bijvoorbeeld voor een casemanager en een MDO.
- Waar kunnen sommige hoog-risico patiënten terecht? Welke zorg is hiervoor het meest effectief?
- Aandacht voor kinderen: lange termijn gevolgen zijn onbekend. Een richtlijn voor kinderen is gewenst, de follow-up is nog erg onduidelijk.

Room 12 (Mirre den Ouden)

Afgevaardigden: EN, NVAVG, NVALT, NIV, Federatie

- Wie doet wat, met wie, waarom, welke frequentie, waar? Wie moet er doorgestuurd worden naar de 2^e/3^e lijn? Huisartsen kunnen niet alle (longfunctie)diagnostiek doen.
- We zien variatie in de patiëntenpopulatie; aandacht voor specifieke patiëntengroepen (bijv. dementie, verstandelijk gehandicapten) is nodig. Sommige patiënten kunnen zelf slecht aangeven dat zij klachten ervaren. Aan de andere kant moeten sommige andere patiënten het herstel wat meer tijd geven. Sommige jonge patiënten willen mogelijk te veel, vallen terug (grilligheid van symptomen). Lijkt een burn out achtig beeld. Patiënten die heel ziek zijn geweest kunnen na een aantal maanden vrij goed hersteld zijn.
- Reguliere longrevalidatie wordt opgesloten door covid nazorg.
- Aandacht voor arbeid en herstel vroeg in het traject is gewenst.
- Patiënten blijken langdurige klachten te hebben, maar de regeling voor de paramedische herstelzorg is tijdelijk. Wat gebeurd er daarna met de financiering?
- Er is behoefte om interprofessioneel te kunnen overleggen, ook in de 1^e lijn.

Room 13 (Huib van Dis)

Afgevaardigden: NVvP, NLF, Patiëntenfederatie, NVN, NVGzP

- Aandacht samen beslissen: wanneer in het traject moeten we dit doen?
- Er zijn verschillende meetinstrumenten in gebruik: kunnen we de methodiek standaardiseren?
- Aandacht voor naasten (zij spelen een belangrijke rol voor de patiënt, zijn zelf vaak ook COVID-19 patiënt en zij ervaren ook stressstoornissen)
- Aandacht voor vroegdiagnostiek (tijdig herkennen van klachten, zodat we problematiek vroeg kunnen oppakken).
- De richtlijn moet laagdrempelig ter beschikking worden gesteld.
- Financiering van zorg: goede afstemming tussen 1^e en 2^e lijn is belangrijk.
- We moeten problemen multidisciplinair aanpakken.
- Is het mogelijk om nazorg te concentreren?

Room 14 (Teus van Barneveld)

Afgevaardigden: NVVG, C-support, NVAB, ZiNL, V&VN

- Meer aandacht voor arbeid, werkherverdeling, herstel en functioneren. Hierin is ook aandacht psychosociaal-emotioneel functioneren nodig.
- We moeten de effectiviteit en doelmatigheid van interventies evalueren: wat werkt wel/niet?
- Organisatie van zorg: wellicht moeten we meer regionaal en multidisciplinair gaan werken.
- We moeten rekening houden met schaarste van zorg: naast COVID-19 zorg zullen andere ziekten een inhaalslag vragen.
- Organisatie en kennis moeten goed op elkaar aansluiten.

6. Aanvullingen vanuit de ZOOM-chat

Tijdens de invitationale hebben deelnemers gebruik gemaakt van de chatfunctie van Zoom.

Hier zijn nog de volgende onderwerpen/aandachtspunten genoemd:

- Aandacht voor naasten (zeker na IC opname of afscheid in kleine kring).
- Toegevoegde waarde van uitgebreide longdiagnostiek, inspanningsdiagnostiek en functionele diagnostiek in zijn algemeenheid. Functioneel onderzoek is niet in alle populaties mogelijk.
- Aandacht voor voeding, (her)vinden van balans in dagelijkse activiteiten en seksuele gezondheid.
- De rol van E-health.
- Noodzaak van interdisciplinair overleg.
- Belangrijk om aan te sluiten bij de bestaande structuren, acute ziektebeeld zal na vaccins niet meer bestaan.
- We zouden moeten beginnen met de logistieke en organisatorische aspecten, deze kunnen snel opgepakt en gerealiseerd worden.

