COVIDEX: Cardiovasculaire effecten van COVID-19 bij volwassen atleten.

Dr. Lyssens Malou, UAntwerpen

Promotor: Prof. Dr. Claessen Guido

Co-promotor: Prof. Dr. Verbakel Jan

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2020 – 2023]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

COVIDEX: Cardiovasculaire effecten van COVID-19 bij volwassen atleten.

Dr. Lyssens Malou, UAntwerpen

Promotor: Prof. Dr. Claessen Guido

Co-promotor: Prof. Dr. Verbakel Jan

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2020 – 2023]

Woord vooraf

Graag wil ik prof. dr. G. Claessen bedanken voor zijn ondersteuning en kritische blik doorheen dit onderzoek. Aan de hand van zijn opmerkingen, visie en kennis had ik de kans om mezelf als wetenschapper en huisarts te verdiepen in het onderzoek omtrent de cardiovasculaire effecten van COVID-19 bij sporters.

Ik bedank graag ook mijn opleider Tom Teulingkx voor de samenwerking met de Vereniging voor Sport en Keuringsartsen waardoor dit onderzoek mogelijk was.

Samen met Kasper, Christophe en Kaat had ik de mogelijkheid om aan dit onderzoek mee te werken en dus wil ik hen ook bedanken voor hun feedback en samenwerking doorheen dit proces.

Als laatste richt ik graag ook nog een woord van dank naar mijn ouders en Margot die me doorheen dit proces ondersteund en aangemoedigd hebben.

Situering

Sinds maart 2020 is COVID-19 niet meer weg te denken uit het dagelijkse leven. Het is een pandemie die ons allen heeft overvallen en lange tijd een grote rol heeft gespeeld in het persoonlijk leven en de huisartsenpraktijk. De onbekendheid van deze ziekte veroorzaakte veel vragen over de impact van COVID-19 op het hart.

Er zijn ondertussen verschillende onderzoeken die de interactie tussen COVID-19 en hartaandoeningen aantonen. Enerzijds geeft COVID-19 aanleiding tot het ontwikkelen van verschillende hartaandoeningen, met in het bijzonder myocarditis. Anderzijds geven aangeboren hartaandoeningen meer problemen bij een besmetting met SARS-CoV-2.

Sporten kan een trigger zijn voor hartritmestoornissen. Tijdens het sporten vragen we meer van onze hartspier. Wanneer deze beschadigd is door SARS-CoV-2 zou de kans op ritmestoornissen nog groter kunnen zijn. De relatie tussen sport en COVID-19 was de voorbije jaren een *hot topic*. Denk maar aan de discussie rond Wout Van Aert zijn terugkeer en de heropstart van zijn trainingen na het doormaken van COVID-19 in maart 2022, vlak voor de voorjaarsklassiekers.

Er zijn de voorbije jaren verschillende onderzoeken gebeurd omtrent de cardiovasculaire impact van SARS-CoV-2. Echter zijn er nog wat onduidelijkheden. Wat is nu juist de incidentie van hartaandoeningen na het doormaken van COVID-19? Welke hartaandoeningen komen dan voor? Zorgen deze voor problemen of zijn deze zelflimiterend? Zijn er symptomen of eenvoudige testen (bijvoorbeeld labo) die huisartsen kunnen gebruiken om te bepalen welke patiënten voor verder onderzoek moeten doorverwezen worden?

Abstract

Achtergrond: Ondanks COVID-19 voornamelijk gezien wordt als een respiratoire aandoening zijn er voldoende studies die wijzen in de richting van de betrokkenheid van SARS-CoV-2 bij de ontwikkeling van myocarditis. Echter is de prevalentie van myocarditis en de dimensie van hartschade en inflammatoire respons heel uiteenlopend in de huidige literatuur. Daarenboven is de impact op lange termijn nog onduidelijk. Daarbij komt dat myocarditis zich met zeer aspecifieke klachten kan presenteren, waardoor de diagnose snel gemist kan worden. Sporten kan een invloed hebben op het verergeren van reeds bestaande myocardschade en het uitlokken van ritmestoornissen. Specifiek in de populatie van jonge gezonde sporters is verder onderzoek naar prevalentie en gevolgen van hartschade door COVID-19 nodig.

Doel: Met dit onderzoek wordt geprobeerd meer inzicht te krijgen in de effecten van het SARS-CoV-2 op het hart en bloedvatenstelsel bij sporters. Deze informatie is cruciaal om huisartsen te ondersteunen in de begeleiding van atleten bij sporthervatting na COVID-19.

Methode: Eerst wordt aan de hand van een retrospectief onderzoek nagegaan welke (cardiovasculaire) klachten atleten ervaarden tijdens en na het doormaken van COVID-19. Nadien wordt er bij een deel van de respondenten verder prospectief onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van structurele hartschade en de eventuele ritmestoornissen die hierdoor veroorzaakt kunnen worden.

Resultaten: COVIDEX-fase I toont dat 56% van de respondenten bij diagnose te maken had met cardiovasculaire symptomen. 55% had na 21 dagen nog steeds klachten in rust of tijdens de sportactiviteit, voornamelijk dyspneu, vermoeidheid en druk op de borst. In fase II wordt duidelijk dat geen enkele van de 34 patiënten, die verder onderzocht werden met o.a. bloedonderzoek, hartechografie, ECG en CMR, verdacht is voor myocarditis op basis van de door European Society of Cardiology opgestelde criteria.

Conclusie: Hoewel persisterende cardiovasculaire klachten na COVID-19 veel voorkomend zijn, is effectieve hartschade (dewelke kan worden opgemerkt door een verhoogde troponinewaarde in het bloed, ritmestoornissen op ECG of littekenweefsel op CMR) juist zeldzaam.

Afkortingen

SARS-CoV-2 - Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

COVID-19 - Coronavirus disease 2019

CMR – Cardiovasculaire magnetische resonantie

SKA - Vereniging voor sport- en keuringsartsen Vlaanderen

ECG – Elektrocardiogram

CMR – Cardiovasculaire magnetische resonantie

ESC – European Society of Cardiology

TWI – T-golfinversie

ECV – Extracellulair volume

LGE – Laat gadolinium enhancement

Inleiding

Eind 2019 werd in Wuhan een uitbraak gemeld van een atypische pneumonie, zonder dat hier een oorzaak voor kon aangeduid worden. Later werd duidelijk dat een virus aan de basis van dit ziektebeeld lag. Het virus werd door de Wereldgezondheidsorganisatie gedoopt tot "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" (SARS-CoV-2). De ziekte werd "Coronavirus disease 2019" (COVID-19) genoemd.(1,2) Het virus verspreidde zich vlot van Azië naar de andere werelddelen en vanaf 11 maart 2020 werd er van een pandemie gesproken. (2,3)

Patiënten die besmet zijn met SARS-CoV-2 presenteren zich typisch met koorts, droge hoest en spierpijn. Er is echter een grote waaier van symptomen mogelijk. Zo werden ook hoofdpijn, geur- of smaakverlies en cardiovasculaire klachten (dyspneu, palpitaties, ...) gerapporteerd. Een deel van de patiënten vertoont helemaal geen symptomen.(2) De meest gevreesde klinische presentatie is een bilaterale interstitiële pneumonie, dewelke kan evolueren naar SARS en eventueel overlijden.(4)

Ondanks dat COVID-19 voornamelijk gezien wordt als een respiratoire aandoening zijn er voldoende studies die het verband tussen COVID-19 en cardiovasculaire complicaties aantonen. Zo zijn myocarditis, ritmestoornissen, acuut coronair syndroom en hartfalen geconstateerd ten gevolge van een besmetting met het SARS-CoV-2.(5–8) De cardiale complicaties worden voornamelijk gezien in de groep patiënten die nood hadden aan een hospitalisatie ten gevolge van COVID-19. Daarnaast zijn er ook verschillende studies die wijzen op het gevaar van permanente hartschade bij niet-gehospitaliseerde en asymptomatische patiënten.(9,10)

In juli 2020 publiceerden Puntmann et al(8) een artikel waaruit bleek dat 78% van de patiënten die onlangs herstelden van COVID-19 littekenweefsel toonden op cardiovasculaire magnetische resonantie (CMR). 60% van de patiënten had op het moment van beeldvorming een actieve myocard ontsteking. Deze hartaantasting bleek los te staan van reeds voorafgaand bestaande aandoeningen, de ernst van de doorgemaakte Covid-19 infectie en tijd sinds de diagnose. Een retrospectieve analyse van klinische gegevens uit de eerste generatie patiënten uit Wuhan spreekt over een vermoeden van myocarditis en myocard letsel bij slechts 12,5% van alle patiënten.(11)

De diagnose van acute en chronische myocarditis blijft een uitdaging voor de clinicus omwille van de diverse ethologiën en heterogene klinische presentaties.(12) De meeste gevallen van myocarditis worden waarschijnlijk veroorzaakt door infectieuze agentia, hoewel de ziekteverwekker vaak niet gedetecteerd kan worden. Verschillende virussen zijn geassocieerd met het voorkomen van myocarditis, waaronder het SARS-CoV-2.(13) De klinische presentatie van myocarditis is heel uiteenlopend. Deze varieert van niet specifieke symptomen van vermoeidheid tot acuut hartfalen met de noodzaak van harttransplantatie.(13)
Hartspierontsteking is een belangrijke oorzaak van plotse cardiale dood bij sporters. Littekenweefsel ter hoogte van het hart, dewelke een gevolg kunnen zijn van een doorgemaakte myocarditis, kan een ventriculaire ritmestoornis of een achteruitgang van de hartfunctie veroorzaken.(14,15) Sportverderzetting kan reeds aanwezige myocardschade verergeren. In 1989 bestudeerden Ilbäck et al(16) het effect van sport op myocarditis aan de hand van muizenproeven. Dit onderzoek bevestigt deze theorie: inflammatoire en necrotische letsels in het myocard namen toe bij muizen die fysieke activiteit leverden in vergelijking met muizen in rust. Onthouding van sport is dus cruciaal bij de aanpak van myocarditis.(17) Het is dan ook van groot belang de sportende populatie na COVID-19 op de juiste manier te begeleiden om zo de risico's te beperken.

Samengevat zijn er verschillende indicaties die wijzen in de richting van de betrokkenheid van SARS-CoV-2 bij de ontwikkeling van myocarditis. Desondanks is de prevalentie van myocarditis en de dimensie van hartschade en inflammatoire respons heel uiteenlopend in de huidige literatuur. Daarenboven is de impact op lange termijn nog onduidelijk. Daarbij komt dat sporten een invloed heeft op het verergeren van reeds bestaande myocardschade en het uitlokken van ritmestoornissen. Specifiek in de populatie van jonge gezonde sporters is verder onderzoek naar prevalentie en gevolgen van hartschade door COVID-19 nodig.

Met dit onderzoek wordt geprobeerd meer inzicht te krijgen in de effecten van het Sars-Cov-2 op het hart en bloedvatenstelsel bij sporters. Eerst wordt er aan de hand van een online vragenlijst nagegaan welke cardiovasculaire klachten atleten ervaarden tijdens en na het doormaken van COVID-19. Nadien wordt met de prospectieve COVIDEX-studie bij een deel van de respondenten verder onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van structurele hartschade en de eventuele ritmestoornissen die hierdoor veroorzaakt kunnen worden. Deze informatie is cruciaal om huisartsen te ondersteunen in de begeleiding van atleten bij sporthervatting na COVID-19.

Materiaal en methodes

In samenwerking met de Vereniging voor sport- en keuringsartsen Vlaanderen (SKA) werd een beperkte online vragenlijst opgesteld, die door sporters ingevuld kan worden via 'sportkeuring.be'. Op deze site kunnen mensen al een geruime tijd terecht om te achterhalen of een sportmedisch onderzoek nuttig is. Na het uitbreken van de COVID-pandemie werd er bijkomend gefocust op de noodzaak van een sportmedisch onderzoek na COVID-19. Deze vragenlijst werd op 20/11/2020 online gezet. Voor deze studie zijn de resultaten gebruikt die werden ingevuld voor 03/02/2021. De enquête toetst naar de aanwezigheid van klachten na een COVID-19 besmetting. Zo wordt er gevraagd naar welke symptomen de sporter ondervond en hoelang deze aanwezig bleven.

