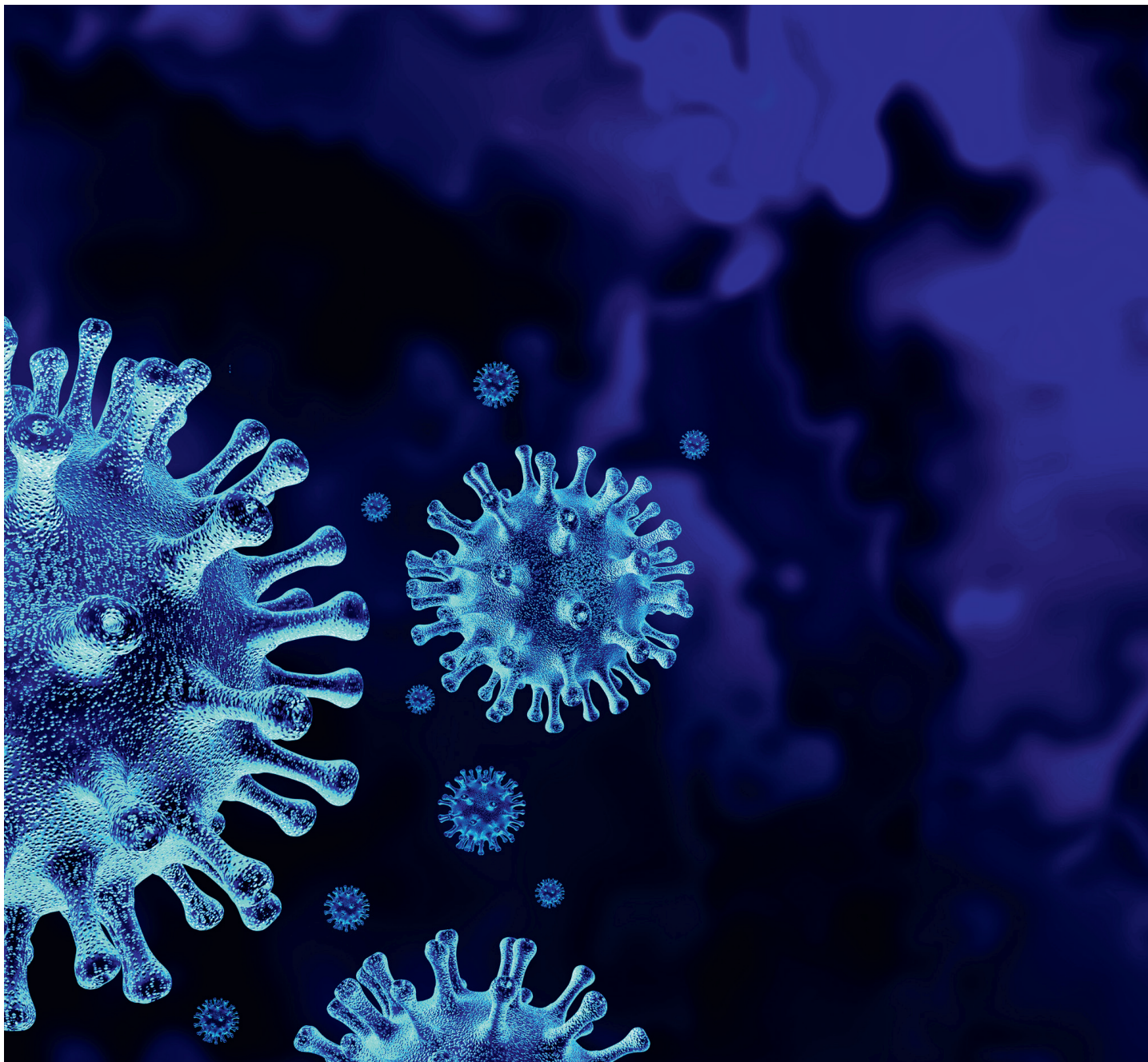


Kennisagenda Post-COVID



Colofon:

Kennisagenda Post-COVID is een uitgave van de Federatie Medisch Specialisten, het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten en het Nederlands Huisartsen Genootschap

Copyright

© Federatie Medisch Specialisten, mei 2024

Contact: raadw&i@demedischspecialist.nl

Vormgeving: IJzersterk.nu

Vrijwaring

De auteurs hebben de grootst mogelijk zorg besteed aan de samenstelling van dit document. Desondanks accepteren zij geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in de informatie, noch voor schade, overlast of ongemak dan wel andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van de informatie.

Alle rechten voorbehouden

© 2024. 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.



Inhoud

Hoofdstuk 1: Inleiding	5
Hoofdstuk 2: Methode	6
2.1 Inventarisatie openstaande kennisvragen	6
2.1.1 Identificatie openstaande kennisvragen in richtlijnen	6
2.1.2 Identificatie van openstaande kennisvragen genoemd door medisch specialisten, huisartsen en overige belanghebbenden	6
2.1.3 Identificatie van openstaande kennisvragen in kennisagenda's	6
2.1.4 Totaal geïdentificeerde openstaande kennisvragen	6
2.2 Prioritering en opstellen Kennisagenda	7
2.2.1 Prioriteringsbijeenkomst	7
2.2.2 Methodiek definitieve prioritering Kennisagenda Post-COVID	8
Hoofdstuk 3: Resultaten	9
Top-5 onderzoeksvragen op het gebied van preventie, screening en diagnostiek	9
3.1.1 Toelichting bij de top 5 onderzoeksvragen op het gebied van preventie, screening en diagnostiek	9
Top-10 onderzoeksvragen op het gebied van behandeling	12
3.1.2 Toelichting bij de top 10 onderzoeksvragen op het gebied van behandeling	12
Hoofdstuk 4: Post-COVID onderzoek in Nederland	17
Hoofdstuk 5: Implementatie	22
Financiering	22
Implementatie van de onderzoeksresultaten	22
BIJLAGEN	23
Bijlage 1: Begrippenlijst	24
Bijlage 2: Richtlijnen en kennisagenda's	25
Bijlage 3: Overzicht partijen	26
Bijlage 4: Kennisvragen buiten de top-5 en top-10 geprioriteerde vragen	28
Bijlage 5: Referenties	31

Samenstelling Post-COVID expertiseteam

Deze kennisagenda is ontwikkeld door de multidisciplinaire Post-COVID expertiseteam van de Federatie Medisch Specialisten. Bij de samenstelling van dit expertiseteam is gestreefd naar een goede afspiegeling van de betrokken organisaties bij Post-COVID zorg.

- Dr. Leon van den Toorn, longarts, NVALT (voorzitter)
- Dr. Herman Holtslag, revalidatiearts, VRA (voorzitter)
- Dr. Merel Hellemons, longarts, NVALT
- Prof. dr. Michele van Vugt, internist-infectioloog, NIV
- Dr. Helen Leavis, internist-infectioloog, NIV
- Prof. dr. Majon Muller, internist-ouderengeneeskunde, NIV
- Prof. dr. Jako Burgers, huisarts, NHG
- Dr. Patricia Bruijning-Verhagen, kinderarts, NVK
- Drs. Hilde Joosten, sportarts, VSG
- Dr. Sara Biere-Rafi, huisarts, C-support

Klankbordgroep

- Dr. Jolanda Kuijvenhoven-Varkevisser, longarts, NVALT
- Dr. Trudeke Möller, longarts, NVALT
- Dr. Nick ten Hacken, longarts, NVALT
- Drs. Dennis van Leeuwen, longarts, NVALT
- Prof. dr. Joost Wiersinga, internist-infectioloog, NIV
- Dr. Corine Geurts van Kessel, arts-microbioloog, NVMM
- Dr. David Ong, arts-microbioloog, NVMM
- Prof. dr. Riemer Slart, nucleair geneeskundige, NVNG
- Dr. Chahinda Ghossein, cardioloog i.o., NVVC
- Dr. Peter Spronk, internist-intensivist, NVIC
- Drs. Jan-Willem Dijkstra, sportarts, VSG
- Drs. Bart Dollekens, arts arbeid en gezondheid en bedrijfsarts, NVAB
- Drs. Ernst Jurgens, bedrijfsarts, NVAB
- Drs. Natasja Jelsma, revalidatiearts, VRA
- Dr. Thomas Hoogeboom, fysiotherapeut n.p., KNGF
- Dr. Marlies van Houten, kinderarts, NVK
- Drs. Leon van Groenendaal, huisarts, NHG
- Mevr. Brigitte Raasveld, oefentherapeut, VvOCM

Met ondersteuning van:

- Dr. Anja van der Hout, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (tot februari 2024)
- Drs. Babette Gal-de Geest, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. Evie Verweg, junior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (vanaf februari 2024)
- Dr. Annemarie van Deursen, beleidsadviseur en huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap

HOOFDSTUK 1

Inleiding

Op initiatief van de Federatie Medisch Specialisten is een multidisciplinair Post-COVID expertiseteam opgericht. Het doel van het expertiseteam is om de eerste Post-COVID kennisagenda te ontwikkelen en het beoordelen van behandelvraagstukken rondom langdurige klachten na COVID-19. De ontwikkeling van de kennisagenda is een gezamenlijk initiatief met het Nederlands Huisartsen Genootschap. De term 'langdurig klachten na COVID-19' wordt gebruikt in de multidisciplinaire richtlijn en dekt het beste de lading, maar is een mond vol. Daarom is er gekozen voor de term Post-COVID, analoog aan postinfectieuze ziekten.

In het najaar van 2023 is het expertiseteam de ontwikkeling van de Post-COVID kennisagenda gestart om samen met patiëntenorganisaties, zorginstellingen en andere betrokkenen, zoals zorginstellingen en patiëntenorganisaties, te inventariseren waar in de praktijk onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing ('kennisvragen') voor is rond de zorg van patiënten met langdurige klachten na COVID-19. Aangezien er nog veel onbekend is over optimale zorg voor deze patiëntengroep, is het doel van de kennisagenda om meer inzicht te geven welke kennisvragen het belangrijkst zijn om in onderzoek uit te werken en daarmee op te lossen. In de kennisagenda worden de hoogst geprioriteerde kennisvragen op het gebied van Post-COVID-zorg beschreven. Onderzoek voortkomend uit deze kennisvragen kan in de toekomst leiden tot betere diagnostiek, behandeling en nazorg van patiënten met langdurige klachten na COVID-19.

Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de toegepaste methode voor het opstellen van de Post-COVID kennisagenda. De resultaten worden vervolgens beschreven in **hoofdstuk 3**. In **hoofdstuk 4** wordt een beeld geschetst van de onderzoeken die lopen naar Post-COVID. Ten slotte wordt in **Hoofdstuk 5** uiteengezet welke stappen nodig zijn voor de implementatie en realisatie van de kennisagenda.

HOOFDSTUK 2

Methode

De kennisagenda is opgebouwd uit de volgende onderdelen:

- inventarisatie van openstaande kennisvragen;
- prioritering van de belangrijkste kennisvragen.

