COVID-19 en aanhoudende klachten in de eerstelijnszorg

Prospectief cohortonderzoek in België en 10 andere Europese landen

Sofie Jacobs en Leen Wyckmans, Universiteit Antwerpen

Promotor: Samuel Coenen, Universiteit Antwerpen

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2022 – 2023

Abstract:

- **Achtergrond:** Tijdens de COVID-19 pandemie focuste veel onderzoek zich op gehospitaliseerde patiënten met deze ziekte en hun follow-up. Deze prospectieve studie in België en 10 andere Europese landen voerde structurele follow-up uit van niet-gehospitaliseerde patiënten die COVID-19 hadden doorgemaakt.
- **Onderzoeksvraag:** Hoe frequent rapporteren patiënten in ambulante setting na een COVID-19 infectie langdurig symptomen, over welke symptomen gaat het en hoe lang blijven deze symptomen aanwezig?
- **Methode:** Voor deze prospectieve cohortstudie rekruteerden we in 2020 en 2021 in België, net zoals in 10 andere Europese landen volwassen, ambulant behandelde patiënten die COVID-19 doormaakten. De follow-up bestond uit het telefonisch afnemen van vragenlijsten, die peilden naar de aanwezigheid van symptomen en hun ernst. De vragenlijsten werden afgenomen op week 2, 4, 8 en 12 na met PCR bevestigde besmetting, en vervolgens maandelijks tot het bereiken van de oorspronkelijke gezondheidstoestand met een maximale follow-up van 1 jaar.
- **Resultaten:** Van de 57 Belgische en 213 patiënten uit 10 andere Europese landen ontwikkelden 79 patiënten (n=248; 32%, 95%BI: 26%-38%) Long COVID (i.e. persisteren of ontwikkelen van nieuwe symptomen 3 maanden na de initiële COVID-19 infectie). Na 1 jaar ondervonden 23 patiënten (n=247; 9%, 95%BI: 6%-13%) nog symptomen. In de eerste weken na besmetting zijn vermoeidheid, hoofdpijn en hoest de frequentst gerapporteerde klachten. Geur- en smaakverlies worden dan ook vaak vermeld en als het meest ernstig bevonden. Nadien neemt de frequentie en de ernst van de symptomen gradueel af. Op week 12 zijn vermoeidheid en geurverlies het vaakst gerapporteerd. Op week 24 zijn dit vermoeidheid, smaakverlies en dyspnoe. Op week 52 zijn dit geurverlies, smaakverlies en vermoeidheid. De ernst van deze symptomen varieert van zeer mild tot zeer ernstig.
- **Conclusie:** *Long COVID* is veelvoorkomend bij ambulant behandelde patiënten. Bij een op drie patiënten duurt het langer dan 3 maanden om terug te keren naar de oorspronkelijke gezondheidstoestand. Bijna een op tien ondervindt nog klachten 1 jaar na de besmetting.

Sleutelwoorden:

COVID-19, eerstelijnszorg, aanhoudende symptomen, long-COVID, post-COVID

Inhoudsopgave

Dankwoord:....4
Disclaimer:....4
Financiering:....4
Lijst van gebruikte afkortingen:....5
Inleiding:....6
Methoden:....7
Resultaten:....9
Discussie:....23
Samenvatting algemene bevindingen....23
Vergelijking met bestaande literatuur....23
1. Hoe frequent rapporteren patiënten in ambulante setting na een COVID-19 infectie langdurig symptomen?....23
2. Welke langdurige symptomen rapporteren patiënten in ambulante setting na een COVID-19 infectie?....24
3. Hoe lang blijven deze symptomen aanwezig bij patiënten in ambulante setting na een COVID-19 infectie?....25
Sterktes en zwaktes....25
Conclusie:....26
Referenties....27
Bijlagen....29
Persoonlijke reflectie Sofie Jacobs....30
Persoonlijke reflectie Leen Wyckmans....32
Rapportering: STROBE checklist....34
Goedgekeurd protocol....36
Gunstig advies Ethisch Comité....44

Dankwoord:

Met oprechte dank aan onze promotor, Prof. Dr. Samuel Coenen, voor de betrokkenheid, ondersteuning en professionele begeleiding bij het verwezelijken van deze masterproef. We bedanken alle patiënten die bereid waren mee te werken aan dit wetenschappelijk onderzoek, alsook Dr. Neel Messeyne en Dr. Pieter-Jan Coene voor het verzamelen van de data in regio Leuven. Bedankt aan groepspraktijk Burenzorg en huisartsenpraktijk Zwaantjes voor de boeiende HAIO-jaren en de gelegenheid om patiënten te includeren voor deze masterproef als deel van het CALIP onderzoek. We bedanken ook de CALIP hoofdonderzoekers om ons de gegevens van de studie beschikbaar te stellen.