Deze retrospectieve analyse doet onderzoek naar de prevalentie van klachten bij sporters die COVID-19 doormaakten. Deze enquête had echter enkele beperkingen. Zo zijn de respondenten mogelijks niet representatief voor de algemene bevolking. Daarnaast is de vragenlijst heel beperkt: de demografische gegevens worden niet in kaart worden gebracht en er wordt niet bevraagd hoe vaak de respondenten aan sport doen of om welk type sport het gaat. Tot slot is er geen notie over hoeveel tijd er zit tussen de besmetting en het invullen van de vragenlijst. Dit maakt dat de resultaten moeilijk te interpreteren zijn aangezien er anders moet gekeken worden naar 'persisterende' symptomen op dag 5 of dag 30 na besmetting.

De resultaten en beperkingen van de bovenvermelde studie maakten duidelijk dat er nood was aan verder onderzoek. Dit is waarom de COVIDEX-studie opgestart werd. Deze studie heeft een tweeledig doel: om te beginnen worden in een retrospectief onderzoek atleten met een bewezen doorgemaakte COVID-19 infectie geïdentificeerd. Aan de hand van een online vragenlijst wordt het voorkomen van (cardiovasculaire) symptomen in kaart gebracht (Fase I). Het tweede gedeelte van het onderzoek tracht met een prospectieve studie de mogelijke hartschade op te sporen bij een willekeurige selectie van bovenstaande groep (Fase II).

De COVIDEX-studie is een initiatief waaraan verschillende partijen hebben meegewerkt. Het team bestaat uit acht cardiologen, verspreid over verschillende algemene en academische ziekenhuizen, een radioloog, een doctoraatsstudent inspanningsfysiologie en een

doctoraatsstudent cardiologie. Samen met een laatstejaarsstudent geneeskunde kreeg ik de kans mee te werken aan dit project.

De studie werd gelanceerd op 09/03/2021. De vragenlijst werd, mede met behulp van SKA, verspreid onder de sportende bevolking. Via e-mail werden de betrokken sportfederaties en hun artsen op de hoogte gebracht van het project. Ze werden doorverwezen naar de studiewebsite (covidex.be) voor meer informatie en de traditionele media, zoals radio en televisie, werden gebruikt om de studie bekend te krijgen bij de algemene bevolking.

Dit naslagwerk baseert zich op de vragenlijsten van 09/03/2021 tot en met 20/02/2022. De enquête zelf is veel uitgebreider dan deze op 'sportkeuring.be'. Eerst worden de demografische gegevens zoals leeftijd, geslacht en levensstijl in kaart gebracht. Verder worden de sportactiviteiten van de respondent heel uitvoerig bevraagd. Tot slot wordt dieper ingegaan op welke symptomen de patiënt had rond de diagnose en welke symptomen op heden nog aanwezig zijn. Na zes maanden volgt bij iedere sporter een herevaluatie in het kader van aanhoudende klachten met een meer beperkte vragenlijst.

Uit alle respondenten werd er op basis van de vragenlijst een gerandomiseerde selectie gemaakt. Deze respondenten werden uitgenodigd om deel te nemen aan het tweede deel van het onderzoek. Het gaat hier om een prospectief onderzoek naar mogelijke hartschade na COVID-19. De geselecteerde personen ondergaan hiervoor verschillende testen, waarbij dit onderzoek zich focust op klinisch onderzoek, bloedafname, rust elektrocardiogram (ECG), hartechografie en CMR.

Tussen 09/03/2021 en 20/02/2022 werden 227 vragenlijsten ingevuld op 'covidex.be', hiervan bleken dertien enquêtes onvolledig te zijn. Voor Fase I werd er gefocust op de respondenten met een bevestigde COVID-19 infectie die, gedurende langer dan zes maanden, minstens vier uur per week aan sport deden. Patiënten met een voorgeschiedenis van cardiale fibrose of een gekende aandoening van de coronaire werden niet opgenomen in de studie. Bij Fase II werd 'het uitoefenen van een duursport' als extra inclusiecriteria gehanteerd. Patiënten met een gadolinium contrastallergie en met claustrofobie werden dan weer geëxcludeerd. Deze groep respondenten konden dus wel de vragenlijst invullen, maar kwamen niet in aanmerking voor het tweede deel van de studie. (Figuur 1)

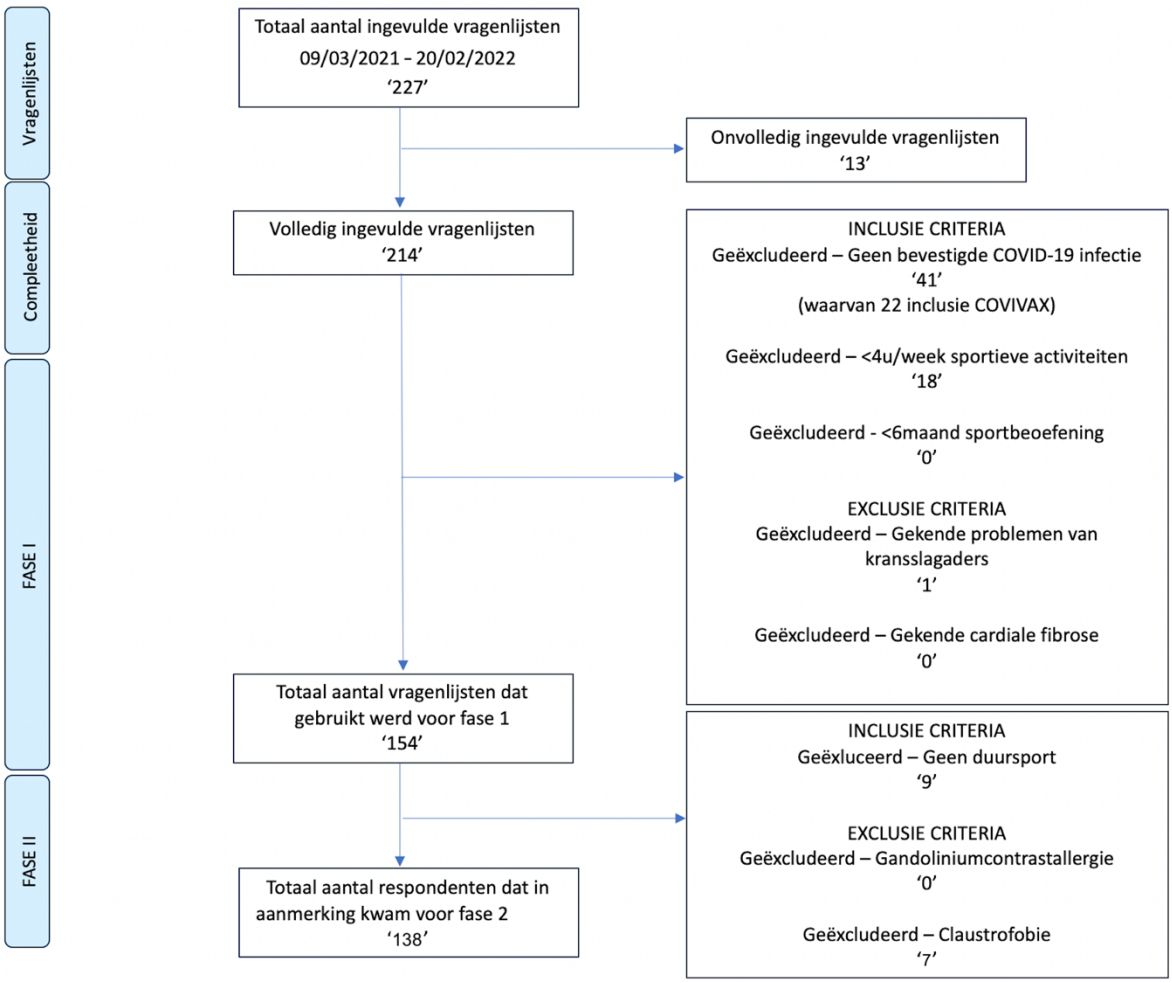


Fig. 1 Stroomschema COVIDEX.

Zes maanden later werd de vragenlijst opnieuw ingevuld door 107 van de weerhouden 154 respondenten voor fase I.

Op 20/11/2021 werd de vragenlijst licht aangepast met een toevoeging van vragen naar covid-vaccinatie. Deze aanpassing werd gedaan in kader van de COVIVAX-studie, een studie die de gevolgen van vaccinatie op het hart probeert na te gaan.

Verder in dit naslagwerk wordt gebruik gemaakt van volgende onderverdeling om respondenten onder te verdelen in drie categorieën op basis van hun symptomen:

1. Milde niet-cardiovasculaire symptomen – Onder deze categorie vallen symptomen als geur- en/of smaakverlies, hoofdpijn, gastro-intestinale problemen, verkoudheidsklachten, koorts <4 dagen, rillingen <4 dagen, spierpijn <4dagen en vermoeidheid <4 dagen.
2. Matige niet-cardiovasculaire symptomen – Minstens twee van volgende symptomen: Aanhoudende koorts (4 dagen of langer), koude rillingen ≥4 dagen, spierpijn ≥4 dagen en onverklaarde vermoeidheid die het dagelijkse leven verstoort én ≥4 dagen aanhoudt, zonder dat hierbij sprake is van één of meer van de cardiovasculaire symptomen.
3. Cardiovasculaire symptomen – Onder deze categorie vallen respondenten die kampen met dyspneu, druk op de borst, duizeligheid, syncope en/of hartkloppingen.

Resultaten

Pilootstudie

In een pilootstudie, die liep van 20/11/2020 tot 03/02/2021, werd er aan de hand van een online vragenlijst getoetst naar de symptomen tijdens en na het doormaken van COVID-19. Deze enquête werd 4017 keer ingevuld.

Er werd een grote waaier vastgesteld in de diversiteit van symptomen bij het doormaken van een infectie met het coronavirus. Het merendeel van de respondenten had symptomen, echter waren deze niet ernstig genoeg voor een ziekenhuisopname (86%). Slechts 1% van de besmette personen moest opgenomen worden in het ziekenhuis. (Tabel 1)

Tab. 1 Presentatie acute COVID-19 infectie.

Totaal	Asymptomatisch	Symptomen zonder nood aan ziekenhuisopname	Ziekenhuisopname
4017	504 (12,55%)	3474 (86,48%)	39 (0,97%)

De respondenten kunnen met de onderverdeling die hierboven werd toegelicht (zie materiaal en methode) verder onderverdeeld worden. Zo wordt duidelijk dat de patiënten die geen nood hadden aan een hospitalisatie voornamelijk milde niet-cardiovasculaire symptomen hadden. De groep die wel gehospitaliseerd diende te worden had duidelijk meer last van cardiovasculaire symptomen. (Figuur 2)

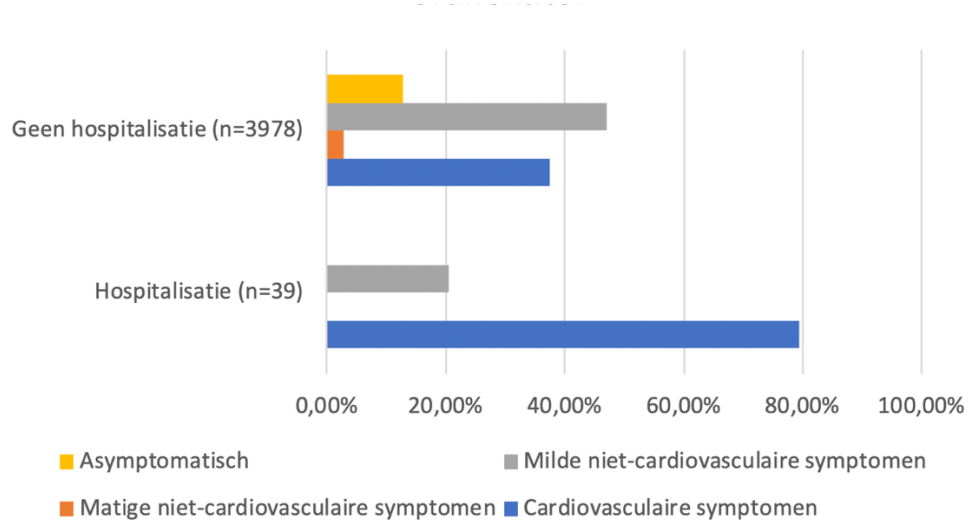


Fig. 2 Onderverdeling soorten symptomen bij acute COVID-19 infectie.