2.1 INVENTARISATIE OPENSTAANDE KENNISVRAGEN

De openstaande kennisvragen rondom de zorg voor Post-COVID patiënten zijn systematisch geïnventariseerd en vervolgens vastgelegd in de vorm van een onderzoeksvraag door het expertiseteam. De openstaande kennisvragen werden geïnventariseerd middels een analyse van de bestaande richtlijnen en kennisagenda's. Tevens werden kennisvragen opgehaald onder medisch specialisten, huisartsen, patiënten en overige belanghebbenden, waaronder verschillende HLA-partijen.

2.1.1 Identificatie openstaande kennisvragen in richtlijnen

Voor de identificatie van openstaande kennisvragen in richtlijnen werden in 2023 vijf COVID-19 richtlijnen gescreend. Uit deze richtlijnen en modules werden de conclusies met een lage bewijskracht (niveau 3 of 4; GRADE laag of zeer laag) aangeduid als openstaande kennisvraag. De door richtlijnwerkgroepen gedefinieerde openstaande kennisvragen en specifieke aanbevelingen voor verder onderzoek werden integraal opgenomen in de inventarisatie. In totaal werden er vanuit de richtlijnen en modules 21 openstaande kennisvragen geïdentificeerd. Zie bijlage 2 voor een overzicht van alle gescreende richtlijnen.

2.1.2 Identificatie van openstaande kennisvragen genoemd door medisch specialisten, huisartsen, patiënten en overige belanghebbenden

De patiëntenverenigingen hebben kennisvragen geïnventariseerd middels een achterbanraadpleging en deze gebundeld. Medisch specialisten, huisartsen, patiëntenverenigingen en overige belanghebbenden, waaronder verschillende IZA-partijen, zijn via e-mail gevraagd deel te nemen aan een online enquête (zie bijlage 3). Het verzoek was om maximaal tien openstaande kennisvragen te benoemen rondom Post-COVID zorg en deze te formuleren als onderzoeksvraag, met daarbij een korte toelichting, waarbij was aangegeven dat de kennisvragen met name op het gebied van behandeling van Post-COVID dienden te liggen. 23 partijen en 15 individuele ziekenhuizen hebben op dit verzoek gereageerd. Zij hebben samen 181 openstaande kennisvragen aangeleverd.

2.1.3 Identificatie van openstaande kennisvragen in kennisagenda's

De COVID-19 kennisagenda's werden gescreend op relevante openstaande kennisvragen. Dit betroffen vier kennisagenda's. In totaal werden er 21 vragen opgehaald vanuit deze kennisagenda's, zie bijlage 2.

2.1.4 Totaal geïdentificeerde openstaande kennisvragen

Richtlijnenanalyse en inventarisatie onder medisch specialisten, huisartsen, patiëntenverenigingen en overige belanghebbenden en screening van kennisagenda's resulteerde in 223 openstaande kennisvragen. Het expertiseteam heeft deze lijst vervolgens teruggebracht tot 159 vragen. Openstaande kennisvragen werden door de werkgroep verwijderd op basis van de volgende criteria:

- openstaande kennisvragen waar momenteel al onderzoek naar wordt gedaan;
- openstaande kennisvragen die zeer moeilijk onderzoekbaar of haalbaar zijn of waar geen onderzoeksvraag bij kan worden geformuleerd.

De openstaande kennisvragen zijn vervolgens onderverdeeld in de volgende deelgebieden

1. Risicofactoren/preventie
2. Screening en diagnostiek
3. Complicaties en risico's

4. Behandeling medisch - eerste lijn
5. Behandeling medisch - tweede lijn
6. Behandeling paramedisch (fysiotherapie, revalidatie, ergotherapie, gedragstherapie)

2.2 PRIORITERING EN OPSTELLEN KENNISAGENDA

2.2.1 Prioriteringsbijeenkomst

Op 8 februari 2024 werd een digitale prioriteringsbijeenkomst georganiseerd om de lijst met 159 openstaande kennisvragen (beschreven in paragraaf 2.1.4) te bespreken en te prioriteren. Aan deze bijeenkomst namen 31 medisch specialisten, 5 huisartsen, 12 patiëntvertegenwoordigers en 19 overige belanghebbenden deel. De openstaande kennisvragen, geformuleerd als onderzoeksvragen, werden in 6 discussiegroepen besproken onder leiding van de expertiseleden. De volgende groepsindeling werd gehanteerd:

- Groep 1: Risicofactoren/preventie
- Groep 2: Screening en diagnostiek
- Groep 3: Complicaties en risico's
- Groep 4: Behandeling medisch - eerste lijn
- Groep 5: Behandeling medisch - tweede lijn
- Groep 6: Behandeling paramedisch (fysiotherapie, revalidatie, ergotherapie, gedragstherapie)

De openstaande kennisvragen werden besproken en beoordeeld aan de hand van de volgende criteria:

- Potentiële gezondheidswinst;
- Volume;
- Toegevoegde waarde;
- Praktijkvariatie;
- Onderzoekbaarheid en haalbaarheid;
- Multidisciplinariteit;
- Multicenter;
- Aansluiten bij patiënten thema's;
- Participatie in de samenleving.

De discussie vond plaats in twee rondes. In de eerste ronde werd gestreefd naar een:

- top-5 voor de deelgebieden 1) Risicofactoren/preventie, 2) Screening en diagnostiek en 3) Complicaties en risico's;
- top-10 voor de behandeldeelgebieden (eerstelijns, tweede/derdelijns en paramedisch).

Deze openstaande kennisvragen werden vervolgens plenair kort toegelicht door de gespreksleiders. In totaal werden 35 openstaande kennisvragen als meest belangrijk aangemerkt. Het bleek niet haalbaar om in dezelfde bijeenkomst tot een zorgvuldig stemproces te komen. Na de prioriteringsbijeenkomst hebben de gespreksleiders de vragen geherformuleerd en daarna aan de deelnemers gevraagd om een overkoepelende prioritering aan te brengen.

Deelnemers mochten een

- top-3 prioriteren op het gebied van 1) risicofactoren en preventie, 2) screening en diagnostiek en 3) complicaties en risico's;
- top-5 prioriteren op het gebied van behandeling (eerstelijns, tweede/derdelijns en paramedisch).

In totaal hebben 26 medisch specialisten, 4 huisartsen, 12 patiëntvertegenwoordigers en 13 overige belanghebbenden een stem uitgebracht (totaal 55 stemmen). Het aantal stemmen wijkt af van het aantal deelnemers door de aanwezigheid van ZonMw waarvan betrokkenen niet hebben gestemd en personen die de deadline voor het stemmen niet hebben gehaald.

Zie bijlage 4 voor de lijst met geprioriteerde openstaande kennisvragen.

2.2.2 Methodiek definitieve prioritering Kennisagenda Post-COVID

Na afloop van de prioriteringsbijeenkomst en overkoepelende stemmingsronde werd door het expertiseteam allereerst gekeken naar de hoogst geprioriteerde openstaande kennisvragen. Openstaande kennisvragen waaraan de meeste prioriteit was toegekend door de deelnemers (bijlage 4) werden nogmaals beoordeeld door het expertiseteam. Het expertiseteam hield bij de uiteindelijke keuze rekening met:

- De relevantie van de onderzoeksvragen voor patiëntenorganisaties, zorgverzekeraars en de overheid. Dit niet alleen vanwege het maatschappelijk draagvlak, maar ook door de hieraan gerelateerde financieringsmogelijkheden voor de uitvoering van het wetenschappelijk onderzoek. Onderwerpen waaraan vanuit meerdere perspectieven prioriteit werd gegeven verdienen daarom de voorkeur.
- De onderzoekbaarheid. Het opzetten van wetenschappelijk onderzoek is kostbaar en vergt veel tijd. Het benodigde onderzoek moet haalbaar zijn met een grote kans op succes. Hierbij moet er bij voorkeur aansluiting kunnen zijn bij reeds bestaande infrastructuur en expertise betreffende de gestelde onderzoeksvraag.
- Eventueel lopend onderzoek dat mogelijk tot oplossing van de openstaande kennisvraag zal leiden.
- De vertegenwoordiging van de deelgebieden binnen de Post-COVID zorg. Een evenwichtige vertegenwoordiging van de deelgebieden is van belang bij het creëren van voldoende draagvlak binnen alle specialismen rondom Post-COVID zorg.

Bij de definitieve keuze van de onderwerpen op de kennisagenda werd gestreefd naar een selectie van 5 onderzoeksvragen op het gebied van preventie, screening en diagnostiek en 10 onderzoeksvragen op het gebied van behandeling. In deze top-5 en top-10 lijsten van onderzoeksvragen is **geen rangorde** aangebracht.

HOOFDSTUK 3

Resultaten

TOP-5 ONDERZOEKSVRAGEN OP HET GEBIED VAN PREVENTIE, SCREENING EN DIAGNOSTIEK

Op basis van de prioriteringsbijeenkomst en discussie binnen het expertiseteam is een top-5 van de meest urgente onderzoeksvragen op het gebied van preventie, screening en diagnostiek samengesteld. De onderzoeksvragen zijn in **willekeurige volgorde** opgenomen in de lijst:

3.1.1 Toelichting bij de top-5 onderzoeksvragen op het gebied van preventie, screening en diagnostiek

Wat zijn effectieve (vroegtijdige) medicamenteuze interventies ter voorkoming van langdurige klachten bij patiënten (kinderen en volwassenen) met COVID-19?

17 stemmen: 3 medisch specialisten (NVVC, NVALT, VSG), 2 huisartsen, 9 patiëntvertegenwoordigers (Kinderen met LongCOVID, Long COVID Nederland, PostCovidNL) en 3 overige belanghebbenden (ZKN, Stichting Long COVID).

Onderzoek naar effectieve (vroegtijdige) medicamenteuze interventies ter voorkoming van langdurige klachten bij patiënten, zowel kinderen als volwassenen, die een COVID-19 infectie doormaken, is van eminent belang om de bredere gezondheids crisis die voortvloeit uit COVID-19 te beheersen. Hoewel er diverse medicijnen beschikbaar zijn die specifieke symptomen of complicaties van COVID-19 in de acute fase kunnen verminderen, is er nog weinig bekend over middelen die werkzaam zijn in het voorkomen van Post-COVID.

Uit meerdere systematische reviews komt naar voren dat volledige vaccinatie een bescheiden beschermend effect heeft op het ontstaan van Post-COVID. Er zijn aanwijzingen dat na omicron het risico op Post-COVID lager is dan na delta (Antonelli, 2022). Onduidelijk is echter hoe dit zit in het huidige tijdvak waarbij de vaccinaties langer geleden zijn, in de context van frequentere herinfecties en bij de huidige subvarianten. Ook de rol van hervaccinaties specifiek voor de preventie van nieuwe gevallen van Post-COVID is onduidelijk.

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van het antivirale middel nirmatreliir/ritonavir in de vroege fase van de acute infectie het risico op Post-COVID vermindert, al bestaan op dit gebied tegenstrijdige resultaten. Verder werd prospectief aangetoond dat gebruik van metformine tijdens de acute fase (bij volwassenen met overgewicht) een risicoreductie op Post-COVID klachten geeft. Voor de behandeling van acute COVID-19 worden antivirale medicijnen zoals remdesivir en bepaalde ontstekingsremmende of immuun modulerende medicijnen gebruikt bij gehospitaliseerde patiënten met ernstige ziekte. Daarnaast kunnen monoklonale antilichamen in bepaalde gevallen worden gebruikt om het virus te neutraliseren en progressie naar ernstige ziekte te voorkomen, vooral bij hoogrisicogroepen.