7. Vervolgafspraken

Het verslag van deze avond wordt verspreid en er is gelegenheid tot commentaar of aanvullingen hierop. De werkgroep(en) zal/zullen worden samengesteld op basis van de resultaten van deze invitational conference.

De werkgroep(en) zal/zullen alle ingebrachte knelpunten bespreken en een prioritering moeten maken. Met deze prioritering wordt het raamwerk voor de richtlijn opgesteld.

Als de conceptrichtlijn gereed is zal deze ter commentaar aan alle genodigden worden verstuurd, er is dan gelegenheid commentaar/suggesties te leveren.

8. Sluiting

Monique Reijers bedankt iedereen voor zijn/haar komst en actieve participatie.

Bijlage 3. Verslag van de focusgroepen met patiënten

Stellingen

- 1) Het is belangrijk de tijd te nemen om af te wachten en het natuurlijke verloop van symptomen (die je kan hebben na COVID-19) te volgen.

Eens	1
Oneens	3
Geen mening	1

Samenvatting Discussie: De tijd nemen is goed, het kost ook tijd, maar een halfjaar is te lang. Mensen kunnen al wel snel geholpen worden bij het bewaken van hun grenzen, bijvoorbeeld door ergotherapie of fysiotherapie. Zeker vanaf 12 weken, maar misschien ook wel eerder. Daarnaast is de rol van de huisarts belangrijk. Hoe serieus wordt de patiënt met klachten genomen en in hoeverre denkt een huisarts mee? Dat zijn twee hele belangrijke factoren om die tijdsspanne te bepalen en acceptabel te maken.

- 2) Aanvullend onderzoek zou alleen gedaan moeten worden om andere aandoeningen aan te tonen/uit te sluiten.

Eens	4
Oneens	1
Geen mening	0

- 3) Patiënten vragen om ingewikkelde onderzoeken omdat zij verwachten daarmee antwoorden te krijgen op hun vragen en hun onbegrepen situatie. Het is belangrijk dat zorgverleners niet meegaan in die vraag.

Eens	1
Oneens	3
Geen mening	1

Samenvatting Discussie: Het is belangrijk dat de huisarts dingen probeert uit te leggen. De dialoog is belangrijk, want daar gaat het in veel gevallen momenteel mis. Het is niet zinvol onderzoeken aan te grijpen om een antwoord te vinden wat je waarschijnlijk niet gaat vinden. Het is extra belasting voor patiënten en mensen hopen misschien dan toch weer op iets, waarin ze dan waarschijnlijk toch teleurgesteld gaan worden. De huisarts moet heel goed uitleggen wat de beweegredenen zijn. Wellicht is het goed om een vervolgconsult te plannen om informatie te laten bezinken en nog eens door te spreken. Consulten zijn kort en informatie is niet voor patiënten, waardoor zo'n tweede consult van meerwaarde kan zijn.

- 4) Het is belangrijk dat de zorgprofessional ruimte biedt voor samen beslissen, en de adviezen ook specifiek op de patiënt afstemt.

Eens	5
Oneens	0
Geen mening	0

- 5) Over het algemeen zal een groot gedeelte van de patiënten na een overleg met de arts en eventueel zijn/haar omgeving positief staan tegenover een psychologische behandeling.

Eens	1
Oneens	3
Geen mening	1

Samenvatting Discussie: Als je veel angsten hebt gekregen na corona is het heel prettig om eens met een psycholoog te gaan praten. Maar het moet niet als oplossing geboden worden voor somatische klachten.