In de volgende grafiek wordt gekeken naar de evolutie van de symptomen. Gezien de groep asymptomatische patiënten nooit symptomen gehad hebben, worden deze verder buiten beschouwing gelaten. In de groep die geen nood had aan een ziekenhuisopname, verdwenen de symptomen in ongeveer de helft van de gevallen. Iets meer dan de helft van de patiënten heeft aanhoudende symptomen. Hieronder worden zowel patiënten met persisterende symptomen, als patiënten waarbij de symptomen volledig verdwenen waren maar terugkwamen na sporthervatting, als patiënten die enkel nog klachten ervaren tijdens de sportactiviteit gecategoriseerd. Patiënten die nood hadden aan een hospitalisatie hadden in meer dan de helft van de gevallen nog steeds aanhoudende symptomen. (Figuur 3)

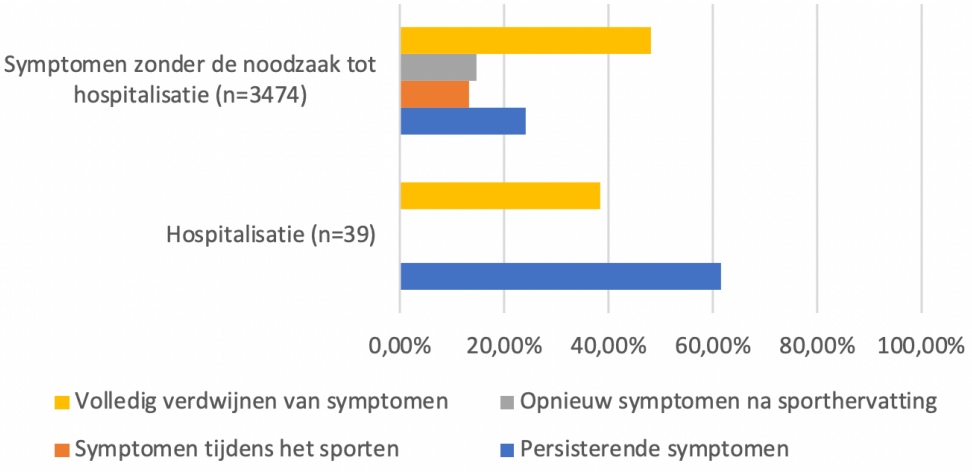


Fig. 3 Onderverdeling evolutie van symptomen bij acute COVID-19 infectie.

Wanneer de soorten symptomen worden uitgezet tegenover de evolutie van de symptomen wordt duidelijk dat ‘volledig verdwijnen van symptomen’ telkens het grootste aandeel heeft. De groep ‘persisterende symptomen’ wordt relevanter naarmate de ernst van de symptomen toeneemt of de symptomen cardiovasculair worden. (Figuur 4)

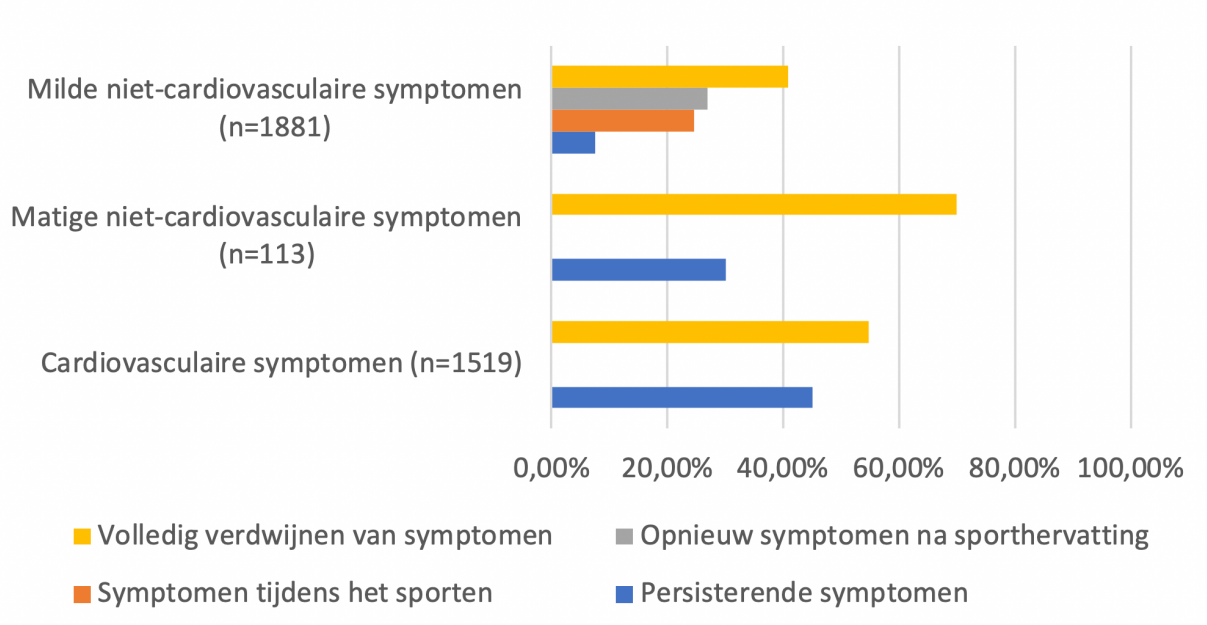


Fig. 4 Soorten symptomen tegenover evolutie van de symptomen bij een COVID-19 infectie.

COVIDEX

Figuur 5 geeft een overzicht van de volledige COVIDEX-studie. Verder worden de resultaten onderverdeeld in fase I en fase II.

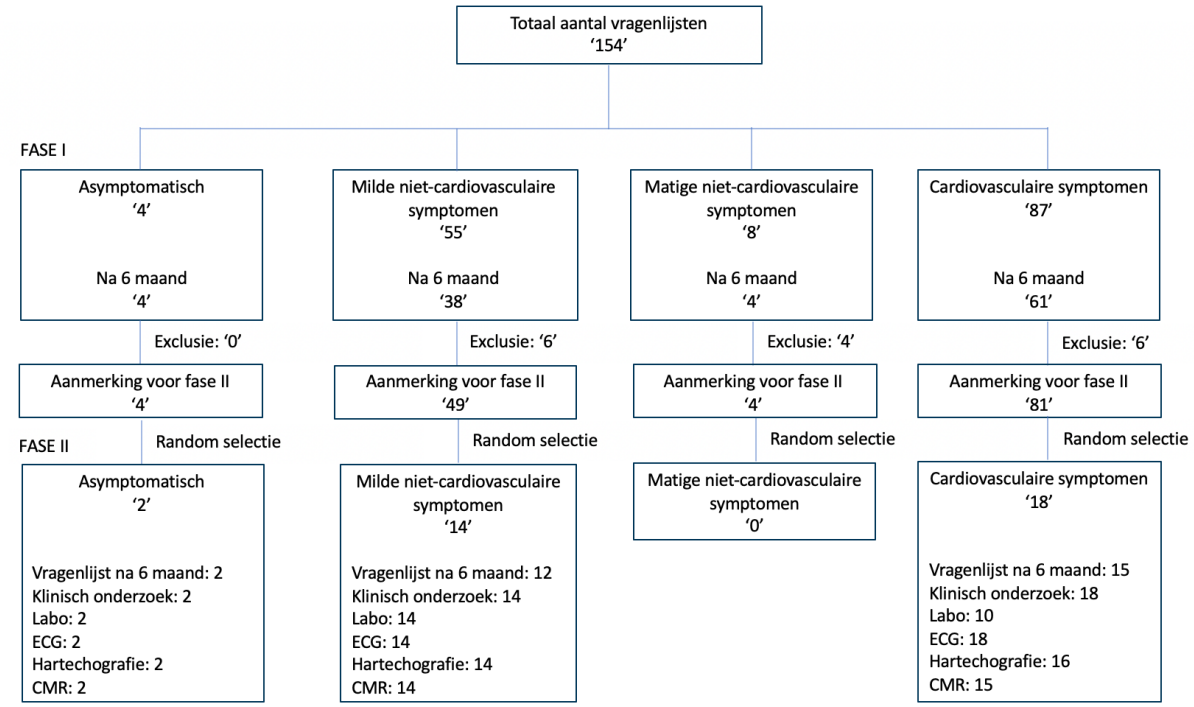


Fig. 5 Overzicht COVIDEX-studie.

FASE I

Tussen 09/03/2021 en 20/02/2022 werden 227 vragenlijsten verzameld. Na het toepassen van de in- en exclusiecriteria bleven 154 vragenlijsten over ter verwerking (Figuur 1). Er werd aan de respondenten gevraagd om zes maanden later opnieuw een vragenlijst in te vullen. Hier kwamen 107 reacties op.

Het merendeel van de respondenten had symptomen, maar bij 93% was een hospitalisatie niet nodig. (Tabel 2)

Tab. 2 Presentatie acute COVID-19 infectie.

Totaal	Asymptomatisch	Symptomen zonder nood aan ziekenhuisopname	Ziekenhuisopname
154	4 (2,60%)	143 (92,86%)	7 (4,54%)

De respondenten worden eveneens ingedeeld in drie groepen naargelang de symptomen. In vergelijking met de pilootstudie wordt duidelijk dat de groepen milde niet-cardiovasculaire symptomen en cardiovasculaire symptomen opnieuw het meest voorkomend zijn. (Figuur 6)

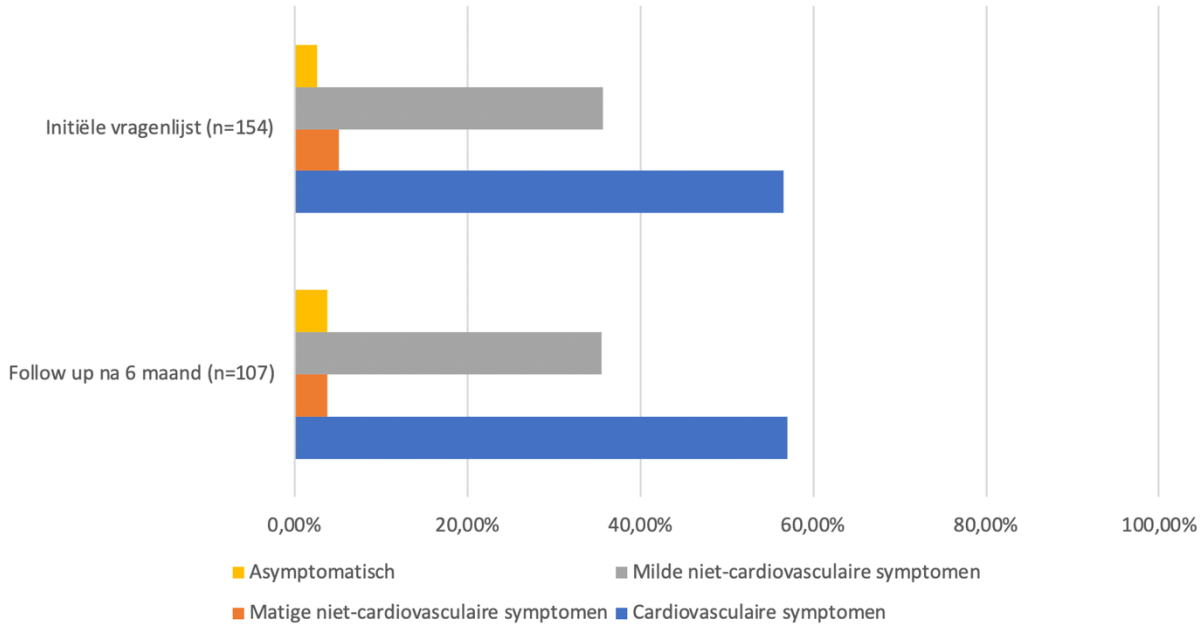


Fig. 6 Onderverdeling soorten symptomen bij acute COVID-19 infectie.