Disclaimer:

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 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.

Financiering:

Dit onderzoek werd niet extern gefinancierd.

Lijst van gebruikte afkortingen:

BMI	*Body Mass Index*
CALIP	*COVID-19 And Lingering Symptoms In Primary care patients*
COVID-19	*Corona Virus Disease 2019*
ICD-10	*International Classification of Diseases code 10*
PASC	*Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection*
PCR	*Polymerase chain reaction*
SARS-CoV-2	*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
WHO	*World Health Organization*

Inleiding:

COVID-19 zorgde voor een wereldwijde pandemie die ons nog steeds in zijn greep houdt (1). Dit tot 2019 ongekende virus zorgde ervoor dat er in de medische wereld snel stappen vooruit moesten worden gezet. Al snel was er sprake van dramatische sterftecijfers en overvolle ziekenhuizen. Drastische maatregelen werden genomen zodat de draagkracht van de ziekenhuizen niet zou worden overschreden. De focus in de medische wereld lag lange tijd op het opvangen en behandelen van patiënten met acute en ernstige COVID-19 infectie. Na ontslag uit het ziekenhuis volgde er dan vaak nog een lange revalidatie (2). Echter naarmate de pandemie vorderde, werd het duidelijk dat er ook bij mensen die een milde COVID-19 infectie doormaken nog lange tijd symptomen kunnen aanslepen. Dit wordt '*Long COVID*', '*Post-COVID-19-syndrome*' of '*PASC*' (*Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection*) genoemd. Deze klachten kunnen tot enkele weken, maar soms meerdere maanden na een infectie aanhouden (3). De WHO definieert *Long COVID* als het persisteren of ontwikkelen van nieuwe symptomen 3 maanden na de initiele COVID-19 infectie (4).

Al snel werd wetenschappelijk onderzoek opgestart om meer inzicht te krijgen in de prognose en verder verloop van deze aanslepende symptomen. De eerste studies focusten zich vooral op gehospitaliseerde patiënten (5, 6). Kennis omtrent de lange termijn uitkomsten van patiënten met een ambulant behandelde COVID-19 infectie is nog schaars. Ondertussen verschijnen er wereldwijd meer en meer initiatieven om dit aspect van de pandemie te onderzoeken (7). Zulke onderzoeken zijn nodig om patiënten perspectief te kunnen bieden en om zorgverleners meer inzicht te geven in de prognose. Met onze masterproef willen we hieraan bijdragen door te onderzoeken hoe frequent patiënten in ambulante setting na een COVID-19 infectie langdurig symptomen rapporteren, over welke symptomen het gaat en hoe lang deze symptomen aanwezig blijven. Daarom werkten we mee aan de *COVID-19 And Lingering symptoms In Primary care patients* (CALIP) studie waarvoor in verschillende Europese landen patiënten met een milde COVID-19 infectie geïncludeerd werden en gedurende een jaar opgevolgd. De Belgische CALIP patiënten werden geïncludeerd in Antwerpen en Leuven. Wij voerden dit onderzoek uit in Antwerpen en twee collega-onderzoekers deden dit in Leuven. Tot hiertoe werden slechts de resultaten gepubliceerd voor de follow-up tot 3 maanden (8). In deze masterproef presenteren we de resultaten voor de deelnemers in België en voor alle deelnemers aan de CALIP studie voor de gehele follow-up.

Methoden:

De CALIP studie werd uitgevoerd in België, Denemarken, Duitsland, Frankrijk, Georgië, Ierland, Italië, Nederland, Polen, Roemenië en Zweden (8).