- 6) Het is belangrijk dat zorgverleners vragen wat de voorkeuren van patiënten zijn met betrekking tot fysieke trainingsprogramma's (fysiotherapie). Vooral als het gaat over hoe zwaar deze kan zijn, en waar dit moet plaatsvinden (thuis of in een oefenzaal). Hierbij moet goed worden doorgevraagd of iemand mentaal/sociaal ook ruimte heeft voor een training.
- | | |
|-------------|---|
| Eens | 5 |
| Oneens | 0 |
| Geen mening | 0 |
- 7) Patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt en die **ná zes weken** nog forse beperkingen ervaren in het dagelijks functioneren (door vermoeidheid of kortademigheid bij fysieke inspanning, door balansstoornissen, of door krachtsverlies), moeten oefen- of fysiotherapie krijgen.
- | | |
|-------------|---|
| Eens | 5 |
| Oneens | 0 |
| Geen mening | 0 |
- 8) De meeste patiënten staan positief tegenover de inzet van ademhalingsoefeningen en ademspiertraining.
- | | |
|-------------|---|
| Eens | 5 |
| Oneens | 0 |
| Geen mening | 0 |
- 9) Patiënten ervaren ademhalingsoefeningen als ontspannend en bijdragend aan de kwaliteit van slaap en/of rustmomenten door de dag heen.
- | | |
|-------------|---|
| Eens | 5 |
| Oneens | 0 |
| Geen mening | 0 |
- 10) Patiënten hebben voornamelijk als doel om hun dagelijkse werkzaamheden beter uit te kunnen voeren, de pieken en dalen te verminderen en minder vermoeidheidsklachten te ervaren.
- | | |
|-------------|---|
| Eens | 5 |
| Oneens | 0 |
| Geen mening | 0 |
- 11) Veel patiënten zijn enthousiast over de inzet van de ergotherapeut, en raden het ook aan, aan lotgenoten.

Een ergotherapeut helpt mensen die – door lichamelijke of psychische beperkingen – problemen hebben bij het uitvoeren van hun dagelijkse handelingen.

Eens	5
Oneens	0
Geen mening	0

- 12) Patiënten met aanhoudende cognitieve klachten na COVID-19 (problemen met aandacht en concentratie, geheugen en planningsvaardigheden) zullen over het algemeen open staan voor een korte screening om de ernst en aard van de klachten in kaart te brengen.

Eens	5
Oneens	0
Geen mening	0

- 13) Wanneer blijkt dat patiënten cognitieve klachten (problemen met aandacht en concentratie, geheugen en planningsvaardigheden) hebben, verwijs dan direct door naar een ergotherapeut.

Een ergotherapeut helpt mensen die – door lichamelijke of psychische beperkingen – problemen hebben bij het uitvoeren van hun dagelijkse handelingen.

Eens	2
Oneens	0
Geen mening	3

Samenvatting discussie: Gelijk doorsturen naar een ergotherapeut is prima. Een arts hoeft niet eerst zelf vragenlijsten af te nemen om te ontdekken van welke klachten er sprake is. Een ergotherapeut kan goed helpen om duidelijkheid scheppen op welk vlak de klachten bevinden en de patiënt leren dat bepaalde klachten bij het ziektebeeld hoort op dat moment. Daarbij kan een ergotherapeut helpen patiënten te leren hun grenzen te bewaken. Wel is het belangrijk na een bepaalde periode te evalueren. Is er geen enkele verbetering waar te nemen wat betreft de cognitieve klachten, is er dan bijvoorbeeld sprake van hersenschade?

- 14) Patiënten vragen bij langdurige klachten na COVID om een diagnose, om hen serieus te nemen is het belangrijk hier in mee te gaan.

Eens	1
Oneens	1
Geen mening	3

- 15) Patiënten met langdurige klachten na COVID zullen voedingsadviezen van de huisarts en/of diëtist graag ter harte nemen, en deze trouw opvolgen.

Eens	2
Oneens	2
Geen mening	1

- 16) Sommige patiënten zouden zelf graag een CT scan willen om (ernstige) longafwijkingen uit te sluiten. Het is belangrijk om de voor- en nadelen van extra onderzoek te bespreken met de patiënt.

Eens	4
------	---

Oneens	0
Geen mening	1

17) Voor de meeste mensen wegen de voordelen van een bloedbepaling (bloed afnemen en testen), waarmee ernstige ziekte kan worden uitgesloten, op tegen de nadelen. Als het minder zeker is wat de uitslag van de bloedbepaling écht betekent, zullen patiënten niet meer zo bereid zijn een bloedbepaling te ondergaan.

Eens	1
Oneens	0
Geen mening	4

18) We bevelen het gebruik van corticosteroïden niet aan bij post COVID-19 patiënten met langdurig reukverlies (> 4 weken) omdat dit ernstige bijwerkingen geeft. Adviseer reuktraining bij post COVID-19 patiënten die na 4 weken nog een reukstoornis hebben. De motivatie hiervoor bij patiënten zal hoog zijn.

Eens	4
Oneens	0
Geen mening	1