Van de initieel 154 ingevulde vragenlijsten werden er 98 ingevuld met een tijdsinterval van meer dan 21 dagen tussen diagnose en het invullen van de vragenlijst. Deze 21 dagen wordt in de literatuur gebruikt als omslagpunt om te spreken van aanhoudende of persisterende symptomen. Met deze 98 vragenlijsten en de follow up vragenlijsten na zes maanden (n=107), kan gekeken worden naar de evolutie van COVID-19 gerelateerde symptomen. (Figuur 7).

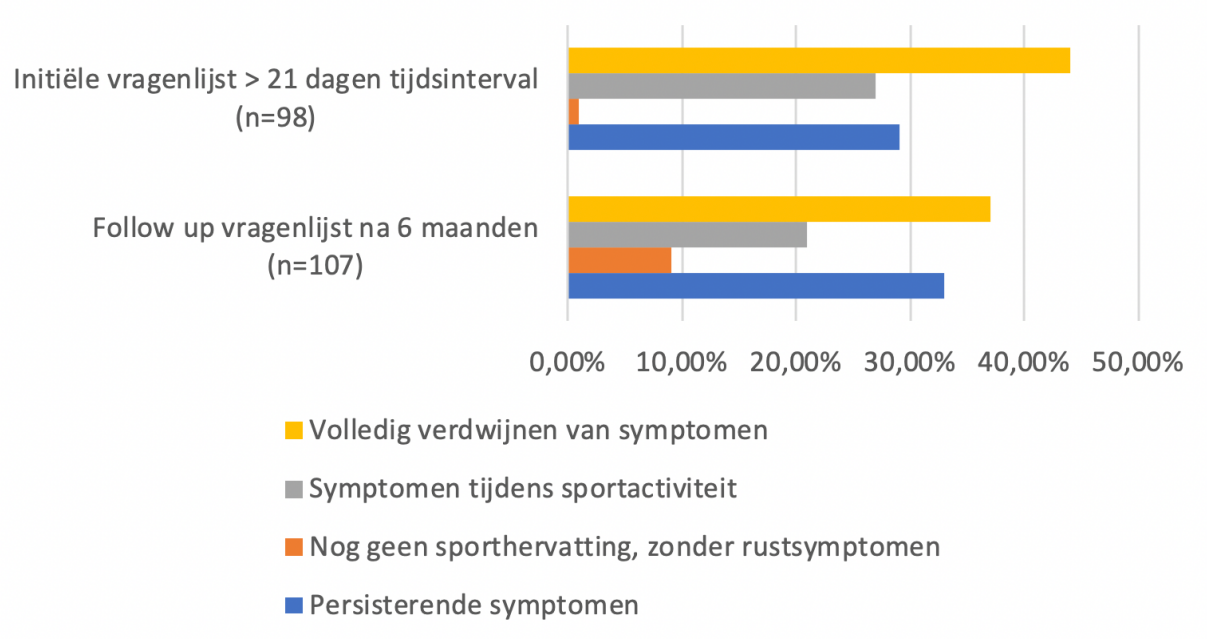


Fig. 7 Evolutie van symptomen bij een COVID-19 infectie.

Een aanzienlijk aantal van de patiënten heeft na drie weken nog steeds symptomen in rust. Dit wordt weergegeven onder de noemer 'persisterende symptomen'. (Figuur 7) In figuur 8 zien we dat het voornamelijk gaat om klachten van vermoeidheid, druk op de borst en dyspneu.

Een deel van de respondenten had geen klachten meer in rust, echter ontstonden er tijdens de sportactiviteit opnieuw COVID-19 gerelateerde symptomen. Het gaat hier opnieuw over dyspneu, vermoeidheid en druk op de borst. (Figuur 7, 8)

De grootste groep respondenten had echter geen symptomen meer, noch in rust noch tijdens de sportactiviteit. Deze groep bevat echter minder dan de helft van de respondenten, wat illustreert dat een groot aandeel van de patiënten klachten blijft ervaren. (Figuur 7)

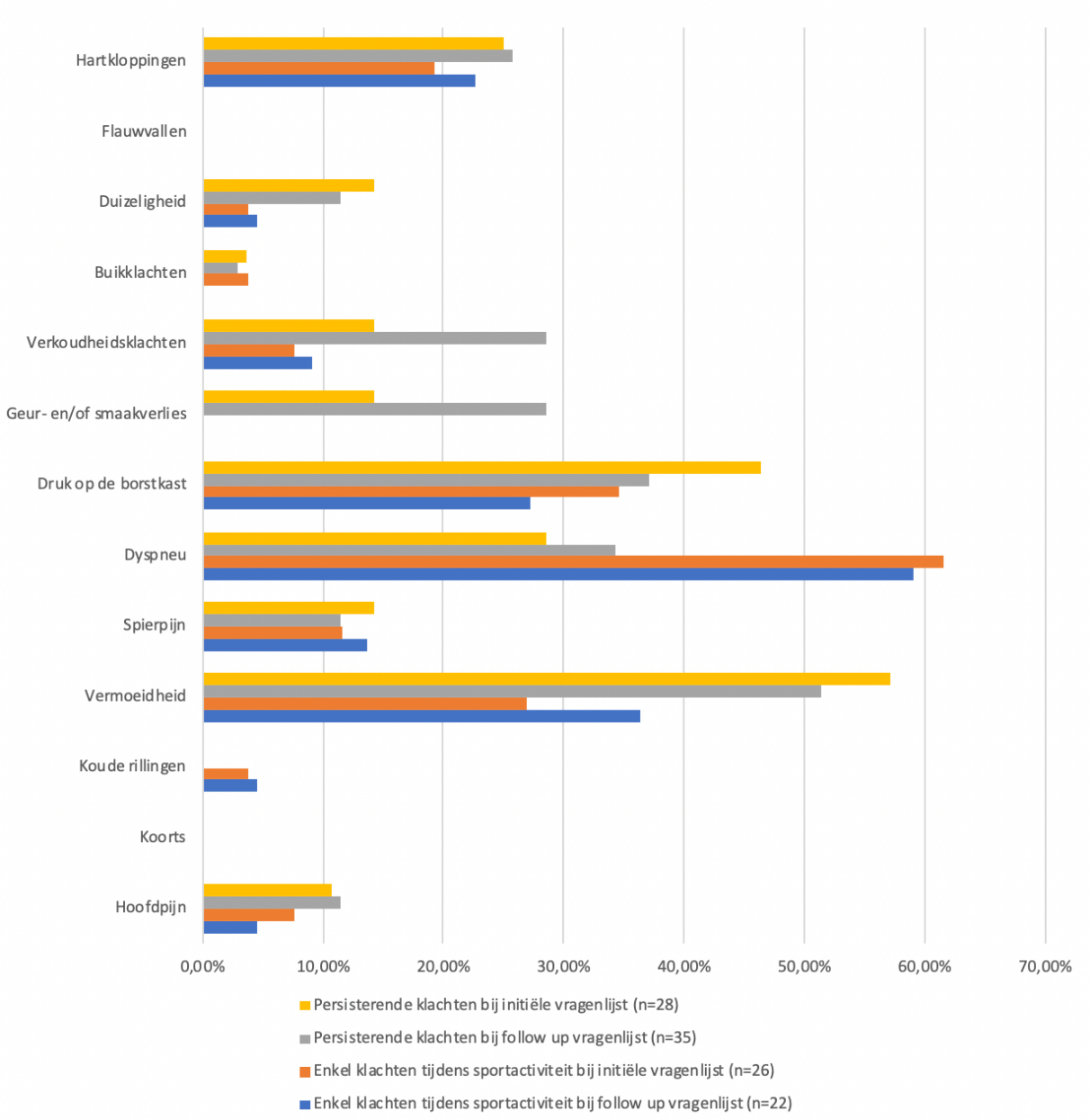


Fig. 8 Persisterende klachten bij een COVID-19 infectie.

Zeven patiënten werden opgenomen in het ziekenhuis wegens COVID-19 gerelateerde klachten. Hiervan hadden vier patiënten cardiovasculaire klachten en drie patiënten milde niet-cardiovasculaire klachten. Slechts twee patiënten hadden persisterende symptomen in rust: vermoeidheid, dyspneu, druk op de borst en hartkloppingen. Alle patiënten vertoonden na 21 dagen nog symptomen bij het sporten, ook hier ging het over dezelfde symptomen.

FASE II

Van de 154 enquêtes die gebruikt werden voor fase I blijven na het toepassen van de bijkomende inclusie en exclusiecriteria slechts 138 respondenten over dewelke in aanmerking komen voor fase II. Na een random selectie zijn 34 patiënten weerhouden. (Figuur 5)

Alle 34 patiënten ondergingen een klinisch onderzoek. Eén patiënt vertoonde een systolische bloeddrukwaarde van boven de 145mmHg. Vier anderen kampten met overgewicht. Hart en longauscultatie waren bij alle atleten normaal.

De afgenomen bloedstalen (n=26) toonden geen verhoging van inflammatoire parameters (WBC en CRP). Ook de cardiospecifieke troponinewaarden waren in alle stalen normaal. Er werd op geen enkele bloedstaal CK en LDH aangevraagd.

Het rust ECG(20) toonde bij alle respondenten (n=34) een normale hartfrequentie en normale geleidingstijden. Er was nergens sprake van een AV-blok, bundeltakblok, fibrillatie of extrasystolen. Wel werden er enkele ST- en T-golf afwijkingen opgemerkt. Deze situeerden zich allemaal in de groep patiënten die kampten met cardiovasculaire klachten. (Tabel 3)

Op hartechografie(21) (n=32) zien we structureel verschillende gedilateerde hartkamers. LVEDV en LVESV zijn bij meerdere respondenten vergroot in zowel het twee als vier kamerbeeld. Ook het linkeratrium is meermaals vergroot. Deze vergrotingen kaderen in een excentrische dilatatie ten gevolge van uithoudingstraining (zie discussie). De dikte van de ventriculaire wand is in alle gevallen normaal. Ook was er nergens een duidelijke klepdysfunctie aanwezig.
Functioneel is in geen van de afgenomen hartechografieën een bewegingsafwijking van de ventriculaire wand merkbaar. Zowel de systolische als de diastolische functie van beide ventrikels zijn normaal. De linker ventriculaire ejectiefractie is in alle gevallen boven de 50%.

Geen enkele van de 31 CMR toonde tekenen van myocard oedeem, zowel de signaalintensiteit op de T2 gewogen beelden, als de T2-mapping zijn normaal in alle gevallen.(22)
Bij het bekijken van de argumenten voor niet ischemische myocardschade kan worden opgemerkt dat ook de T1 relaxatietijd nergens afwijkend was.(22,23) Wel werd driemaal een verhoging van het extracellulair volume (ECV) vastgesteld.(24) Op vier beelden zagen we zeer plaatselijke laattijdige aankleuring van het gadolinium contrast, echter nergens volgens het typische patroon verdacht voor myocarditis.(25)
Eén CMR, die ook een gestegen ECV vertoonde, toonde gelokaliseerde pericardeffusie. Er worden geen argumenten voor systolische linkerventrikel dysfunctie waargenomen. Alle beelden tonen een normale regionale en globale wandbewegingsactiviteit.
Samengevat betekent dit dat er geen enkele van de CMRs verdacht is voor myocarditis, zowel niet volgens de originele als volgens de actuele Lake Louise criteria.

De twee patiënten die een hospitalisatie ondergingen, hadden geen duidelijke afwijkingen op klinisch onderzoek, labo, ECG, echo of CMR.

Bovenstaande resultaten van fase II worden samengevat in tabel 3. Hierbij merken we op dat één van de patiënten uit de groep 'milde niet-cardiovasculaire symptomen' met een verhoogd BMI ook een verhoogd ECV toonde op CMR. Bij deze patiënt verdwenen alle symptomen zowel in rust als bij sportactiviteit binnen de 21 dagen. De andere afwijkingen vertoonden geen overlap en werden dus gedetecteerd bij verschillende patiënten.