Vraagstelling

De CALIP studie wil het ziekteverloop van een COVID-19 infectie beschrijven, met name de aanwezigheid van aanhoudende symptomen bij volwassen patiënten met een bevestigde COVID-19 diagnose met milde tot matige klachten die ambulant werden behandeld. Hoe frequent rapporteren deze patiënten langdurige symptomen, over welke symptomen gaat het en hoe lang blijven deze aanwezig?

Patiëntenrekrutering

Het betreft een prospectieve exploratieve studie bij volwassen patiënten met een bevestigde *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) infectie en symptomen die passen bij COVID-19 (*International Classification of Diseases code 10* (ICD-10) U07.1 COVID-19)(9).

Inclusiecriteria:

- PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie
- Milde tot matige symptomen
- Maximum 13 dagen sinds positieve test
- Leeftijd van 18 jaar of ouder
- Niet gehospitaliseerd

De Belgische patiënten werden gerekruteerd uit de opleidingspraktijken van de twee onderzoekers in Antwerpen (SJ en LW) en de twee onderzoekers in Leuven (NM en PC). Deze klassieke opleidingspraktijken zijn gelegen in de regio's met postcodes 1800, 2018, 2660 en 3680. De geïncludeerde patiënten werden door de onderzoekers geïnformeerd over het verloop van het onderzoek en een geschreven informed consent werd bekomen van alle deelnemers. In alle deelnemende landen was het doel om 30 patiënten te rekruteren, al deze patiënten samen vormen de steekproef voor de CALIP studie.

Dataverzameling

Tijdens een telefoongesprek werden vragenlijsten met op voorhand vastgelegde vragen en antwoordopties overlopen. De vragen omvatten initiële symptomen, aanhoudende symptomen, welke impact deze symptomen hebben op het welzijn en dagelijkse activiteiten en het gebruik maken van gezondheidszorg. De vragenlijsten kunnen worden opgevraagd bij de onderzoekers.

De eerste vragenlijst werd zo snel mogelijk na de laboratorium bevestigde SARS-CoV-2 infectie afgenomen (maximum 13 dagen). Nadien vond de follow-up plaats op week 2, week 4, week 8, week 12 en vervolgens elke maand door een vervolgvragenlijst die per telefoon werd afgenomen totdat er compleet herstel optrad of tot een maximale follow-up van 1 jaar. Volledige resolutie van de symptomen werd gedefinieerd als twee opeenvolgende bevestigingen dat de patiënt volledig hersteld was en teruggekeerd naar de oorspronkelijke gezondheidstoestand vanaf de derde follow-up (week 8).

De patiënten werden gevraagd om hun symptomen (koorts, hoest, dyspnoe, keelpijn, vermoeidheid, hoofdpijn, eetlustverlies, gastro-intestinale klachten, spierpijn, smaakverlies, geurverlies, mentale symptomen, emotionele gevoeligheid) te beoordelen op een schaal in termen van ernst: zeer mild, mild, matig, ernstig, zeer ernstig.

Ook werd de impact (niets, een beetje, matig, best wel veel, extreem) op dagelijkse activiteiten (opleiding/werk, inkomen, zorg voor (klein)kinderen, huishoudelijke taken, sporten, sociaal leven, hobby's) bevraagd. Voor de onderzoeksvragen van deze masterproef gebruikten we enkel de data over de symptomen van de patiënten. De collega's uit Leuven verdiepten zich in de data omtrent de impact op dagelijkse activiteiten.

Data werden verzameld in een beveiligde online tool (SurveyXact), waarin enkel de onderzoeks-ID's van de patiënten werden opgenomen. De namen, telefoonnummers en onderzoek-ID's van de patiënten werden apart bewaard op een beveiligde universitaire server totdat follow-up was voltooid. Alle gegevens werden ons vervolgens ter beschikking gesteld om te gebruiken voor deze masterproef.

Indien de opvolging van een patiënt gestaakt werd vooraleer herstel bereikt was (bv. omwille van telefonische onbereikbaarheid of de wens van de patiënt tot stopzetting van de opvolging) werd deze als een *drop out* beschouwd.