Onderzocht dient te worden of middels hergebruik van bestaande medicijnen, immuun modulerende middelen en nieuwe medicamenteuze therapieën het ontstaan van Post-COVID kan worden voorkomen, in zowel kinderen als volwassenen.

Wat is de toepassing van de PET-CT scan in Post-COVID?

13 stemmen: 5 medisch specialisten (NVNG, NVALT, NVSHA), 5 patiëntvertegenwoordigers (Kinderen met LongCOVID) en 3 overige belanghebbenden (C-support).

Omdat er middels de conventionele diagnostische onderzoeksmethoden doorgaans geen afwijkingen worden gevonden bij het merendeel van de Post-COVID patiënten, is er momenteel volgens de huidige klinische (internationale) richtlijnen, nagenoeg geen indicatie voor aanvullend (radiologisch) onderzoek in het kader van diagnostiek of follow-up naar Post-COVID (Federatie Medisch Specialisten, 2022; NICE, 2020). Alleen voor het uitsluiten of aantonen van alternatieve diagnoses kan dit worden overwogen. Hoewel de exacte etiologie nog onduidelijk is, zijn er steeds meer aanwijzingen dat het een inflammatoire multisysteem aandoening betreft waarbij het SARS-COV-2 virus een ongecontroleerde immuunrespons bewerkstelligd en leidt tot de persisterende klachten (Jiang, 2020).

De PET-CT, aanvankelijk vooral toegepast binnen de oncologie, wordt steeds meer ingezet voor de diagnostiek en kwantificering van inflammatoire en infectieuze aandoeningen zoals o.a. vasculitis, sarcoidosis en bijvoorbeeld febris e.c.i. (Jamar, 2013). De toepassing van de PET-CT in het kader van diagnostiek en follow-up van mogelijke Post-COVID gerelateerde inflammatoire processen in diverse organen en weefsels (inclusief hersenen, longen, skelet, spieren en bloedvaten) is nog onduidelijk. Hoewel er incidenteel een SARS-COV-2 pneumonie is vastgesteld middels een PET-CT scan bij asymptomatische patiënten met een acute COVID-19 infectie die werden gescand voor een andere indicatie, heeft het ook binnen de diagnostiek van een acute COVID-19 infectie nog geen plaats.

De PET-CT scan betreft een doorgaans weinig invasieve en sensitieve diagnostische methode waarmee ook laaggradige inflammatie en actieve fibrose kan worden vastgesteld. De relatief beperkte beschikbaarheid en hoge kosten zijn potentiële beperkingen voor de inzetbaarheid van de PET-CT scan. Daarnaast is er mogelijk een geringe specificiteit m.b.t. onderscheiden van COVID gerelateerde afwijkingen.

Beschikbare literatuur beperkt zich tot case reports, case series, retrospectief onderzoek en kleine case-controle studies. Hoewel er reeds aanwijzingen zijn voor zowel hypometabolisme (brein) als hyperinflammatie en fibrose vorming in diverse weefsels o.a. beenmerg, spieren, longen en rondom grote bloedvaten in patiënten met Post-COVID is de wetenschappelijke bewijskracht nog te beperkt (Sollini, 2021; Rodríguez-Alfonso, 2021; Cocciolillo, 2022; Dudouet, 2021). Studies zijn doorgaans retrospectief van opzet, betreffen vooral neuro-imaging en zijn klein in omvang. Naast het feit dat deze kennishiaat dus nog onvoldoende beantwoord blijft, blijft de noodzaak voor een diagnostische test voor Post-COVID aanhoudend groot.

Welke verschillende profielen (biologisch en klinisch) zijn er bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19 te herkennen en wat is de relatie tot de prognose en mogelijkheden voor behandeling?

20 stemmen: 11 medisch specialisten (NVMM, NVK, NVALT, VRA, NIV, NVIC), 4 huisartsen en 5 overige belanghebbenden (C-support, KNGF, Nivel, NFU).

Het Post-COVID syndroom lijkt op het oog een heterogene aandoening, waarbij er meer dan 200 afzonderlijke symptomen zijn beschreven (Hannah, 2021). Volgens de meest gehanteerde definitie, van de WHO, voldoen patiënten met een uiteenlopend klinisch beeld aan de criteria (WHO, 2021). Zo voldoen patiënten met alleen aanhoudende anosmie, als ook patiënten die volledig bedlegerig zijn officieel aan de definitie van Post-COVID. Voor alle patiënten is er echter een uniforme ondersteunende behandeling beschikbaar in de vorm van de paramedische herstellzorg. Hoewel het overgrote deel aan patiënten binnen het eerste jaar (spontaan) herstelt, zijn er naar schatting 90.000 patiënten met dusdanig ernstige klachten dat zij niet kunnen deelnemen aan de maatschappij (MIT-advies, 2023).

De aanwezigheid van klachten van autonome dysfunctie zoals het posturale orthostatische tachycardie syndroom (POTS) en post-exertionele malaise (PEM), lijken in de praktijk prognostisch ongunstig. Vaak zijn deze patiënten niet belastbaar genoeg voor de paramedische herstellzorg; een deel verslechtert erdoor en ook is er groep die ondanks de herstellzorg niet voldoende opknapt (Appelman, 2024; Anne, 2024). In de literatuur is er nog onvoldoende eenduidige bewijskracht voor eenduidige afzonderlijke fenotypen.

Er is daarentegen steeds meer behoefte om inzicht te krijgen in de verschillende fenotypen van patiënten. Welke klinische factoren zijn prognostisch gunstig of juist ongunstig? Welke patiëntengroepen zijn te onderscheiden die baat kunnen hebben bij specifieke medicamenteuze of ondersteunende behandeling of waarbij juist bepaalde behandelingen vermeden dienen te worden? Hierbij is een koppeling met de oorzakelijke mechanismen ook van belang, die immers als aanknopingspunten kunnen dienen voor behandeling. Er worden in de literatuur verschillende pathofysiologische mechanismen zoals virale persistentie, ontregeld immuunrespons, verstoord microbioom, microclots en autoantistoffen beschreven die mogelijk samenhangen (Davis, 2023). De relatie met de klinische fenotypen blijft echter nog onduidelijk.

In de literatuur zijn de onderzoeken naar subtypen van post-COVID patiënten erg heterogeen (onder meer wat betreft definitie van Post-COVID, follow-up tijd, uitkomstmaten etc.) het merendeel is gebaseerd op cohorten van patiënten die tijdens de acute infectie gehospitaliseerd zijn geweest (PHOSP-COVID Collaborative Group, 2022; Kenny, 2022).

Hierbij worden subtypen onderscheiden op basis van onder andere ernst van de acute COVID-19 infectie, klinische fenotypering op basis hoofdklachten; cardiovasculair, pulmonaal, neuropsychiatrisch en immunotypering. Het overgrote deel van de Post-COVID patiënten is echter niet gehospitaliseerd geweest. Deze voornamelijk retrospectieve data zijn dikwijls gebaseerd op zelfrapportages en beschrijft vaak ook een verscheidenheid aan verschillende symptoomclusters (zoals een combinatie van vermoeidheid en cognitieve klachten) die nog onvoldoende aanwijzingen geven voor onderliggende pathofysiologische mechanismen of inzichten m.b.t. prognose of behandeling. Daarmee lijkt klinische fenotypering zoals dat tot op heden gedaan is nog weinig klinische relevantie op te leveren, en zal het vooral interessant zijn meer duidelijkheid te krijgen in prognostische factoren, aangrijpingspunten voor interventies en profielen op basis van onderliggend oorzakelijk mechanisme. Deze kennisvraag naar de betekenis van de verschillende klinische en biomedische profielen voor ondersteuning, behandeling en prognose van Post-COVID blijft dus zeer relevant.

Welke onderzoeken moeten minimaal worden uitgevoerd bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19 in de eerste-, tweede en derde lijn om de meest voorkomende uitingen van Post-COVID te identificeren?

27 stemmen: 11 medisch specialisten (VSG, NVK, VRA, NVVC, NVALT, NVMM), 9 patiëntvertegenwoordigers (Long COVID Nederland, Kinderen met LongCOVID, PostCovidNL) en 7 overige belanghebbenden (ZKN, C-support, Stichting Long COVID).

Neurocognitieve testen: 12 stemmen: 8 medisch specialisten (NVVP, VRA, NVALT, NVSHA, NVK) en 4 overige belanghebbenden (ZKN, Stichting Long COVID).

Als we ernaar streven dat zoveel mogelijk patiënten met ernstige klachten na Post-Covid in beeld komen van het medische domein, dan moeten we vervolgens nadenken over de vraag welk onderzoek er dan minimaal moet worden uitgevoerd om de meest voorkomende uitingen van Post-COVID zoals PEM, POTS, vermoeidheid en cognitieve klachten, vast te stellen. Welke aanvullende onderzoeken zijn dan noodzakelijk. Een aantal voorbeelden zijn bijvoorbeeld, de kanteltafeltest; de gouden standaard voor POTS. De NASA Lean test is echter makkelijker implementeerbaar in de dagelijkse praktijk. De DSQ-PEM is een verkorte vragenlijst waarmee de aanwezigheid van PEM-klachten gemakkelijk inzichtelijk kan worden gemaakt. Inspanningsdiagnostiek middels CPET; hoewel dit in de huidige richtlijn momenteel staat opgenomen als veilige en weinig belastende vorm van diagnostiek, lijkt met name bij patiënten met PEM terughoudendheid geboden omdat dit een verdere verslechtering kan induceren van de klachten. Daarnaast is het van belang dat de toepassing van neuropsychologisch onderzoek bij neurocognitieve klachten nader wordt onderzocht daar dit veel voorkomende en beperkende klachten zijn en participatie in de maatschappij flink kunnen belemmeren. Ook is het van belang de rol van de diverse zorgverleners hierin te duidelijk te krijgen. Hierbij dient er tevens onderscheid te worden gemaakt tussen patiënten die met milde klachten bij de huisarts komen, patiënten die met ernstigere klachten in de tweede lijn worden gepresenteerd en patiënten met zeer specifieke problemen die ernstig invaliderend zijn en in de derde lijn moeten worden behandeld.

Hebben kinderen en volwassenen met langdurige klachten na COVID-19 een verhoogd risico op chronische aandoeningen waaronder cardiovasculaire aandoeningen, auto-immuunziekten en degeneratieve aandoeningen?

13 stemmen: 4 medisch specialisten (NVK, NVIC, VRA), 3 huisartsen, 2 patiëntvertegenwoordigers (Kinderen met LongCOVID) en 4 overige belanghebbenden (Stichting LongCOVID, KNGF, Nivel).

Patiënten met langdurige symptomen, ook wel bekend als Post-COVID, ervaren een breed scala aan aanhoudende gezondheidsproblemen. Deze omvatten niet alleen respiratoire symptomen, maar ook neurologische, cardiovasculaire, immunologische en musculoskeletale klachten. In hoeverre de aanwezigheid van deze langdurige klachten bijdraagt aan pathofysiologische processen die ten grondslag liggen aan chronische aandoeningen is nog onduidelijk. In internationale literatuur worden aanwijzingen gevonden dat het doormaken van COVID-19 een (cumulatief) effect heeft op een breed scala aan chronische aandoeningen (waaronder diabetes mellitus, hypertensie en cardiomyopathie), maar deze studies hebben vaak belangrijke beperkingen en zijn niet altijd vrij van bias (Franco, 2024).