Tab. 3 Samenvatting Fase II COVIDEX-studie.

Totaal **N=34**	Asymptomatisch N=2	Milde niet-cv N=14	Cardiovasculair N=18
Klinisch onderzoek (N=34)	Normaal	SBD 162mmHg 2 BMI > 25	2 BMI > 25
Labo (N=26)	Normaal	Normaal	Normaal
ECG (N=34)	Normaal	Normaal	TWI V1-V4 TWI V2, V3 en aVF TWI V3-V6, II, III en aVF ST-depressie V1, V3, V4 en III
Hartechografie (N=32)	Normaal	Normaal	Normaal
CMR (N=31)	Normaal	2x ECV>27% 1x ECV>27% + pericardeffusie	Normaal

Discussie

De pilootstudie van SKA gaf ons de unieke gelegenheid om op korte tijd heel wat informatie te verzamelen. Dit was enorm belangrijk gezien de snelheid waarmee de COVID-pandemie ons allen heeft overvallen. Met de pilootstudie is er een grote hoeveelheid data verzameld in de beginfase van deze pandemie. Hoewel de respondenten doorgaans jong en in goede gezondheid waren voor het doormaken van COVID-19 wordt uit de pilootstudie duidelijk dat 38% van de respondenten last heeft van cardiovasculaire symptomen bij diagnose. Dit is heel wat in vergelijking met andere virale infecties. Zo toont Bandt et al.(26) aan dat bij het doormaken van influenza slechts 5 tot 10% cardiovasculaire klachten heeft. Daarbij komt dat meer dan de helft van de patiënten aanhoudend last blijft hebben van deze klachten.
In figuur 4 zagen we dat meer dan de helft van de groep respondenten die bij diagnose milde niet-cardiovasculaire symptomen vertoonden alsnog symptomen bleef ervaren in rust of na sporthervatting. Dit bevestigt eerder onderzoek dat niet enkel patiënten met cardiovasculaire symptomen blijvende last kunnen ervaren. (9,10)

Bij materiaal en methode werden de beperkingen van deze studie al aangehaald. Wanneer in de pilootstudie over persisterende symptomen wordt gesproken, hebben we eigenlijk geen notie van hoelang de symptomen al aanhouden. Er wordt dus geen rekening gehouden met de kaap van 21 dagen, dewelke in de literatuur wordt gebruikt als definitie van persisterend.(27) Om deze reden werd de COVIDEX-studie uitgerold. Hier werden de beperkingen van de pilootstudie met een uitgebreidere vragenlijst weggewerkt. Het retrospectieve onderzoek (Fase I) ondersteunt de bevindingen van de pilootstudie. Hier kampte 57% van de patiënten met cardiovasculaire klachten bij diagnose. Een aanzienlijk aantal van de respondenten ondervond aanhoudende (voornamelijk cardiovasculaire) klachten na COVID-19.

Zoals reeds aangehaald is myocarditis een uitdagende diagnose gezien de heterogeniteit van de klinische presentaties. Volgens de European Society of Cardiology (ESC)(28) is een hartbiopsie nog steeds de gouden standaard. Dit houdt echter in dat alle patiënten met verdenking op myocarditis een biopsie, wat een invasief onderzoek is, zouden moeten ondergaan. Om dit tegen te gaan en de herkenning van myocarditis in de klinische praktijk te

verbeteren, stelt de ESC nieuwe criteria voor voor patiënten met een klinisch vermoeden van myocarditis. Deze zijn gebaseerd op een klinische presentatie die consistent is met de diagnose en de aanwezigheid van één of meer afwijkende niet-invasieve testen. Concreet moet myocarditis vermoed worden in de aanwezigheid van minstens één van de klinische verschijnselen gecombineerd met één of meer diagnostisch criteria. Bij asymptomatische patiënten vermoeden we myocarditis met twee of meer diagnostische criteria uit verschillende categorieën. Fase II van de COVIDEX-studie focust zich specifiek op het zoeken naar mogelijke hartschade ten gevolge van COVID-19 op basis van deze diagnostische criteria. (Figuur 9)

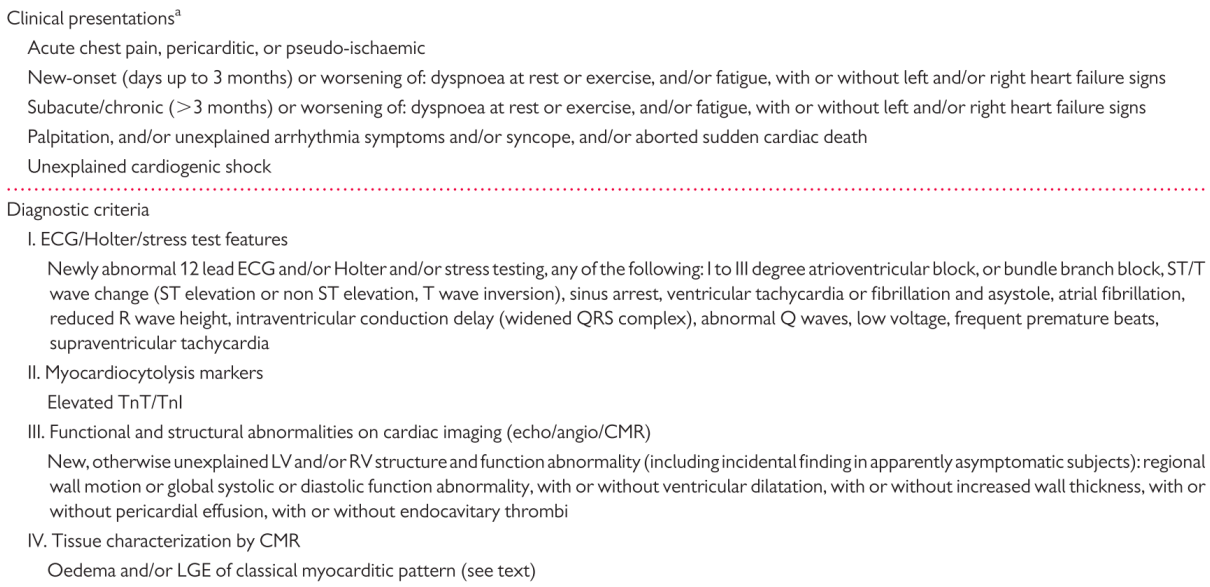


Fig. 9 Overzicht diagnostische criteria myocarditis.(28)

Op een bloedstaal worden bij myocarditis vaak gestegen inflammatoire parameters (sedimentatie, CRP en WBC) opgemerkt. Echter stijgen deze waarden ook in tal van andere aandoeningen, waardoor hun aantoonbare kracht zeer laag is. Gestegen troponinewaarden zijn veel specifieker voor hartschade, normale waarden sluiten myocarditis niet uit.(28)
Het elektrocardiogram (ECG) is gewoonlijk abnormaal bij myocarditis, hoewel ECG-tekens niet specifiek of gevoelig zijn.(28) In fase II van de COVIDEX-studie werden enkele ST en T-golf afwijkingen gedetecteerd. Een t-golfinversie (TWI) wordt gedefinieerd als een negatieve T-golf van ≥1 mm diep in twee of meer aaneengesloten afleidingen, met uitsluiting van afleidingen aVR, III en V1. De interpretatie van een TWI op het ECG bij atleten is allesbehalve eenvoudig.

Het onderscheid maken tussen een fysiologische en een pathologische variant is één van de grootste uitdagingen voor sportartsen en adviserende cardiologen.(20,29)

Verschillende echografische veranderingen kunnen voorkomen bij myocarditis. Zo kan zowel een globale ventriculaire disfunctie als een regionale wandbewegingsafwijking wijzen op hartspierontsteking. Fulminante myocarditis presenteert zich vaak met een niet-verwijd, verdikt en hypocontractiel linkerventrikel aangezien de intense ontstekingsreactie resulteert in interstitieel oedeem en verlies van ventriculaire contractiliteit.(28) Om de database te interpreteren werden de criteria van de American Society of Echocardiography gebruikt als referentiewaarden.(21) In fase II van de COVIDEX-studie kwam vooral de linkerventrikel dilatatie opvallend veel voor. Mihl et al(30) beschrijft bij uithoudingsatleten een fysiologische cardiale remodellering op basis van volume overbelasting bij training. Dit houdt in dat een op uithoudingsvermogen getraind hart een milde tot matige dilatatie van de linker hartkamers ontwikkelt, zonder een toename van de wanddikte. Onverklaarbare structurele of functionele veranderingen die kunnen wijzen op myocarditis kwamen niet voor.
Cardiovasculaire magnetische resonantie beeldvorming (CMR) biedt niet-invasieve weefselkarakterisering van het myocard en kan de diagnose van myocarditis ondersteunen.(28) Een 'International Consensus Group on CMR Diagnosis of Myocarditis'(31) publiceerde gedetailleerde aanbevelingen voor de niet-invasieve diagnose van myocarditis op basis van CMR (Lake Louise criteria). Deze criteria baseerden zich op afwijkingen in signaalintensiteit op T2-gewogen beelden, vroeg gadolinium enhancement en laat gadolinium enhancement (LGE). Indien twee van de drie criteria afwijkend waren sprak men over een groot vermoeden van myocarditis. CMR-weefselkarakterisering op basis van enkel signaalintensiteiten heeft enkele tekortkomingen. Technische vooruitgang, met name de ontwikkeling van mapping van T1- en T2-relaxatietijden, speelt hierop in en zorgde voor nieuwe, meer actuele criteria voor het opsporen van myocarditis op CMR (2018 Lake Louise criteria): bij patiënten met een klinisch vermoeden levert CMR een sterk bewijs voor acute myocard ontsteking als er ten minste één criterium in elk van de volgende twee categorieën positief is: een op T2 gebaseerde marker die wijst op myocardiaal oedeem (signaalintensiteit of relaxatietijd) én een op T1 gebaseerde marker die geassocieerde myocardschade aantoont (relaxatietijd, ECV of LGE). Hierbij kunnen pericard oedeem en linkerventrikel dysfunctie deze

criteria nog ondersteunen.(31) Kanttekening is dat een normale CMR virale vormen van myocarditis niet met 100% zekerheid kan uitsluiten.(28)

Wanneer we de resultaten van COVIDEX fase II bekijken, wordt opgemerkt dat geen enkele van de 34 patiënten verdacht is voor myocarditis op basis van de door ESC opgestelde criteria. (Figuur 9) Moulson et al.(10) en Daniels et al.(32) bevestigen deze resultaten. Uit grootschalige Amerikaanse onderzoeken wordt na grondige screening duidelijk dat de prevalentie van myocarditis na het doormaken van COVID-19 bij jonge competitieve sporters zeer laag is.(10)

Aanbevelingen

De eerste bronnen adviseerden om alle competitieve atleten te testen op myocarditis alvorens de sportieve activiteiten hervat mochten worden. We zien echter na verder onderzoek een tempering in deze aanbevelingen aangezien de feitelijke hartschade minder voorkomend was dan eerst gedacht. Huidige data (10,33,34) tonen aan dat atleten met milde niet-cardiovasculaire symptomen zeer weinig kans hebben op klinisch significante myocardschade. Aanhoudende cardiovasculaire symptomen of het terugkeren van cardiovasculaire symptomen bij de sportactiviteit zijn wel relevante risicofactoren op eventuele hartschade.

Zowel de resultaten van de pilootstudie als deze van COVIDEX ondersteunen deze aanbevelingen. Samen met SKA werd eind 2020 een stroomdiagram ontwikkeld om (sport)artsen te helpen in de beslissing rond sporthervatting na COVID-19. Dit advies is gebaseerd op de soort en de ernst van de symptomen. Ook hier wordt de onderverdeling van milde en matige niet-cardiovasculaire symptomen en cardiovasculaire symptomen gehanteerd. Met de inzichten van onderzoek naar hartschade na COVID-19 werd in 2022 een meer actueel advies ontwikkeld waarbij er enige terughoudendheid wordt aangeraden voor bijkomende onderzoeken (Figuur 10).(35)

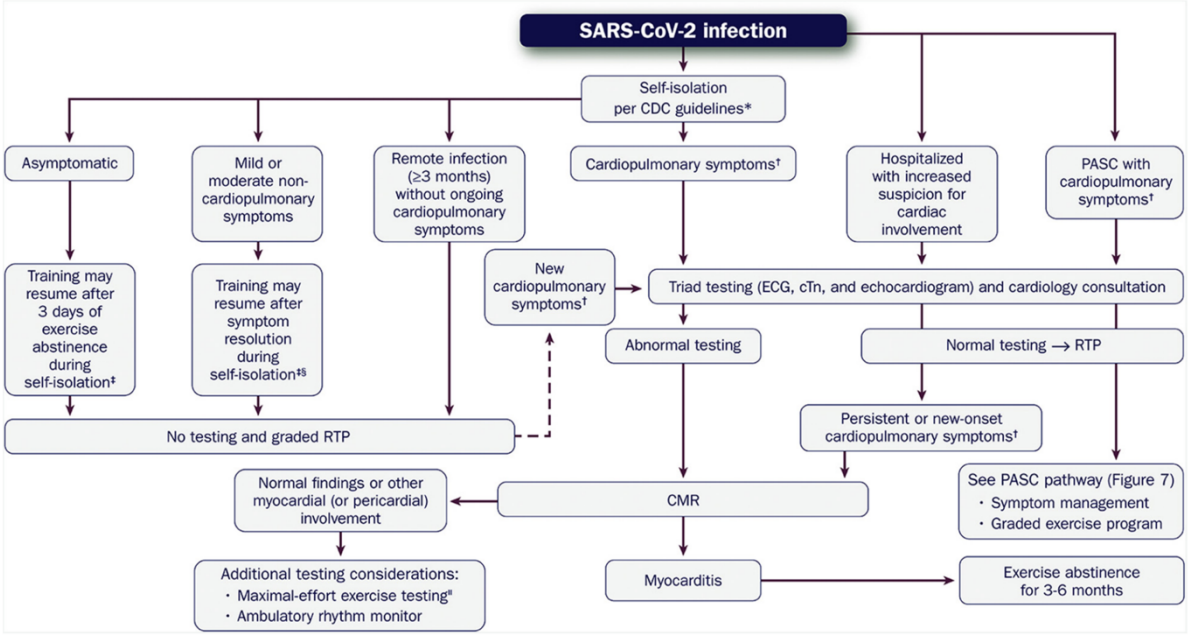


Fig. 10 stroomschema advies sporthervatting na COVID-19.(35)

Voor atleten die herstellen van COVID-19 met cardiopulmonale symptomen (pijn of benauwdheid op de borst, kortademigheid, hartkloppingen, duizeligheid of syncope) en/of atleten die een ziekenhuisopname nodig hadden (voornamelijk diegenen waarbij er een verhoogde verdenking bestaat voor cardiale betrokkenheid) is een cardiale oppuntstelling aangewezen voor de trainingen hervat worden. Deze bestaat eerst uit een combinatie van een rust ECG, bepaling van troponinespiegel en een hartechografie.
Bij asymptomatische patiënten en patiënten met symptomen die niet wijzen op cardiale betrokkenheid is een cardiale oppuntstelling niet langer aangeraden voor sporthervatting.
De eerste aanbevelingen spraken van een tiendaagse sportabstinentie in kader van angst voor cardiale aantasting. Met de huidige inzichten dat cardiale betrokkenheid zeldzaam is na het doormaken van een milde infectie wordt gesuggereerd dat deze activiteitbeperking niet langer noodzakelijk is.

Voor asymptomatische patiënten wordt drie dagen sport onthouding aangeraden om ervoor te zorgen dat men zeker is dat de symptomen zich niet in tweede instantie ontwikkelen. Bij atleten met milde of matige niet-cardiovasculaire symptomen moet training over het algemeen afgeremd worden totdat de symptomen verdwenen zijn. Geïsoleerd geur en/of smaakverlies zijn hierop een uitzondering. Gegradeerde sporthervatting moet bij alle atleten benadrukt worden om nauwlettend toezicht te houden op het ontwikkelen van nieuwe cardiovasculaire symptomen.
Er wordt momenteel aangeraden om iedereen met cardiovasculaire klachten een cardiale oppuntstelling te laten ondergaan. Echter komt uit de resultaten van de COVIDEX-studie naar voor dat meer dan de helft van de respondenten cardiovasculaire symptomen vertoont bij diagnose. De vraag is of we een patiënt die vier dagen last heeft van druk op de borst en kortademigheid bij het doormaken van COVID-19 naar de cardioloog moeten doorsturen indien deze klachten vanzelf verdwijnen en ook niet terugkomen bij sporthervatting. Dit omdat effectieve hartschade zeer zeldzaam is. Patiënten met aanhoudende cardiovasculaire klachten en met klachten die terug opkomen bij de sportactiviteit zijn zeker wel gebaat bij een verdere cardiale oppuntstelling.

Sinds de introductie van vaccinaties tegen COVID-19 zijn er verschillende publicaties die wijzen op een verband tussen vaccinatie en het optreden van myocarditis. Deze casussen tonen aan dat dit in het merendeel van de gevallen draait om jonge mannelijke individuen na het plaatsen van de tweede dosis mRNA-vaccin (Pfizer-BioNTech en Moderna). Gevallen van myocarditis gemeld na COVID-19-vaccinatie worden meestal binnen enkele dagen na vaccinatie gediagnosticeerd, terwijl gevallen van typische virale myocarditis een indolent verloop kunnen hebben met symptomen die soms weken tot maanden aanwezig zijn. Tevens verdwijnen klinische symptomen over het algemeen vrij snel, dit zonder behandeling of enkel met een pijnbehandeling. Ernstige complicaties van myocarditis na vaccinatie worden niet gerapporteerd.(36,37) Ondanks zeldzame gevallen van myocarditis laat de baten-risicobeoordeling voor COVID-19-vaccinatie een gunstig evenwicht zien voor alle leeftijds- en geslachtsgroepen daarom wordt COVID-19-vaccinatie aanbevolen voor iedereen ≥12 jaar. (38)

SKA ontwikkelde in samenwerking met *gezondsporten* een infographic over COVID-19 en sport (Figuur 11). Er wordt ingezoomd op sporten tijdens en na een infectie met SARS-Cov-2, alsook sporten na vaccinatie. Deze infographic is een handige tool voor (huis)artsen om patiënten te informeren. Zo kan deze belangrijke informatie snel veel verschillende sporters bereiken.

De aanpassing van de COVIDEX-studie, met toevoeging van vragen naar covid-vaccinatie en bijhorende symptomen, werd gedaan in het kader van de COVIVAX-studie. Deze studie werd opgesteld om de gevolgen van covidvaccinatie in kaart te brengen. De resultaten van deze studie vallen buiten deze masterthesis.

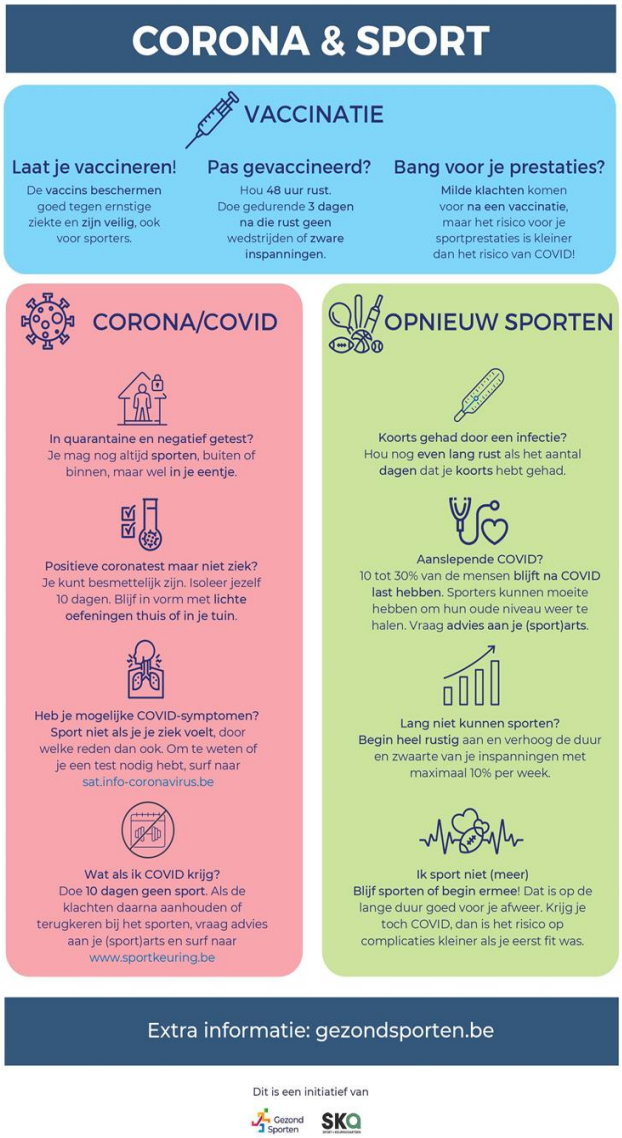


Fig. 11 infographic over COVID-19 en sport

Conclusie

Zowel de pilootstudie als Fase I van de COVIDEX-studie tonen aan dat persisterende cardiovasculaire klachten na een COVID-19 infectie zeer veel voorkomen in vergelijking met ander virale infecties. Dit gaat louter om de klinische symptomen. In Fase II van de COVIDEX-studie wordt duidelijk dat effectieve hartschade, dewelke kan worden opgemerkt door het vrijkomen van troponinen, ritmestoornissen op ECG of littekenweefsel op CMR juist zeldzaam is. Deze bevindingen hebben geleid tot een minder terughoudend advies naar sporthervatting toe, zeker bij patiënten zonder cardiovasculaire symptomen.

Referentielijst

1. Tfi MR, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. Clinica Chimica Acta [Internet]. 2020;508(January):254–66. Available from: www.elsevier.com/locate/cca Review

2. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2021;19(7):877–88. Available from: https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1863146

3. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The covid-19 pandemic: A global health crisis. Physiol Genomics. 2020;52(11):549–57.

4. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. J Card Fail [Internet]. 2020;26(6):470–5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009

5. Silva A, Siqueira S, De Assis S, De Souza Rangel F, Santos NO, Freitas S, et al. Possible Molecular Mechanisms. Viruses. 2021;13(viii).

6. Brito D, Meester S, Yanamala N, Patel HB, Balcik BJ, Casaclang-Verzosa G, et al. High Prevalence of Pericardial Involvement in College Student Athletes Recovering From COVID-19. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(3):541–55.

7. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31(5):1003–8.

8. 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(11):1265–73.

9. Cavigli L, Frascaro F, Turchini F, Mochi N, Sarto P, Bianchi S, et al. A prospective study on the consequences of SARS-CoV-2 infection on the heart of young adult competitive athletes: Implications for a safe return-to-play. Int J Cardiol. 2021;336(January):130–6.

10. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, Harmon KG, Kliethermes SA, Patel MR, et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. Circulation. 2021;256–66.

11. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19 : Evidence from front-line clinical observation in Wuhan , China ☆. Int J Cardiol. 2020;311(January):116–21.

12. Schultheiss H peter, Baumeier C, Aleshcheva G, Bock C, Escher F. Viral Myocarditis — From Pathophysiology to Treatment. 2021;1–25.

13. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2012;59(9):779–92. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.074

14. Zorzi A, Marra MP, Rigato I, De Lazzari M, Susana A, Niero A, et al. Nonischemic left ventricular scar as a substrate of life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in competitive athletes. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016 Jul 1;9(7).

15. Schnell F, Claessen G, Gerche A La, Bogaert J, Lentz PA, Claus P, et al. Subepicardial delayed gadolinium enhancement in asymptomatic athletes: let sleeping dogs lie? Br J Sports Med [Internet]. 2016 Jan 1;50(2):111. Available from: http://bjsm.bmj.com/content/50/2/111.abstract

16. Ilbäck NG, Fohlman J, Friman G. Exercise in coxsackie B3 myocarditis: Effects on heart lymphocyte subpopulations and the inflammatory reaction. Am Heart J. 1989;117(6):1298–302.