Door te onderzoeken of patiënten met Post-COVID een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van chronische aandoeningen waaronder cardiovasculaire aandoeningen, auto-immuunziekten en degeneratieve aandoeningen, ontstaat een beter begrip van de lange termijn gevolgen van Post-COVID, en de totale ziektelast. Het identificeren van (sub)groepen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van chronische aandoeningen kan daarnaast worden gebruikt om gerichte preventieve maatregelen in te zetten.

TOP-10 ONDERZOEKSVRAGEN OP HET GEBIED VAN BEHANDELING

Op basis van de prioriteringsbijeenkomst en discussie binnen het expertiseteam is een top-10 van de meest urgente onderzoeksvragen op het gebied van behandeling samengesteld. De onderzoeksvragen zijn in **willekeurige volgorde** opgenomen in de lijst:

3.1.2 Toelichting bij de top-10 onderzoeksvragen op het gebied van behandeling

Wat zijn effectieve farmacologische interventies (bijvoorbeeld SSRI en antihistaminica) in de eerste lijn gericht op symptoombestrijding, verbeteren van kwaliteit van leven en vergroten van participatie in de samenleving bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19?

17 stemmen: 6 medisch specialisten (NVVP, NVALT, NVIC, NIV), 2 huisartsen, 6 patiëntvertegenwoordigers (Long COVID Nederland, Kinderen met LongCOVID, PostCovidNL) en 3 overige belanghebbenden (C-support, NFU).

Tot nu toe is er geen robuust wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van medicamenteuze therapie op het bevorderen van herstel bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19. Derhalve ontraadt de NHG-standaard het voorschrijven van geneesmiddelen in de eerste lijn, behoudens symptomatische behandeling van pijnklachten. Wel zijn er studies gepubliceerd met aanwijzingen voor de effectiviteit van SSRIs (onder andere citalopram, venlafaxin en fluvoxamine), antihistaminica en lage dosis naltrexon ten behoeve van herstel en/of symptoomverlichting. Deze studies kennen echter vaak belangrijke beperkingen (niet gecontroleerd, retrospectief, slecht geselecteerde doelgroep, geen patiënten in de eerste lijn).

Patiënten zijn gebaat bij een vroegtijdige behandeling die symptomen en ziektelast verminderen en het ziektebeloop verkorten waardoor participatie in de samenleving na eventuele uitval sneller en beter kan plaatsvinden. De huisarts heeft veel ervaring met het voorschrijven van geneesmiddelen, zoals SSRIs en antihistaminica, voor andere indicaties dan postcovid. Degelijk onderzoek naar de effectiviteit van deze middelen bij patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19 die nog niet naar de tweede lijn zijn verwezen, is gewenst.

Wat is de optimale vorm van (mono-/multidisciplinaire) eerstelijns COVID-19 nazorg (medisch en paramedisch) voor patiënten met langdurige klachten na COVID-19 op het verbeteren van kwaliteit van leven en participatie in de samenleving?

14 stemmen: 3 medisch specialisten (VRA, NVALT, NVIC), vier huisartsen en 7 overige belanghebbenden (Stichting Long COVID, KNGF, Nivel, NFU).

De aard en ernst van symptomen, de levensomstandigheden en het omgaan met klachten en beperkingen verschillen aanzienlijk tussen patiënten. Een persoonsgerichte, integrale benadering is daarom wenselijk. Toch kunnen er wellicht groepen worden onderscheiden met kenmerken waarvoor een bepaalde vorm van nazorg het meest geschikt is. Zo lijkt de groep patiënten met PEM meer baat te hebben bij pacing als zelfmanagement strategie dan bij een intensief revalidatietraject. Ook zou hierbij een minder belastende vorm van bewegen passender zijn. Wat veilige en toegankelijke methoden zijn van inspanning voor patiënten met o.a. PEM en POTS dient nader onderzocht te worden. Van belang is dus variabelen vaststellen die bij de gepersonaliseerde aanpak een rol zouden moeten spelen, bijvoorbeeld de intensiteit en duur van bewegen of (computer)werk op basis van metingen van belastbaarheid. Hiermee zou ook de voortgang van de behandeling kunnen worden gemonitord. De inzet van zelfmetingen door middel van wearables en digitale dagboekjes valt hier ook onder. Onderzoek naar de effectiviteit van nazorg richt zich niet alleen op symptomen maar ook op het dagelijks functioneren en hoe patiënten ondanks hun klachten en beperkingen toch kunnen participeren in de samenleving.

Bijzondere aandacht verdient de groep patiënten die ernstig beperkt zijn in hun functioneren en nauwelijks meer participeren in de samenleving. Zij hebben soms al een revalidatietraject ondergaan of zijn daar niet belastbaar genoeg voor. Zij zijn gebaat bij onderzoek naar steun of begeleiding die kwaliteit van leven en sociaal functioneren verbetert. Ook onderzoek naar patiëntervaringen kan bijdragen aan de kennis over optimale nazorg en begeleiding.

Wat is het optimale behandelstappenplan (en daarmee samenhangende diagnostiek en monitoring) voor orthostatische intolerantie/posturaal orthostatisch tachycardie syndroom bij patiënten met langdurige klachten na COVID?

16 stemmen: 4 medisch specialisten (NVA, NVK, NVALT, NVIC), 1 huisarts, 8 patiëntvertegenwoordigers (Long COVID Nederland, Kinderen met LongCOVID, PostCovidNL) en 3 overige belanghebbenden (ZKN, Stichting Long COVID).

Orthostatische intolerantie (OI), waarvoor orthostatisch tachycardie de meest frequente uitingsvorm is, met als uiterste vorm het posturaal orthostatisch tachycardie syndroom (POTS), is een zeer invaliderende uiting van Post-COVID, die in tot wel 25% van de patiënten met langdurige klachten voorkomt. De huidige diagnostiek die ingezet wordt is in de praktijk zeer wisselend, is niet overal beschikbaar en de klassieke kantelafeltest is vaak te belastend voor patiënten met ernstige Post-COVID klachten. Er is daarom behoefte aan alternatieve diagnostische schema's, met onder andere plaatsbepaling van de passief leunen test (Nasa Lean test), kantelafeltest, wearables en de rol van echografie ter beoordeling van de cerebrale bloeddorstrooming.

Daarnaast is er een veelvoud aan niet-medicamenteuze interventies en off-label medicamenteuze interventies beschikbaar die kunnen helpende klachten van OI/POTS te verminderen. Al deze interventies hebben specifieke voor- en nadelen. Meer onderzoek naar de gepersonaliseerde inzet van deze therapieën alsmede de monitoring van het effect is aangewezen, zodat patiënten met OI/POTS effectiever behandeld kunnen worden.

Wat is de effectiviteit van hyperbare zuurstoftherapie op kwaliteit van leven, werkhervatting en dagelijkse activiteiten en onderliggende biologische markers bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19?

11 stemmen: 8 medisch specialisten (VSG, NVA, NVNG, NVALT, NVSHA, NVIC), 1 patiëntvertegenwoordiger (Kinderen met LongCOVID) en 2 overige belanghebbenden (Stichting Long COVID).

Hyperbare zuurstoftherapie (HBOT) is een behandeling waarbij een patiënt onder verhoogde druk zuurstof inademt. Inmiddels is door een placebo-gecontroleerd onderzoek van relatief kleine omvang en met een beperkte follow-up tijd aangetoond dat HBOT mogelijk positieve effecten kan hebben bij Post-COVID patiënten met cognitieve klachten, zoals vermoeidheid, concentratieproblemen en overprikkelingsverschijnselen (Gottfried, 2021). De duur van het waargenomen effect is nog niet voldoende onderzocht. Ook wat het effect is op werkhervatting en dagelijkse activiteiten en onderliggende biologische markers is onduidelijk. Verder blijft onduidelijk voor welke categorie patiënten en op welk moment dit het beste ingezet kan worden. Ook de beschikbaarheid en de bijwerkingen zijn punten van aandacht. Hiervoor is verder onderzoek geïndiceerd.

Een HBOT-behandeling bestaat doorgaans uit 40 sessies van 1,5 uur verdeeld over 8 weken. Dit betekent, inclusief mogelijk lange reistijd, een flinke investering in tijd en inspanning. Er zijn ook studies die na een kortere behandeling van 10 en 15 sessies een positief effect zagen van HBOT bij Post-COVID patiënten. In deze studies werd geen controlegroep opgenomen en alleen gekeken naar vóór versus na behandeling. Deze effecten van kortere HBOT-behandeling moeten dus nog beoordeeld worden in gecontroleerde, gerandomiseerde studies.

Wat is de effectiviteit van immuun modulerende therapie in de behandeling van patiënten met langdurige klachten na COVID-19?

22 stemmen: 8 medisch specialisten (VSG, NVNG, NVALT, NVIC, NIV), 10 patiëntvertegenwoordigers (Long COVID Nederland, Kinderen met LongCOVID, PostCovidNL) en 4 overige belanghebbenden (C-support).

Tot nu bestaat er nog geen effectieve behandeling waarvan bewezen is dat het de mogelijke oorzaak van Post-COVID aanpakt. Vaak worden patiënten daarom symptomatisch behandeld (klachtenbestrijding) of op basis van mogelijke onderliggende biologische mechanismen.

Belangrijke hypothesen voor het ontstaan van Post-COVID is een ontregeld immuunsysteem en de ontwikkeling van autoantistoffen. Behandelingen die zich hierop richten zijn onder meer intraveneus immunoglobuline (Davis, 2023). In klinische studies worden momenteel de effecten onderzocht van bekende immuun modulatie middelen zoals Infliximab, dat geregistreerd is voor de behandeling van auto-immuunziekten (bijv. de ziekte van Crohn).

Corticosteroiden en andere immunosuppressiva zijn soms met succes gebruikt bij acute ernstige COVID-19 (Haque, 2022). Ook andere immunomodulerende middelen die gebruikt worden bij Multiple Sclerose worden gezien als potentieel werkzaam bij Post-COVID. Nader onderzoek is nodig om te kijken of deze middelen daadwerkelijk effectief zijn (Johnson, 2021)

Kortom er is meer onderzoek noodzakelijk om te onderzoeken wat de effectiviteit zou kunnen zijn van immuunmodulerende therapie in de behandeling van patiënten met langdurige klachten na COVID-19.

Wat is de effectiviteit van IDO-2-enzym (welke mogelijk stapelt bij Post-COVID) remming bij Post-COVID patiënten op de langdurige klachten na COVID-19?

16 stemmen: 6 medisch specialisten (NVNG, VRA, NVALT, NVIC), 5 patiëntvertegenwoordigers (Kinderen met LongCOVID) en 5 overige belanghebbenden (C-support, Stichting Long COVID, ZKN).

IDO-2 (Indolamine-2,3-dioxygenase 2) is een enzym dat betrokken is bij het tryptofaanmetabolisme en speelt een rol in het immuunsysteem. Er zijn aanwijzingen dat bij een groot aantal Post-COVID-patiënten het immuunsysteem ontregeld is wat kan leiden tot aanhoudende en langdurige klachten. Een mogelijke benadering om deze langdurige klachten te behandelen, is het remmen van het IDO-2-enzym.