17. Hurwitz B, Issa O. Management and Treatment of Myocarditis in Athletes. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2020;22(12):1–11.

18. Eichhorn C, Bière L, Schnell F, Schmied C, Wilhelm M, Kwong RY, et al. Myocarditis in Athletes Is a Challenge: Diagnosis, Risk Stratification, and Uncertainties. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(2):494–507.

19. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, Nishimura RA, Ackerman MJ, Estes NAM, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes with Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientif. J Am Coll Cardiol. 2015;66(21):2362–71.

20. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International Recommendations for Electrocardiographic Interpretation in Athletes. 2017.

21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. Journal of the American Society of Echocardiography. 2005;18(12):1440–63.

22. Kim PK, Hong YJ, Im DJ, Suh YJ, Park CH, Kim JY, et al. Myocardial T1 and T2 mapping: Techniques and clinical applications. Vol. 18, Korean Journal of Radiology. Korean Radiological Society; 2017. p. 113–31.

23. Małek ŁA, Werys K, Kłopotowski M, Śpiewak M, Miłosz-Wieczorek B, Mazurkiewicz Ł, et al. Native T1-mapping for non-contrast assessment of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy — comparison with late enhancement quantification. Magn Reson Imaging [Internet]. 2015;33(6):718–24. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0730725X15000995

24. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: A comprehensive review. Vol. 18, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. BioMed Central Ltd.; 2016.

25. Tijmes FS, Thavendiranathan P, Udell JA, Seidman M, Hanneman K. Cardiac mri assessment of nonischemic myocardial inflammation: State of the art review and update on myocarditis associated with covid-19 vaccination. Radiol Cardiothorac Imaging. 2021;3(6).

26. Greaves K, Oxford JS, Price CP, Clarke GH, Crake T. The Prevalence of Myocarditis and Skeletal Muscle Injury During Acute Viral Infection in Adults Measurement of Cardiac Troponins I and T in 152 Patients With Acute Influenza Infection [Internet]. Available from: https://jamanetwork.com/

27. Petek BJ, Moulson N, Baggish AL, Kliethermes SA, Patel MR, Churchill TW, et al. Prevalence and clinical implications of persistent or exertional cardiopulmonary symptoms following SARS-CoV-2 infection in 3597 collegiate athletes: a study from the Outcomes Registry for Cardiac Conditions in Athletes (ORCCA). Br J Sports Med. 2022 Aug 1;56(16):913–8.

28. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Joutrnal. 2013;34(33):2636–48.

29. D'Ascenzi F, Anselmi F, Adami PE, Pelliccia A. Interpretation of T-wave inversion in physiological and pathological conditions: Current state and future perspectives. Vol. 43, Clinical Cardiology. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 827–33.

30. Mihl C, Dassen WR, Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. 2008.

31. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. Vol. 72, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2018. p. 3158–76.

32. 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 Sep 1;6(9):1078–87.

33. Martinez MW, Tucker AM, Bloom OJ, Green G, DiFiori JP, Solomon G, et al. Prevalence of Inflammatory Heart Disease Among Professional Athletes With Prior COVID-19 Infection Who Received Systematic Return-to-Play Cardiac Screening. JAMA Cardiol [Internet]. 2021 Jul 1;6(7):745–52. Available from: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0565

34. 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 Sep 1;6(9):1078–87.

35. Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, Chung EH, Spatz ES, Ammirati E, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2022 May 3;79(17):1717–56.

36. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. Circulation. 2022 Sep 6;146(10):743–54.

37. Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech CB, Broder KR, et al. Myocarditis Cases Reported after mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US from December 2020 to August 2021. JAMA. 2022 Jan 25;327(4):331–40.

38. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines. Vol. 144, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 471–84.

Bijlagen

Bijlage 1 – Goedgekeurd protocol

Effect of CoVid-19 and Exercise on Myocardial Fibrosis and Ventricular Arrhythmias (CovidEx)

Introduction

Cardiac involvement has been reported in acute COVID-19 disease, with rates of acute cardiac injury ranging between 7.2 and 40.9% (in hospitalized patients).[1]

Two recent papers describe cardiac MRI (CMR) findings in patients recovered from COVID-19. The first series consists of 26 recovered moderate-to-severe COVID-19 illness (10 male, median age 38, IQR 32-45) who underwent CMR a median of 47 days (IQR36-58) after onset of cardiac symptoms.[2] The findings in these patients were compared to those in 20 controls without cardiovascular disease or systemic inflammation. Eight patients (31%) showed focal linear subepicardial and patchy midwall LGE, with a median LGE/myocardium ratio of 7.2% (IQR 6.2-8.4%). In patients with positive CMR findings (58%) RV ejection fraction was lower (36.5%) as compared to the EF in those with negative CMR findings (41.1%) and healthy controls (46.1%).

The second series describes 100 recovered COVID-19 patients (53 male, median age 49 years (IQR 45-53 years).[3] The findings in these patients were compared to those in 50 healthy controls and 57 risk-factor matched controls. Most patients recovered at home (n=67, 18 asymptomatic, 49 mild to moderate symptoms). The remaining 33 patients required hospitalization (2 intubated, 17 non-invasive ventilation, oxygen supplementation in the remaining 28 patients). Hs-TroponinT rise was documented in 15 patients during hospitalization. The median time from COVID-19 diagnosis to CMR was 71 days (IQR 64-92 days). On the day of the CMR, Hs-TroponinT was detectable in 71 patients and significantly elevated in 5 patients. Chest pain was reported by 17 patients, palpitations by 20. CMR showed a statistically lower LVEF (56%) and RVEF (56%) as compared to healthy controls (60% and 60%) and risk-factor matched patients (61% and 59%). In total 78 patients showed abnormal CMR findings, of whom 73 showed increased myocardial T1, 60 increased myocardial T2, 22 pericardial enhancement, 32 myocardial LGE and 12 an ischemic type of LGE.

Very recently a small series of 26 athletes (15 males, mean age 19.5) who suffered from COVID-19 (12 of them symptomatic) was reported.[4] CMR was performed after 11-53 days of quarantine. Four athletes showed signs of myocarditis (15%) and 8 additional athletes demonstrated LGE (31%).

These findings point towards a higher than expected rate of cardiac involvement in COVID-19 patients and potentially ongoing myocardial inflammation. Importantly, both myocarditis and the presence of LGE in myocarditis have been associated with sudden cardiac death.[5,6] In athletes the presence of non-ischemic pattern of LGE has been reported, with a prevalence in the range of 4.7-6.8%.[7,8] The percentage of affected myocardium in a group of asymptomatic marathon runners with a non-ischemic pattern of LGE was around 1.2% (range 0.2-7.7%).[8]

Several expert panels or sports cardiologists have proposed algorithms to take care of and counsel athletes who recovered from COVID-19 and plan to return to sports.[9-11] These

proposals are solely based on expert opinion, as formal data and longer term follow-up are lacking.
The goal of the current study is two-tiered:
1. Systematically inventorize the effect of a COVID-19 infection on the heart of athletes through cardiac imaging and function testing.
2. Get insight in the rhythmological impact of a prior COVID-19 infection in athletes.

Methods
Athletes (professional or recreational but aiming to participate in competitions), performing mixed-type or endurance sports as defined by Pelliccia et al.[12] who:
1. have recovered from a proven (either by PCR, serology or chest CT) COVID-19 infection
2. are more than 1-month post onset of symptoms or the first positive PCR and
3. are willing to start (or are) exercising again
are eligible for this study. Exclusion criteria are:
1. known prior cardiac fibrosis
2. known or newly diagnosed coronary artery disease
3. allergy or contraindications for gadolinium contrast.
4. unwillingness or impossibility to give informed consent
5. Presence of edema on the MRI
The relevant+ sports federations and their physicians will be made aware of the project via e-mail and referred to the study website (www.covidex.be) for more information. Recruitment of volunteers will then be conducted via the study website in agreement with the most recent General Data Protection Regulation guidelines. All interested subjects will be asked to register via a secured online application on the website which generates a unique code for each individual. Subsequently, this code can be used by the study candidate to gain access to a screening questionnaire via a separate link on the website. As such, the questionnaire data are coded and cannot be linked to the personal data. The link to the screening questionnaire is connected to RedCap, a web-based, electronic data capture tool for research studies supported by KULeuven (https://gbiomed.kuleuven.be/english/IT/it-solutions/Redcap). All research data will be coded and stored in RedCap in accordance with GDPR. As part of the questionnaire, participants will be asked permission to be contacted for further investigations as per the study protocol. Only participants capable of providing informed consent will be included in the study. From the respondents to this questionnaire who fulfill the inclusion criteria, random individuals will be asked to participate in the study with a 1:1:all distribution over the three consecutive groups.
Baseline investigations will depend on the clinical presentation of the athlete. Three groups are identified:
1. Group 1: Asymptomatic/mildly symptomatic: anosmia, ageusia, headache, mild fatigue, fever ≤3d, myalgias ≤3d , mild upper respiratory tract illness, and mild gastrointestinal illness
2. Group 2: Moderate to severe symptoms: at least 2 of: persistent fever ≥4d, chills ≥4d, myalgias ≥4d, lethargy impairing ADL ≥4d, dyspnea during ADL ≥4d, and chest tightness ≥4d. Or cardiac symptoms: dyspnea, exercise intolerance, chest tightness, dizziness, (pre)syncope, and (new onset) palpitations.
3. Group 3: Hospitalized: all athletes admitted for COVID-19, whether or not on the ICU.

- Group 1 will undergo a thorough history, physical examination, ECG, laboratory tests for hs-TnT and hsCRP, echocardiography at rest, 5-day-Holter and CMR. These examinations will take place at least 30 days after the first symptoms or positive test. Follow-up with 5d Holtermonitoring will be performed as pointed out with the grey crosses in the table. Depending on the results further investigation may be required. The planning for these individuals is depicted in grey in the table. This part of the study is interventional in nature (not according to standard of care in those individuals).

TABLE 1	Begin	6 maand	1 jaar	3 jaar
Clinical History	x			
Physical Examination	x			
ECG	x			
Blood Sample (hsTn, hsCRP)	x			
Echocardiography	x			
5d Holtermonitor	x	x	x	x
CMR	x			

-Groups 2 and 3 will undergo a more extensive evaluation: a thorough history, clinical examination, ECG, laboratory tests for hs-TnT and hsCRP, echocardiography at rest, CPET, Pulmonary function testes, 5d Holter, late potentials and CMR.

TABLE 2	Begin	6 maand	1 jaar	3 jaar
Clinical History	x			
Physical Examination	x			
ECG	x			
Blood Sample	x			
Echocardiography	x			
CPET	x			
Longfunctieonderzoek	x			
X-echo*	x			
Late potentials	x			
5d Holter	x	x	x	x
ILR implantation*	x			
CMR	x			

*Only if sings of myocardial involvement are present.

If in any athlete the CMR shows signs of fibrosis or myocarditis, an exercise echocardiography will be performed additionally. Those subjects will be part of a more extensive follow-up schedule (both white and grey in Table 2).

In the case of the presence of a non-ischemic pattern of LGE or raised myocardial T2 implantation of an ILR will be proposed as a part of the study. This then will be remotely followed-up through telemonitoring. Follow-up with 5d-Holter monitoring will be performed as well in all those individuals.

Primary outcome measures:

1. Percentage of athletes with CMR abnormalities as compared with historical controls, ideally matched for sports type, gender, age and training-intensity. (Master@Heart, Pro@Heart).
2. Arrhythmic burden on ILR
3. Arrhythmic burden on Holter

Secondary outcome measures:

1. Occurrence of (pre) syncope or sudden cardiac death
2. Change in VO2max and respiratory thresholds (VT1, VT2) between baseline and 6 months training after COVID-19
3. Long-term evolution of cardiac function (echocardiography) in those with reduced LV and/or RV function at baseline
4. Long-term evolution of cardiac morphology (CMR – 3 years) in those with reduced LV and/or RV function at baseline, and/or with LGE≥3% or raised myocardial T2 at baseline.
5. Comparison of arrhythmia burden between those with and those without signs of fibrosis on CMR

Based on a prevalence of non-ischemic type fibrosis in non-CoVid-19 athletes of around 5%[7] and 20% as a conservative estimate in CoVid-19 athletes[3,4], a sample size of 73 was calculated to achieve a power of 0.8 and a confidence level of 0.95. To compensate for potential dropouts the sample size of the study was set at 100.

Statistical Analysis

- Primary outcome measures:
- Percentage of athletes with CMR abnormalities as compared with historical controls, ideally matched for sports type, gender, age and training-intensity. Chi Square or Fisher Exact testing after propensity score matching
- Arrhythmic burden on ILR . These data will be analyzed as a function of percentage LGE: these percentages will be divided in above and below median, those two groups will then be evaluated for arrhythmia burden, data will be analyzed with Chi Square or Fisher Exact testing as appropriate
- Arrhythmic burden on 5d Holter - all analysis will be performed with non-parametric comparisons: Mann Whitney U test
  - Number of VPB/24h
  - Number of Couplets/24h
  - Number of Triplets/24h
  - Number of NSVT/24h
  - More complex arrhythmias
- Secondary outcome measures:
- Occurrence of (pre) syncope or sudden cardiac death (Fisher Exact)
- Change in VO2max and respiratory thresholds (VT1, VT2) between baseline and 6 months training after COVID-19 paired sample T-test
- Long-term evolution of cardiac function (echocardiography) in those with reduced LV and/or RV function at baseline Wilcoxon Signed rank test
- Long-term evolution of cardiac morphology (CMR – 3 years) in those with reduced LV and/or RV function at baseline, and/or with LGE≥3% or raised myocardial T2 at baseline. Descriptive
- Comparison of arrhythmia burden between those with and those without signs of fibrosis on CMR Mann Whitney U test

Serious Adverse Events

Definitions

Adverse Event (AE)

An AE is any untoward medical occurrence in a patient or subject during an experiment, and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment.

An AE can therefore be any unfavourable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom or disease temporally associated with the use of a product, whether or not considered related to the product. Any worsening (i.e., any clinically significant adverse change in the frequency or intensity of a pre-existing condition) should be considered an AE.

Adverse Reaction (AR)

An AR is any untoward and unintended responses to an investigational medicinal product or to an experiment and, when an investigational product is concerned, related to any dose administered.

Serious Adverse Event (SAE)

An SAE is any untoward medical occurrence that results in any of the following:

- Death
- A life-threatening[a] experience
- In-patient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation
- A persistent or significant disability or incapacity
- A congenital anomaly or birth defect
- Important medical events that may be considered an SAE when - based on appropriate medical judgement - they may jeopardize the subject and may require medical or surgical intervention to prevent one of the above outcomes

[a] *The term "life threatening" in the definition of SAE refers to an event in which the subject was at risk of death at the time of the event. It does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it was more severe.*

Recording of adverse events (AEs)

The risks associated with the study-specific interventions are as follows:

-ECG: sometimes the electrodes can cause skin discoloration.

-Blood sample/IV infusion: very rarely hematoma or infection can occur

-CMR: there is a small but existing risk of an allergic reaction to Gadolinium, thermal burns, fatigue, headaches, hypotension, tinnitus and irritability.

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2705217/)

-Implantation of an ILR: very rarely a hematoma or infection can occur at the site of implantation. Also allergic reactions to the local anesthetic or disinfectant are possible.

The participant will be asked to report any adverse event related to the study-specific intervention to the study team. These reported events will be documented by the Investigator in the source documents and reported to the Sponsor through the (e)CRF.

The following minimum information should be recorded for each adverse reaction (AR):

- AE description
- start and stop date of the AR
- severity

- seriousness
- causality assessment to the study interventions
- outcome

Reporting to the Ethics Committee

The sponsor will assess whether any relevant safety information that becomes available during the study should be reported ad hoc to the EC.

The sponsor has the obligation to, once a year throughout the clinical trial (or on request), submit a progress report to the EC containing an overview of all SARs (Serious Adverse Reactions) occurred during the reporting period and taking into account all new available safety information received during the reporting period.

References

1. Wei ZY, Qian HY, Huang J, Geng YJ. Pathogenesis and Management of Myocardial Injury in Coronavirus Disease 2019. Eur J Heart Fail 2020.
2. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. JACC Cardiovasc Imaging 2020.
3. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020.
4. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. JAMA Cardiol 2020.
5. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, et al. Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in High School Athletes in the United States. Mayo Clin Proc 2016;91:1493-502.
6. Grun S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. Journal of the American College of Cardiology 2012;59:1604-15.
7. Merghani A, Maestrini V, Rosmini S, et al. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Disease in Masters Endurance Athletes With a Low Atherosclerotic Risk Profile. Circulation 2017;136:126-37.
8. Breuckmann F, Mohlenkamp S, Nassenstein K, et al. Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. Radiology 2009;251:50-7.
9. Dores H, Cardim N. Return to play after COVID-19: a sport cardiologist's view. British journal of sports medicine 2020.
10. Phelan D, Kim JH, Chung EH. A Game Plan for the Resumption of Sport and Exercise After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. JAMA Cardiol 2020.
11. Verwoert GC, de Vries ST, Bijsterveld N, et al. Return to sports after COVID-19: a position paper from the Dutch Sports Cardiology Section of the Netherlands Society of Cardiology. Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation 2020;28:391-5.
12. Pelliccia A, Caselli S, Sharma S, et al. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement: recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete's heart. European heart journal 2018;39:1949-69.

Annex to the Protocol for participation of University Hospitals Leuven

SPONSOR:
Sponsor: a clearly identified sponsor for this Study is required in accordance with article 2 LEH.
UZ ANTWERPEN is Sponsor of the Study.

LIST OF ABBREVIATIONS AND RELEVANT DEFINITIONS
"LEH" means the Belgian law of 7 May 2004 concerning experiments on the human person.
"**GDPR**" means the General Data Protection Regulation 2016/679.

COMPLIANCE
In order to ensure the same quality and safety standards in patient care for clinical research as commonly applied by University Hospitals Leuven in its regular activities in accordance with the Joint Commission International standards adopted by University Hospitals Leuven, Sponsor shall comply with the following obligations: (a) Sponsor will use trained and qualified employees or contractors to manage and coordinate the Study; (b) Sponsor will ensure that multi-center Study reporting is reliable and valid, statistically accurate, ethical, and unbiased. The same requirements are applicable if multi-center Study data and multi-center Study results are provided to University Hospitals Leuven; (c) Sponsor will not grant incentives to Study participants or University Hospitals Leuven staff that would compromise the integrity of the research; (d) Sponsor is responsible for monitoring and evaluating the quality, safety, and ethics of the Study and will respect University Hospitals Leuven's policies and processes when performing such monitoring and evaluation activities; (e) Sponsor will protect the privacy and confidentiality of the Study participants' data in accordance with all applicable laws and regulations.

Sponsor is the party receiving the (pseudonymized) Study participants' data from University Hospitals Leuven who determines, alone or with others, the purposes and means of the processing of personal data ("Data"), and who, for the purposes of the Study, is subject to the rights and obligations as 'data controller' set forth under the GDPR in relation to the processing of personal data. Sponsor agrees that the Data: (a) is to be used only for the purposes as described in the protocol; (b) will not be used for commercial purposes and (c) will not be transferred to a third party. Sponsor as 'data controller' shall provide sufficient safeguards in respect of the administrative, technical and organizational measures for processing Data and take all necessary measures to protect the confidentiality, privacy and prevention from accidental or unauthorized destruction, accidental loss, as well as from alteration, access and any other unauthorized processing of the Data. Sponsor agrees not to contact or make any effort to identify data subjects who are or may be the source of the Data. University Hospitals Leuven is responsible for providing the (pseudonymized) Data to Sponsor who processes personal data on behalf of the 'data controller', and who is subject to the rights and obligations as 'data processor' set forth under the GDPR in relation to the processing of Data. University Hospitals Leuven remains 'data controller' of the personal data of its patients processed for other purposes than the conduct of the Study (i.e. for care or other academic research purposes).

REGULATION STATEMENT

This study will be conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (version 7, October 2013) and in accordance with the LEH and GDPR.

COMPENSATION FOR INJURY

Article 29 LEH is applicable. Sponsor shall provide insurance coverage for Study participants.

Gunstig advies Ethisch Comité

COVID 19: hartaandoeningen bij sporters

Dossiernr.:	MP018471
Masterproef:	Masterproef I HAIO, 2020 – 2023
Faculteit/opleiding:	Faculteit Geneeskunde - Master in de huisartsgeneeskunde
Studiefase:	eerste fase
Academiejaar:	2021-2022
Korte omschrijving / abstract:	Sinds maart 2020 is COVID 19 niet meer weg te denken uit het dagelijkse leven. Iedere huisarts komt hier dagelijks mee in aanraking. Er zijn verschillende onderzoeken die de interactie tussen COVID 19 en hartaandoeningen aantoont. Enerzijds geeft het doormaken van COVID 19 aanleiding tot het ontwikkelen van verschillende hartaandoeningen, met in het bijzonder myocarditis. Anderzijds geven aangeboren hartaandoeningen meer problemen bij een besmetting met SARS-CoV-2. Sporten kan een trigger zijn voor ritmestoornissen. Tijdens het sporten vragen we meer van onze hartspier. Indien deze reeds beschadigd is door het doormaken van COVID 19 zou de kans op ritmestoornissen nog groter kunnen zijn. Helaas kan niet elke persoon die COVID 19 doormaakte volledig gescreend worden op hartaandoeningen. Samen met SKA (vereniging voor sport en keuringsartsen) is er de voorbije maanden hard gewerkt aan richtlijnen in verband met de return to sport na COVID 19. Deze worden weergegeven aan de hand van een flowchart. Zo kan de huisarts aan de hand van de symptomen beslissen welke testen er allemaal noodzakelijk zijn voor een return to sport. Echter zijn er nog een aantal zaken niet duidelijk. Wat is nu juist de incidentie van hartaandoeningen na het doormaken van COVID-19? Welke hartaandoeningen komen dan voor? Zorgen deze aandoeningen voor problemen of zijn deze zelf-limiterend? Heeft intensief sporten een invloed op het ontwikkelen van de hartaandoeningen? Zijn er symptomen of eenvoudige testen (bijvoorbeeld labo) die huisartsen kunnen gebruiken om te bepalen welke patiënten voor verder onderzoek moeten doorverwezen worden?
Website:	https://www.covidex.be/nl/the-heart-study-of-athletes-with-covid-19/
Toegepaste technieken:	Deel 1: aan de hand van een vragenlijst zoveel mogelijk mensen proberen te bereiken die COVID 19 reeds doormaakten. Deel 2: een deel van de respondenten oproepen voor meer uitgebreide onderzoeken, waaronder een cardiale MRI.
Gewenste taal van communicatie:	nl
Promotor:	Prof. Dr. Guido Claessen (u0078301)
Copromotor:	Prof Dr Jan Verbakel (u0042064)
Organisatie:	KU Leuven
Dienst:	Cardiologie
Discipline:	Masterproef
Extra groepsleden:	Malou Lyssens malou.lyssens@student.kuleuven.be r0798720

De verstrekte informatie toont aan dat het onderzoek in het kader van de masterproef integraal deel uitmaakt van een studie die reeds werd goedgekeurd door een erkend ethisch comité.

U hoeft bijgevolg geen nieuw dossier in te dienen in het kader van uw masterproef. Wel dient u het UZ/KU Leuven toe te voegen als nieuw deelnemend centrum aan het huidige dossier indien dit nog niet het geval was. Gelieve u bij het betreffende comité te informeren en u te conformeren aan de daar geldende procedures en hun adviezen te volgen.

Onder voorbehoud van de volledigheid en correctheid van de door u verstrekte gegevens, krijgt u hierbij de goedkeuring om het onderzoek in het kader van de masterproef te starten.

Wij willen u erop attent maken dat u zelf verantwoordelijk blijft voor uw onderzoek. Bovendien doet elke wijziging aan de door u verstrekte gegevens omtrent de onderzoeksopzet elke eerdere goedkeuring vervallen. U dient in dat geval een amendement te maken aan uw huidig dossier bij het comité dat eerder uw dossier goedkeurde.