Door IDO-2 te remmen, kan de ontregeling van het immuunsysteem mogelijk worden gecorrigeerd, waardoor de symptomen van Post-COVID kunnen verbeteren door het verminderen van ontsteking en immuun activatie. Voorlopige onderzoeken en theoretische overwegingen suggereren dat het een veelbelovende benadering kan zijn (Guo, 2023). Er zijn momenteel echter nog geen uitgebreide klinische studies uitgevoerd om de effectiviteit van IDO-2-enzymremming bij Post-COVID-patiënten te beoordelen.

Welke off-label behandelingen in de eerste, tweede en derde lijn kunnen worden ingezet bij de behandeling van specifieke klachten en symptomenclusters? Wat is de veiligheid hiervan en wat is de te verwachten invloed op herstel/prognose?

32 stemmen: 12 medisch specialisten (VSG, NVK, NVALT, NVVC, NVMM, NVSHA), 3 huisartsen, 12 patiëntvertegenwoordigers (Kinderen met LongCOVID, Long COVID Nederland, PostCovidNL) en 5 overige belanghebbenden (C-support, ZKN).

Op dit moment adviseert de richtlijn Langdurige klachten na COVID alleen leefstijladviezen en worden medicamenteuze interventies niet geadviseerd, anders dan symptoomverlichting op gebied van pijn.

Desalniettemin wordt er in toenemende mate medicatie ingezet om de symptomen van Post-COVID te verlichten, bijvoorbeeld op het gebied van orthostatische intolerantie en POTS (zoals propranolol en ivabradine), maar ook ten aanzien van pijnklachten, cognitieve klachten, slaapstoornissen en vermoeidheid (o.a. LDN, antihistaminica en SSRI's). Het gaat hier overwegend om inzet van bekende en veilige middelen, die nu reeds voor andere toepassingen worden gebruikt en al dat niet gebaseerd zijn op veronderstelde oorzakelijke mechanismen voor Post-COVID. Deze interventies worden nu ingezet op basis van expert opinion en ongecontroleerde series in Post-COVID en overige post-acute infectieuze ziekten (PAIZ) zoals ME/CVS. De toepassing hiervan is momenteel sterk afhankelijk van de kennis hierover bij patiënt en kennis en bereidwilligheid van de behandelaar zich nader te willen verdiepen in off-label medicatie die niet genoemd staat in de richtlijn en deze voor te schrijven. Er is derhalve veel meer onderzoek nodig naar welke interventies effectief en veilig zijn, voor welke symptomenclusters en of patiëntengroepen zodat deze ook kunnen leiden tot praktische leidraden voor medische specialisten en andere behandelaren.

Verdere standaardisatie van de diagnostische criteria, inclusie van deelnemers met tevens aandacht voor co-morbiditeit en standaardisatie van uitkomsten gericht op specifieke klachten en symptomenclusters zijn essentieel voor toekomstige klinische onderzoeken. Naast effectiviteit, dient ook de veiligheid van deze interventies te worden vastgesteld voor toepassing in zowel de eerste, tweede als de derde lijn.

Welke beweeginterventies (zoals hartslag pacing, monitoren heart rate variability (HRV), aerobe training, etc.) zijn effectief bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19, rekening houdend met subgroepen (PEM, disfunctionele ademhaling en autonome dysfunctie)? Welke rol kunnen wearables hierbij spelen?

Beweeginterventies: 16 stemmen: 11 medisch specialisten (VSG, NVK, NVVC, NVALT, VRA, NVMM) en 5 overige belanghebbenden (ZKN, KNGF, Stichting Long COVID, Nivel).

Wearables: 10 stemmen: 7 medisch specialisten (NVVP, NVMM, VRA, NVALT, NVK) en 3 overige belanghebbenden (ZKN, Stichting Long COVID, KNGF).

Afgelopen vier jaar is er in de (para)medische zorg gebruik gemaakt van verschillende beweeginterventies. Er zijn momenteel weinig methodologisch sterke studies (RCT) over het effect van beweeginterventies bij patiënten met Post-COVID (Zhang, 2024; Dimitra, 2023; Kerling, 2024). Beweeginterventies lijken geassocieerd te zijn met verbeteringen in functionele inspanningscapaciteit, kortademigheid, vermoeidheid, depressie en kwaliteit van leven. In de studies werd er geen onderscheid gemaakt in verschillende fenotypes of de aanwezigheid van PEM e of POTS.

Een recente studie heeft laten zien dat PEM deels verklaard kan worden door duidelijke afwijkingen in de mitochondriën en in de spierweefsels (Appelman, 2024). Het belang van het voorkomen van PEM binnen een beweeginterventie is hiermee duidelijk geworden.

Het bewaken van de intensiteit van de inspanning kan een methode zijn om PEM te voorkomen. Hartslag pacing is een methode die wordt gebruikt om niet verder te verslechteren. Om te weten wat hartslag pacing per patiënt betekent, is het nodig om individuele hartslagzones te kunnen bepalen. Dit wordt in de praktijk al gedaan, maar of dit werkt zou in een wetenschappelijke studie aangetoond moeten worden.

Toename van conditie door training is een essentieel onderdeel van de herstelfase. Het herstel na een inspanning gaat bij deze patiëntengroep zeer langzaam (Suh, 2023). Binnen de sportgeneeskunde wordt al jaren gebruik gemaakt van heart rate variability (HRV) om het herstel te monitoren. Toepassing van HRV-metingen bij beweeginterventies bij de Post-COVID patiëntengroep is een logische stap, maar voor de effectiviteit hiervan ontbreekt nog het wetenschappelijke bewijs.

Deze kennisvraag is van groot belang om nader te onderzoeken omdat we weten dat bij te veel rust de conditie afneemt. Echter, er is ook bewijs dat juist te intensieve belasting schadelijk kan zijn voor Post-COVID patiënten met PEM. Er dienen zo snel mogelijk effectieve methodes beschikbaar te komen voor elke individuele Post-COVID patiënt om veilig te kunnen bewegen.

Wat is de waarde van behandelingen gericht op momenteel bekende pathofysiologische afwijkingen bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19?

13 stemmen: 6 medisch specialisten (NVK, NVALT, NVSHA), 2 huisartsen, 2 patiëntvertegenwoordigers (Long COVID Nederland, PostCovidNL) en 3 overige belanghebbenden (C-support, Stichting Long COVID, ZKN).

De pathofysiologie van Post-COVID is onderwerp van lopend onderzoek en beschreven in diverse reviews waaronder die van het RECOVER-consortium (Merad, 2022; Mohandas, 2023; Leng, 2023). Hoewel de acute en post-acute fasen van COVID-19 mogelijk enkele parallele mechanismen van pathofysiologie delen, is het waarschijnlijk dat Post-COVID pathofysiologie vrij onderscheidend en heterogeen is. Er bestaan verschillende hypothesen, waarbij belangrijkste hiervan uitgaan van (i) aanhoudend virus of virale antigenen en RNA in weefsels die chronische ontsteking veroorzaken, (ii) het triggeren van auto-immuniteit na acute virale infectie, (iii) dysbiose van het microbioom of viroom, en (iv) onherstelbare weefselschade. Daarnaast spelen processen als neuro-invasie (inclusief van de reukzenuw), longfibrose, stollingsstoornissen en endotheeldysfunctie een belangrijke rol. Kennis over gepersonaliseerde behandeling gericht op pathogenese bij specifieke subgroepen Post-COVID patiënten, gericht op het reduceren van klachten, ontbreekt. Degelijk onderzoek naar gebruik van dergelijke gerichte behandeling bij patiënten met Post-COVID is gewenst, waarbij het van belang is doublures in trial interventie/opzet zoveel mogelijk te voorkomen. Eind 2023 waren er 122 klinische trials voor (medicamenteuze en niet medicamenteuze) interventies geregistreerd.

Wat is de effectiviteit van paramedische behandeling op maat (met gebruik van wearables) bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19?

12 stemmen: 8 medisch specialisten (VRA, NVALT, NVVC, NVK, NIV) en 4 overige belanghebbenden (Stichting Long COVID, KNGF, C-support, ZKN).

Vrij vroeg in de pandemie is de paramedisch herstellzorgregeling beschikbaar gekomen. Patiënten konden na verwijzing door huisarts of medisch specialist tot 6 maanden na diagnose Post-COVID gedurende 6 maanden tot 1 jaar gebruik maken van onder andere ergotherapie, fysiotherapie, oefentherapie, diëtiëk en logopedie. Door de vergoedingsregeling is hier uitgebreid gebruik van gemaakt. In de paraCov studie, waarin de paramedische herstellzorg werd geëvalueerd, rapporteerde de meerderheid van de deelnemers echter nog steeds beperkingen na zes maanden. (Slotegraaf, 2024). Dit onderzoek kent als grootste beperking dat het geen controlegroep had, waardoor het niet mogelijk is iets te zeggen over de effectiviteit van de herstellzorg. Bovendien is het onduidelijk in hoeverre deelnemers kenmerkende en beperkende klachten als PEM en POTS hadden. Er zijn geen RCT's beschikbaar om iets te kunnen zeggen over de effectiviteit van herstellzorg en voor welke subgroepen dit in welke fase van de ziekte dit van toepassing is. Uit de praktijk blijkt dat in de eerste fase van de ziekte patiënten vooral baat hebben bij pacing (doseren van activiteiten) en opbouw van activiteiten en inspanning voor sommige patiënten (maar beperkt of) pas in later stadium mogelijk is. Vanuit de herstellzorgregeling dient echter alle zorg vrijwel simultaan te worden ingezet terwijl de belastbaarheid (zeker in het begin) vaak nog te beperkt is. Continuering van de herstellzorgregeling, waardoor de inzet van paramedische zorg voor deze patiëntpopulatie toegankelijk werd, wordt momenteel onderzocht. Fundamenteel onderzoek naar de pathogenese is onmiskenbaar noodzakelijk, omdat verondersteld wordt dat de disbalans in belasting en belastbaarheid een onderliggende oorzaak heeft. Zogenaamde 'wearables' ter ondersteunen en lering van de belasting lijken mogelijke kansrijke hulpmiddelen om ondanks deze disbalans op een veilige manier te kunnen inspannen en dagelijkse activiteiten geleidelijk aan uit te kunnen breiden (Panicker, 2022; Slotegraaf, 2024)). Er dient binnen het herstelltraject ook aandacht te zijn voor psychologische begeleiding gericht op o.a. acceptatie, rouwverwerking en effectieve coping mechanismen. Over de inzet en effectiviteit hiervan dient nader onderzoek te komen.

Omdat er reeds ervaring is met langdurige klachten na andere post-infectieuze aandoeningen zoals Q-koorts, ME/CVS en Lyme dient ook onderzoek naar paramedische zorg wat breder getrokken te worden waarbij ook lessen getrokken kunnen worden uit onderzoek en praktijkervaringen vanuit deze patiënten populaties.

Bij evaluatie van paramedische zorg dient tevens rekening gehouden te worden met verschillende patiëntencategorieën gebaseerd op hoofdklachten: autonome dysfunctie, PEM, neuro-cognitieve klachten en/of ernst en duur van de ziekte. Maar ook subgroepen zoals kinderen, patiënten met een migratieachtergrond, of sociaaleconomische achterstand behoeven mogelijk een andere benadering/aandachtspunten. Bovendien dient naast invloed op klachten/herstel ook de invloed op sociaal-maatschappelijk participeren meegenomen te worden als uitkomstmaat.

HOOFDSTUK 4

Post-COVID onderzoek in Nederland

Vanuit C-Support en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra is een overzicht opgesteld van onderzoek naar Post-COVID in Nederland. Onderstaande resultaten zijn niet compleet, maar kunnen wel inzicht geven in de onderzoekslijnen die er bestaan binnen Nederland.

AMC

Titel

Clinical features of COVID-19 in Pediatric Patients, long term effects

COVID-19 extension Precision Medicine for more Oxygen

ReCOVer: A Randomised Controlled Trial testing the efficacy of Cognitive Behavioural Therapy for preventing chronic post-infectious fatigue among patients diagnosed with COVID-19.

Mentale gezondheid en kwaliteit van leven van coronavirus patiënten: de invloed van psychosociale en biomedische factoren op het lange termijn herstel

Skeletal muscle structure and function in relation to post-exertional malaise in patients with PASC

Long-COVID and vaccination in RECoVERED

Precision Medicine for more Oxygen - COVID-19 extension

Erasmus MC

Titel

The psychological well-being and health-related quality of life of patients admitted to the hospital with COVID-19.

Intensive Care Unit specific Virtual Reality (ICU-VR) to improve psychological impairments in survivors of COVID-19; a multicentre, randomised controlled trial.

COVID-19 Follow-up care paths and Long-term Outcomes Within the Dutch health care system: a combined rehabilitation, pulmonary, and intensive care perspective

Een herstelbevorderend programma met continue biofeedback voor optimale en gepersonaliseerde re-integratie naar werk bij aanhoudende klachten na COVID-19

HOME COMIN'

Franciscus Gasthuis & Vlietland

Titel

Lactoferrin in the treatment of Long COVID

LUMC

Titel

EU-COGER - Europees onderzoek geriatrische revalidatie na COVID-19

Gevolgen van COVID-19 bij ouderen-De COOP studie

Functioneel herstel bij post-IC COVID-19 patienten

Restverschijnselen na doorgemaakte covid-19, evaluatie van het post-covid-19 zorgpad

Risicofactoren en beloop van COVID-19

De maatschappelijke impact van covid-19

Langetermijnprognose van COVID-19 geassocieerde veneuze trombo-embolie

COVID Radar

Gebruik van patiënt-relevante longmodellen voor het bestuderen van de acute en lange termijneffecten van COVID-19

P4O2 studie COVID cohort

COVID-Climate

eNose Post-COVID

Evaluation of long term sequelae after hospital admission with SARS-CoV-2 infection

Incidence and impact of post-VTE syndromes in patients with COVID-19

Impact of pulmonary embolism on outcomes after COVID-19

Determinanten van lange termijneffecten van COVID-19

Maxima MC

Titel

Registry of COvid 19 survivors for Fltness, exercise impairment and exercise Training (CO-FIT)

MCL

Titel

De juiste zorg op de juiste plek: evaluatie, door-ontwikkelen en bredere implementatie van Het Noordelijk Initiatief Multidisciplinaire Samenwerking voor patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19 in een participatief actieonderzoek (NIMSPAKC-studie)

MUMC

Titel

Post-COVID-Health study: Multidimensional health status of COVID-19 survivors one year after a SARS-CoV-2 infection

A prospective cohort study evaluating the occurrence of short and long-term cardiac and cerebrovascular complications in patients hospitalized for COVID-19

Follow-up of the Maastricht Intensive Care COVID cohort, Maastricht

Clinical features of COVID-19 in Pediatric Patients, long term effects (COPP2-study).

Aanhoudende klachten na COVID-19 infectie: epidemiologie, pathofysiologie, predictie, en communicatie, de CORona Follow Up (CORFU) studie

Neurological and Neuropsychological Sequelae of COVID-19 Infection (NeNeSCo)

Quality of life in COVID-19 survivors

COH-FIT

Physical and mental outcomes 3 months after hospitalization with COVID-19

Persoongerichte Integrale Nazorg COVID-19 in de Regio (PINCOR)

OLVG

Titel

Pulmonary and fitness characteristics of COVID-19 patients with persistent dyspnea and / or reduced exercise capacity

RadboudUMC

Titel

Long COVID VR-Revalidatie naar de thuissituatie

(COVR2Home)

Assessment of clinical practice of mechanical ventilation after COVID-19 pandemic

among 55 countries: A systematic analysis for the Global Burden of Mechanical

Ventilation (GEMINI study) 2022, from VENTILAGROUP

COVID-CLIMATE: COVID-19: The role of CLinical and IMAGING TEsts

COVID19 Outcomes in Older People - the COOP study

Meer dan 90% van alle sterfte aan COVID-19 betreft patiënten vanaf 70 jaar en functionele achteruitgang komt veel voor. Ouderen zijn onderling heel verschillend wat betreft vitaliteit en kwetsbaarheid.

Aanhoudende Klachten na COVID-19: perspectief vanuit de populatie, patiënt, en zorg

Inzicht in aanhoudende klachten na Covid-19 besmetting: een mixed methods benadering

Retrospectief onderzoek Evaluatie Ergotherapie herstellzorg COVID-19

Titel
COVID@Home: cardiovascular disease and risk in non-hospitalized Covid-19 patients
Stage COVID en psychoproblematiek:
stage 1 Annika Huisman: Retrospective cohort study analyzing the risk of neuropsychiatric symptoms after a COVID-19 infection in primary care patients
Prevalence of malnutrition and the association with physical functioning and QoL in Post-COVID-19
A prospective cohort study evaluating the occurrence of short and long-term cardiovascular complications in patients hospitalized with COVID-19
COVID-19 & Exercise - Impact of COVID-19 infection on physical activity patterns
Effectiveness of allied healthcare in patients recovering from COVID-19 (ParaCOV / LOCOS)
Begeleiden en evalueren van regionale herstel- en nazorg bij aanhoudende klachten na COVID-19 (COVID-BIJ1)
A Randomised Controlled Trial testing the efficacy of Cognitive Behavioural Therapy for preventing chronic postinfectious fatigue among patients diagnosed with COVID-19
Associations between immunological responses, brain specific proteins and longer-term neurological outcome in severe COVID-19 patients
Incidence of late cardiovascular complications and myocardial dysfunction in patients recovered from COVID-19
The usability, feasibility, and tolerability of Virtual Reality for rehabilitation from COVID19. An explorative study
Psychiatric symptoms during and after Covid-19 infection
Patients' lived experiences in recovery from intensive care unit acquired weakness due to COVID-19
The Post-COVID-19 recovERY (POSTCOVERY) study: a prospective, 1-year longitudinal health care evaluation study of an integrated and interdisciplinary outpatient Post-COVID-19 care model
Pulmonary damage after hospitalization for acute COVID-19, an exploratory prospective cohort study.
Healthy Brain Study
Prospectieve cohortonderzoek naar het ontstaan van postinfectieuze chronische vermoeidheid en andere lichamelijke en psychische klachten bij patiënten met een klinische COVID-19 infectie (MOECO19)

Reade

Titel
COVID-19 in rheumatic patients: a prospective cohort study

Spaarne Gasthuis

Titel
Vaccinating children with long-covid to improve overall fitness (VINCERE)
Post Corona Complaints in Children (POCOCOCHI)

UMCG

Titel

DISCOVERing the longitudinal effects of COVID-19 on mental and physical health: a case-control study based on eHealth and haematology monitoring in primary care

Long term smell and taste alterations in COVID-19 patients.

Aanhoudende klachten na COVID-19: perspectief vanuit de populatie, patient en zorg

FAPI-CLIMATE studie

UMC Utrecht

Titel

VeCosCo: Neurobiologische basis van langdurige cognitieve klachten en vermoeidheid na COVID-19

DEFENCE: Determination and Evaluation of the Frequency and Effects of myocardial damage in patients with a SARS-COV-2 infection

CALIP

PRO-COVID-19

Cocos trial: Corticosteroids for COVID-19 induced loss of smell

ERACODA database

NeNeSCo: Neurological and neuropsychological sequelae of Covid-19 infection

What are the long-term consequences of more severe COVID-19 infections (complicated respiratory tract infections), in patients managed in general practice, physically as well as psychologically and what are the risk factors of a worse outcome of disease (protracted signs and symptoms, unfavorable impact on daily activities)?

Wageningen University

Titel

Sniffing out COVID; Perspectief bij blijvend reukverlies, naar begrip en behandeling

The COVid cohORT on Smell loss

Zuyderland Medisch Centrum

Titel

REturn-to-work And DisAbility Pension after COVID-19 virus pandemic. A prospective study

HOOFDSTUK 5

Implementatie

Deze Post-COVID kennisagenda dient als basis voor het onderzoek bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19. De geprioriteerde kennisvragen kunnen worden uitgewerkt in onderzoeksvorstellen, die bij voorkeur in multicentrisch verband worden neergezet en waar mogelijk in samenwerking of afstemming met patiëntenorganisaties om de aansluiting met de praktijk en de implementatie in de klinische routine zo veel mogelijk te borgen.

FINANCIERING

De financiering van onderzoeken naar kennisvragen binnen de kennisagenda kan lopen via de aanvraag van subsidies bij ZonMw. Veel van de kennisvragen uit de edities van de Kennisagenda's COVID-19 zijn in samenwerking met ZonMw voortvarend opgepakt en uitgewerkt.

IMPLEMENTATIE VAN DE ONDERZOEKSRESULTATEN

Om de resultaten van de uit te voeren onderzoeken voortvarend te kunnen implementeren in de dagelijkse praktijk is het essentieel dat deze snel hun weg vinden naar richtlijnen en andere kwaliteitsdocumenten. Voor Langdurige klachten na COVID-19 is al enkele jaren geleden een integrale richtlijn voor alle zorgverleners in de eerste- en tweede lijn en een afgeleide NHG-standaard voor huisartsen ontwikkeld. Deze richtlijn is gepubliceerd op de Richtlijnen-database van de Federatie Medisch Specialisten en op de NHG-richtlijnenwebsite. Door de modulaire opbouw van deze richtlijn kunnen de resultaten van de onderzoeksvorstellen en andere onderzoeksresultaten efficiënt worden verwerkt door alleen de relevante modules te herzien of toe te voegen. Hierbij worden de nationale en internationale kwaliteitscriteria zoals benoemd in de AQUA-Leidraad en AGREE-II gehanteerd. Deze werkwijze staat beschreven in de Handleiding ontwikkelen van NHG-standaarden en Medisch-specialistische richtlijnen 3.0. Nieuwe modules of aanpassing van modules worden gefinancierd via een subsidieaanvraag door het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Federatie Medisch Specialisten bij ZonMw.

BIJLAGEN

BIJLAGE 1

Begrippenlijst

GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HLA-partijen	De partijen die gezamenlijk het hoofdlijnenakkoord medisch-specialistische zorg (HLA MSZ) hebben ondertekend
HRV	heart rate variability
IDO-2	Indolamine-2,3-dioxygenase 2
PACS	Post-Acute COVID Syndrome
PEM	post-exertionele malaise
POTS	posturale orthostatische tachycardie syndroom
SSRIs	selectieve serotonine heropnameremmers
HBOT	hyperbare zuurstoftherapie

BIJLAGE 2

Richtlijnen en kennisagenda's

De onderstaande richtlijnen zijn gebruikt voor de inventarisatie van potentiële kennisvragen. Alleen de hoofdstukken die relevant zijn voor patiënten met langdurige klachten na COVID-19 zijn meegenomen in de inventarisatie.

- Multidisciplinaire richtlijn en NHG-Standaard Langdurige klachten na COVID-19 (FMS en NHG), 2022
 - o Behandeling van langdurige klachten (zie NHG standaard), 2021
 - o Follow-up, diagnostiek en multidisciplinair overleg in 2^e lijn (zie NHG standaard), 2021
 - o NHG-Standaard Langdurige klachten na COVID-19, 2022
- Revalidatie na COVID-19, 2021
- Voorlichting beloop, adviezen en diagnostiek in 1^e lijn (zie NHG standaard), 2021

De onderstaande kennisagenda's zijn gebruikt voor de inventarisatie van potentiële kennisvragen.

- Kennisagenda COVID-19 FMS, januari 2021
- Kennisagenda COVID-19 FMS, juni 2021
- Kennisagenda COVID-19 FMS, mei 2022
- Kennisagenda COVID-19 Huisartsengeneeskunde, juni 2021

BIJLAGE 3

Overzicht partijen

De onderstaande patiëntenorganisaties en overige belanghebbenden zijn benaderd om kennishiaten aan te leveren en aanwezig te zijn bij de prioriteringsbijeenkomst.

Patiëntenorganisaties:

- Kinderen met LongCOVID (KLC)*
- Long COVID Nederland*
- Patiëntenfederatie Nederland
- PostCovidNL*

Overige belanghebbenden:

- Beroepsvereniging Professionals Sociaal Werk (BPSW)
- Consortium Onderzoek Huisartsgeneeskunde °
- C-support °*
- Ergotherapie Nederland (EN) °*
- Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ)*
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) °*
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)*
- Landelijke vereniging Medische Psychologie (LVMP)*
- Longalliantie Nederland*
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)*
- Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)*
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)*
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)*
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) °*
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD) °*
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)*
- Nederlandse Vereniging van Praktijkondersteuners en Praktijkverpleegkundigen (NVvPO)*
- Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA) °*
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)*
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) °*
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB) °*
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) °*
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC) °*
- Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (NVKNO) °*
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)*
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC)*
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica (NVKF)*
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)*
- Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie (NVLF)*
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) °*
- Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN)*
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)*

- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) °*
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG) °*
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVvP)*
- Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) °*
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)*
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)
- Nederlandse Vereniging voor Spoedeisende Hulp Artsen (NVSHA)*
- Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie (NVT)
- Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
- Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde (NVVG) °*
- Nivel °*
- PINCOR onderzoek °
- Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)*
- Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck (VvOCM)*
- Vereniging van specialisten ouderengeneeskunde (Verenso)*
- Vereniging voor Sportgeneeskunde (VSG) °*
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Zelfstandige Klinieken Nederland (ZKN)*
- ZonMw*
- Zorginstituut Nederland*
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)*

Ziekenhuizen:

- Amphia Ziekenhuis °
- Amsterdam UMC °
- Diakonessenhuis °
- Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis °
- Erasmus Medisch Centrum °
- Gelderse Vallei Ziekenhuis °
- Gelre Ziekenhuis °
- Groene Hart Ziekenhuis °
- Leids Universitair Medisch Centrum °
- Maastricht UMC+ °
- RadboudUMC °
- RECOVAC consortium °
- Spaarne Gasthuis °
- Universitair Medisch Centrum Groningen °
- Universitair Medisch Centrum Utrecht °

Noot: tijdens de inventarisatie van de kennisvragen hebben indieners als organisatie hun ziekenhuis doorgegeven in plaats van een wetenschappelijke vereniging of koepelorganisatie.

° Deze organisaties hebben input gegeven.

* Deze organisaties waren aanwezig tijdens de prioriteringsbijeenkomst

BIJLAGE 4

Kennisvragen buiten de top-5 en top-10 geprioriteerde vragen

RISICOFACTOREN EN PREVENTIE

Vraag: Zijn er risicofactoren te identificeren voor bepaalde subtypes van Post-COVID?

8 stemmen: 4 medisch specialisten (NVVP, NVALT, VSG, NVK), 2 huisartsen en 2 overige belanghebbenden (KNGF, NFU).

Reden: Aanwezig van de prioriteringsbijeenkomst hebben deze vraag minder hoge prioriteit gegeven.

Vraag: Welke overeenkomsten en verschillen zijn er (in risicofactoren) tussen Post-COVID en verschillende postinfectieuze ziektebeelden?

9 stemmen: 8 medisch specialisten (NVVP, NVNG, VRA, NVK, NVIC) en 1 patiëntvertegenwoordiger (Long COVID Nederland).

Reden: De leden van het expertiseteam hebben aangegeven dat onderzoek naar deze kennisvraag lastig uitvoerbaar is.

SCREENING EN DIAGNOSTIEK

Vraag: Wat is de waarde van geïdentificeerde biomarkers voor Post-COVID, zoals basaal cortisol, immunofenotypering (inclusief monocyten- en T-cel-subsets), markers voor onder andere endotheelschade, inflammatie en mitochondriële schade, in het diagnostisch en prognostisch proces?

19 stemmen: 8 medisch specialisten (VSG, NVMM, NVNG, NVALT, NVSHA, NVK, NIV), 7 patiëntvertegenwoordigers (Long COVID Nederland, Kinderen met LongCOVID, PostCovidNL) en 4 overige belanghebbenden (C-support, Stichting Long COVID, ZKN).

Reden: Deze vraag is niet geprioriteerd vanwege overlap met de geprioriteerde kennisvraag 'Welke verschillende profielen (biologisch en klinisch) zijn er bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19 te herkennen en wat is de relatie tot de prognose en mogelijkheden voor behandeling?'.
Vraag: Met welke (bestaande) neurocognitieve testen kunnen de prevalentie neurocognitieve klachten (brainfog) geobjectiveerd worden?

12 stemmen: 8 medisch specialisten (NVVP, VRA, NVALT, NVSHA, NVK) en 4 overige belanghebbenden (ZKN, Stichting Long COVID).

Reden: Deze vraag is niet geprioriteerd aangezien deze vraag samen is gevoegd met de geprioriteerde kennisvraag 'Welk onderzoek voer je uit in de eerste- tweede- en derdelijns bij een Post-COVID patiënt om uitingen van Post-COVID te identificeren (zoals dysautonomie incl. posturaal orthostatisch tachycardie syndroom (POTS), post-exertionele malaise (PEM), mast cell activatie syndroom (MCAS), dunne vezelneuropathie (DVN) etc.)?'.
Vraag: Wat is de invloed van het Post-COVID syndroom en bepaalde subtypes op de incidentie van postoperatieve complicaties, zoals pulmonale en cardiale complicaties, delier en de ontwikkeling van postoperatieve cognitieve dysfunctie en het postoperatieve herstel in de Nederlandse chirurgische populatie?

COMPLICATIES EN RISICO'S

5 stemmen: 2 medisch specialisten (NVA) en 3 overige belanghebbenden (Nivel).

Reden: Aanwezig van de prioriteringsbijeenkomst hebben deze vraag minder hoge prioriteit gegeven.

Vraag: Hebben patiënten met Post-COVID vaker myocardiale schade dan patiënten zonder langdurige klachten na COVID?

2 stemmen: 2 medisch specialisten (NVVC, VSG).

Reden: Aanwezig van de prioriteringsbijeenkomst hebben deze vraag minder hoge prioriteit gegeven.

Vraag: Wat is het effect van SARS-CoV-2 op latent virale infecties zoals EBV, CMV en andere herpesvirus en enterovirus infecties?

4 stemmen: 3 medisch specialisten (NVMM, NVIC, NVALT) en 1 patiëntvertegenwoordiger (Long COVID Nederland).

Reden: Aanwezig van de prioriteringsbijeenkomst hebben deze vraag minder hoge prioriteit gegeven.

Vraag: Wat zijn de (maatschappelijke) kosten van Post-COVID (o.a. gevolg arbeidspotentieel) en met welke patiënt- en zorgkenmerken hangt dit mogelijk samen?

11 stemmen: 5 medisch specialisten (NVALT, NVMM, NIV, NVIC), 1 huisarts, 1 patiëntvertegenwoordiger (Long COVID Nederland) en 4 overige belanghebbenden (Nivel, NFU).

Reden: Naar deze vraag wordt al onderzoek gedaan. Daarnaast kunnen HTA-analyses worden gedaan in combinatie met andere onderzoeken.

BEHANDELING MEDISCH – EERSTE LIJN

Vraag: Wat zijn farmacologische en niet-farmacologische interventies in de eerste lijn bij herinfectie met SARS-CoV-2 bij Post-COVID patiënten?

11 stemmen: 4 medisch specialisten (NVK, NVNG, NVMM, NVK), 1 huisarts en 6 patiëntvertegenwoordigers (Long COVID Nederland, PostCovidNL).

Reden: Deze kennisvraag is volgens de leden van het expertiseteam lastig te onderzoeken, aangezien er niet meer standaard wordt getest.

Vraag: Wat zijn effectieve niet-farmacologische interventies (o.a. voorlichting, leefstijladviezen) in de eerste lijn bij de behandeling van kortademigheid en vermoeidheid bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19?

2 stemmen: 2 medisch specialisten (NVMM, NIV).

Reden: Aanwezig van de prioriteringsbijeenkomst hebben deze vraag minder hoge prioriteit gegeven.

Vraag: Wat is de validiteit van de Post-COVID ziektelast meter voor het bepalen van de ziektelast, indicatiestelling, intensiteit en het welslagen van de behandeling?

3 stemmen: 1 medisch specialist (NVVP), 1 huisarts en 1 overige belanghebbende (Stichting Long COVID).

Reden: Aanwezig van de prioriteringsbijeenkomst hebben deze vraag minder hoge prioriteit gegeven.

Vraag: Welke elementen van zorgpaden voor andere postinfectieuze aandoeningen, zoals Q-koorts en de ziekte van Lyme, kunnen worden gebruikt en aangepast voor de behandeling van mensen met postcovidsyndroom?

5 stemmen: 5 medisch specialisten (NVMM, NVNG, NVALT, VRA, NVIC).

Reden: Aanwezig van de prioriteringsbijeenkomst hebben deze vraag minder hoge prioriteit gegeven.

Vraag: Wat is de effectiviteit van de inzet van POH-GGZ of de POH-S in de behandeling van Post-COVID?

7 stemmen: 3 medisch specialisten (NVVP, NVALT, NVK) en 4 overige belanghebbenden (Nivel, NFU).

Reden: Aanwezig van de prioriteringsbijeenkomst hebben deze vraag minder hoge prioriteit gegeven.

Vraag: Welke (paramedische/multidisciplinaire) behandelstrategieën zijn werkzaam in de eerste lijn voor kinderen en jongeren met aanhoudende klachten na COVID-19 en welke biomedische, psychologische en sociale factoren kunnen het herstel voorspellen?

11 stemmen: 6 medisch specialisten (NVVP, NVK, VRA), 3 huisartsen en 2 overige belanghebbenden (KNGF, Nivel).

Reden: Deze vraag is niet geprioriteerd aangezien deze vraag deels samen is gevoegd met de geprioriteerde kennisvraag "Wat is de optimale vorm van (mono-/multidisciplinaire) eerstelijns COVID-19 nazorg (medisch en paramedisch) voor patiënten met langdurige klachten na COVID-19 op het verbeteren van kwaliteit van leven en participatie in de samenleving? ".

BEHANDELING MEDISCH – TWEEDE LIJN

Vraag: Wat is de effectiviteit en zou de optimale dosering/frequentie kunnen zijn van stellate ganglion blokkade in de behandeling van Post-COVID?

7 stemmen: 3 medisch specialisten (NVA, NVALT), 2 patiëntvertegenwoordigers (Long COVID Nederland, Kinderen met LongCOVID) en 2 overige belanghebbenden (ZKN, C-support).

Reden: Aanwezig van de prioriteringsbijeenkomst hebben deze vraag minder hoge prioriteit gegeven.

Vraag: Zou antivirale therapie met monoclonale SARS-CoV-2 specifieke antistoffen zinvol kunnen zijn in de behandeling van Post-COVID klachten?

12 stemmen: 3 medisch specialisten (VSG, NVMM), 6 patiëntvertegenwoordigers (Kinderen met LongCOVID, Long COVID Nederland) en 3 overige belanghebbenden (C-support, Stichting Long COVID).

Reden: De leden van het expertiseteam verwachten dat de kans erg klein is dat deze kennisvraag onderzocht zal worden, daarom is deze kennisvraag niet geprioriteerd.

BEHANDELING PARAMEDISCH

Vraag: Wat is het effect van eerste- en tweedelijns paramedische behandeling met mensen met Post-COVID?

9 stemmen: 5 medisch specialisten (NVALT, VRA, NVK, NVIC) en 4 overige belanghebbenden (Nivel, NFU).

Reden: Aanwezig van de prioriteringsbijeenkomst hebben deze vraag minder hoge prioriteit gegeven.

Vraag: Welke zorg hebben Post-COVID patiënten ontvangen (eerste en tweede lijn), is dit veranderd over de tijd, zijn er regionale verschillen, en in welke mate hangt dit samen met patiëntkarakteristieken (zoals leeftijd, geslacht, comorbiditeit, SES, afkomst), coronavariant en vaccinaties?

8 stemmen: 4 medisch specialisten (VRA, NVMM, NIV) en 4 overige belanghebbenden (Nivel, NFU).

Reden: Aanwezig van de prioriteringsbijeenkomst hebben deze vraag minder hoge prioriteit gegeven.

Vraag: Kunnen wearables en andere e-health applicaties helpen bij de monitoring van Post-COVID klachten?

10 stemmen: 7 medisch specialisten (NVVP, NVMM, VRA, NVALT, NVK) en 3 overige belanghebbenden (ZKN, Stichting Long COVID, KNGF).

Reden: Deze vraag is niet geprioriteerd aangezien deze vraag samen is gevoegd met de geprioriteerde kennisvraag 'Wat is de effectiviteit van paramedische behandeling op maat bij patiënten met Post-COVID? Houd rekening met verschillende patiëntencategorieën zoals: autonome dysfunctie, PEM, PoTS, NeuroCognitief klachten, kinderen, extreme vermoeidheid, migratieachtergrond, regionale verschillen, sociaaleconomische achterstand.'

Vraag: Welke strategieën kunnen worden toegepast om de introductie van zorgtrajecten in de zorgpraktijk te vergemakkelijken, waarbij een naadloze integratie met de bedrijfsgezondheidszorg en het sociale domein wordt gewaarborgd?

4 stemmen: 1 medisch specialist (NVMM), 2 huisartsen en 1 overige belanghebbende (Stichting Long COVID).

Reden: Aanwezig van de prioriteringsbijeenkomst hebben deze vraag minder hoge prioriteit gegeven.

BIJLAGE 5

Referenties

- Anne I. Slotegraaf, Anja J. Th. C. M. de Kruif et al on behalf of the Dutch Consortium Allied Healthcare COVID-19 (2024). Understanding recovery of people recovering from COVID-19 receiving treatment from primary care allied health professionals: a mixed-methods study, Disability and Rehabilitation, DOI: 10.1080/09638288.2024.2311330
- Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet*. 2022 Jun 18;399(10343):2263-2264. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2. PMID: 35717982; PMCID: PMC9212672.
- Appelman B, Charlton BT, Goulding RP et al. Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID. *Nat Commun*. 2024;15:17.
- Arno Kerling et al, Effects of a randomized-controlled and online-supported physical activity intervention on exercise capacity, fatigue and health related quality of life in patients with Post-COVID-19 syndrome. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2024 Feb
- Chee YJ, Fan BE, Young BE, Dalan R, Lye DC. Clinical trials on the pharmacological treatment of long COVID: A systematic review. *J Med Virol*. 2023 Jan;95(1):e28289. doi: 10.1002/jmv.28289. Epub 2022 Nov 18.
- Cocciolillo F, Di Giuda D, Morello R, De Rose C, Valentini P, Buonsenso D. Orbito-Frontal Cortex Hypometabolism in Children With Post-COVID Condition (Long COVID): A Preliminary Experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Aug 1;41(8):663-665. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41:663-665).
- Davis, H.E., McCorkell, L., Vogel, J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023; 21:133-146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- Dimitra V. Poulipoulou et al, Rehabilitation Interventions for Physical Capacity and Quality of Life in Adults With Post-COVID-19 Condition, A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open* 2023
- Dudouet P, Cammilleri S, Guedj E, Jacquier A, Raoult D, Eldin C. Aortic 18F-FDG PET/CT hypermetabolism in patients with long COVID: a retrospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Dec;27(12):1873-1875.
- FMS richtlijn [langdurige klachten na covid-19](#)
- Gottfried I, Schottlender N, Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment-From Mechanisms to Cognitive Improvement. *Biomolecules*. 2021;11(10):1520. Published 2021 Oct 15. doi:10.3390/biom11101520
- Hannah E. Davis et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 38 (2021) 10s1019.
- Haque A, Pant AB. Long Covid: Untangling the Complex Syndrome and the Search for Therapeutics. *Viruses*. 2022;15(1):42. Published 2022 Dec 22. doi:10.3390/v15010042
- Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al.. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med* 2013; 54:647-658
- Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:e276-88.
- Johnson C. Berlin Cures...? Could BC 007 Help With Long COVID and ME/CFS? <https://www.healthrising.org/blog/2021/12/30/bc-007-berlin-cures-long-covid-chronic-fatigue-syndrome/>. 20 Dec 2021
- Kenny G, McCann K, O'Brien C, Savinelli S, Tinago W, Yousif O, Lambert JS, O'Broin C, Feeney ER, De Barra E, Doran P, Mallon PWG; All-Ireland Infectious Diseases (AIID) Cohort Study Group. Identification of Distinct Long COVID Clinical Phenotypes Through Cluster Analysis of Self-Reported Symptoms. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 7:9:ofac060. doi: 10.1093/ofid/ofac060.
- Leng A, Shah M, Ahmad SA, Premraj L, Wildi K, Li Bassi G, Pardo CA, Choi A, Cho SM. Pathogenesis Underlying Neurological Manifestations of Long COVID Syndrome and Potential Therapeutics. *Cells*. 2023 Mar 6;12(5):816. doi: 10.3390/cells12050816.
- Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022 Mar 11;375(6585):1122-1127. doi: 10.1126/science.abm8108. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35271343.
- MIT-advies. Maatschappelijke gevolgen van long covid, 19 juni 2023.

- Mohandas S, Jagannathan P, Henrich TJ, Sherif ZA, Bime C, Quinlan E, Portman MA, Gennaro M, Rehman J; RECOVER Mechanistic Pathways Task Force. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife*. 2023 May 26;12:e86014. doi: 10.7554/eLife.86014.
- NICE. *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. NICE Guideline 188. NICE, 2020 (last updated November 2021). Available at: www.nice.org.uk/ng188
- Panicker RM, Chandrasekaran B. "Wearables on vogue": a scoping review on wearables on physical activity and sedentary behavior during COVID-19 pandemic. *Sport Sci Health*. 2022;18(3):641-657. doi: 10.1007/s11332-021-00885-x. Epub 2022 Jan 7. PMID: 35018193; PMCID: PMC8739535.
- PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2022;10:761-775. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8. Epub 2022 Apr 23.
- Rodríguez-Alfonso B, Ruiz Solís S, Silva-Hernández L, Pintos Pascual I, Aguado Ibáñez S, Salas Antón C. (18)F-FDG-PET/CT in SARS-CoV-2 infection and its sequelae. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)* 2021; 40:299–309.
- Rutkowski S, Bogacz K, Rutkowska A, Szczegielniak J, Casaburi R. Inpatient Post-COVID-19 rehabilitation program featuring virtual reality-Preliminary results of randomized controlled trial. *Front Public Health*. 2023 Feb 6;11:1121554. doi: 10.3389/fpubh.2023.1121554. PMID: 36815161; PMCID: PMC9939639.
- Slotegraaf AI, de Kruif AJTCM, Agasi-Idenburg CS, van Oers SMD, Ronteltap A, Veenhof C, Gerards MHG, Verburg AC, Hoogeboom TJ, de van der Schueren MAE; Dutch Consortium Allied Healthcare COVID-19. Understanding recovery of people recovering from COVID-19 receiving treatment from primary care allied health professionals: a mixed-methods study. *Disabil Rehabil*. 2024 Feb 6:1-10. doi: 10.1080/09638288.2024.2311330. Epub ahead of print. PMID: 38318773.
- Sollini M, Ciccarelli M, Cecconi M, Aghemo A, Morelli P, Gelardi F, et al.. Vasculitis changes in COVID19 survivors with persistent symptoms: an [(18)F]FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48:1460–1466.
- Suh HW, Kwon CY, Lee B. Long-Term Impact of COVID-19 on Heart Rate Variability: A Systematic Review of Observational Studies. *Healthcare (Basel)*. 2023 Apr 11;11(8):1095. doi: 10.3390/healthcare11081095. PMID: 37107929; PMCID: PMC10137929.
- WHO. A clinical case definition of post-covid 19 condition by a Delphi consensus 2021. WHO/2019-nCoV/Post_COVID_19_condition/Clinical_case_definition/2021.1. Accessed April 2024.
- Zheng C, Chen XK, Sit CH, Liang X, Li MH, Ma AC, Wong SH. Effect of Physical Exercise-Based Rehabilitation on Long COVID: A Systematic Review and Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2024 Jan 1;56(1):143-154. doi: 10.1249/MSS.0000000000003280. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37586104.

Bezoekadres:

Federatie Medisch Specialisten
Domus Medica
Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht

Postadres:

Postbus 20057
3502 LB Utrecht

www.demedischspecialist.nl



Federatie
**Medisch
Specialisten**