Statistische analyse

Categorische data worden weergegeven met aantallen en percentages. Continue data worden gepresenteerd met hun mediaan en interkwartielbereik. De karakteristieken van de Belgische en de niet-Belgische patiënten werden vergeleken om eventuele significante verschillen aan het licht te brengen. Voor het vergelijken van proporties werd er gebruik gemaakt van de chi-kwadraat test, voor het vergelijken van medianen de Mann-Whitney U test. Een Kaplan-Meier analyse werd uitgevoerd voor de terugkeer naar de gezondheidstoestand voorafgaande aan de COVID-19 infectie. Patiënten werden als hersteld beschouwd op het moment dat ze geen symptomen meer rapporteerden of hun gezondheid zoals voordien ervaarden. Uit de reeds gepubliceerde resultaten van de CALIP studie (eerste 12 weken follow-up) blijkt dat bij patiënten met obesitas (BMI ≥30) de tijd tot herstel langer was dan bij niet-obese patiënten. Wij voerden daarom een Kaplan-Meier analyse uit voor patiënten zonder (BMI <30) en patiënten met obesitas (BMI ≥30) voor de volledige 52 weken follow-up. Alle analyses werd uitgevoerd door middel van SPSS v27.0 software.

Voor de rapportering van dit onderzoek volgden we de STROBE *reporting guideline (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)* (10). In bijlage is de checklist toegevoegd met indicatie van op welke pagina's de desbetreffende items aan bod komen.

Resultaten:

Wat betreft de Belgische deelnemers, werden er 30 patiënten voor Antwerpen geïncludeerd en 27 patiënten voor Leuven tussen december 2020 en mei 2021. In de volledig CALIP studie werden er 270 patiënten geïncludeerd, variërend tussen de 14 en 36 patiënten per land. Hun karakteristieken worden weergegeven in Tabel 1.

De mediaan van de leeftijd van de Belgische patiënten was 38 jaar en 54% was vrouw. Comorbiditeit was aanwezig bij 39% van de patiënten, meestal cardiovasculaire aandoeningen. 59% had een normaal gewicht (BMI: 18.5-24.9); niemand had ondergewicht (BMI: <18.5), 25% had overgewicht (BMI: 25-29.9) en 16% had obesitas (BMI: ≥30).

De mediaan van de leeftijd van alle deelnemende patiënten was 50 jaar en 60% was vrouw. Comorbiditeit was aanwezig bij 45% van de patiënten, ook meestal cardiovasculaire aandoeningen. 49% had een normaal gewicht (BMI: 18.5-24.9); 2% had ondergewicht (BMI: <18.5), 31% had overgewicht (BMI: 25-29.9) en 18% had obesitas (BMI: ≥30).

Bij het vergelijken van de karakteristieken van de Belgische en de andere patiënten waren de Belgische patiënten jonger dan de andere deelnemers. De andere kenmerken waren niet statistisch significant verschillend (Tabel 1).

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken bij aanvang van de CALIP studie

	België	**CALIP zonder België**	p-waarde*	**CALIP totaal**
Patiëntkarakteristieken	N=57	N=213		N=270
Vrouw, n (%)	31 (54)	130 (61)	0,364	161 (60)
Leeftijd (jaren), mediaan (interkwartielbereik)	38 (26)	52 (23)	<0,001	50 (24)
BMI (kg/m^2) mediaan (interkwartielbereik)	24,2 (6,5)	25,2 (6,2)	0,571	25 (6,2)
Actief roker, n (%)	5 (9)	32 (15)	0,393	37 (14)
Comorbiditeit, n (%)	22 (39)	99 (47)	0,288	121 (45)
Chronische respiratoire aandoening	3 (14)	17 (8)	0,486	20 (7)
Diabetes	2 (9)	12 (5,6)	0,520	14 (5.2)
Cardiovasculaire aandoening	7 (32)	50 (23,5)	0,066	57 (21.1)
Andere**	10 (46)	37 (17,4)	0,101	47 (17.4)

* <0,05 is statistisch significant. Voor het vergelijken van proporties werd er gebruik gemaakt van de chi-kwadraat test, voor het vergelijken van medianen de Mann-Whitney U test.

** Waaronder allergie (hooikoorts), psychiatrische aandoening, psoriasis, acne inversa, Multiple endocriene neoplasie type 1, hyperthyroïdie, reumatische aandoeningen en longcarcinoom, mammacarcinoom in voorgeschiedenis.

Patiëntenflow en ernst van de symptomen in België

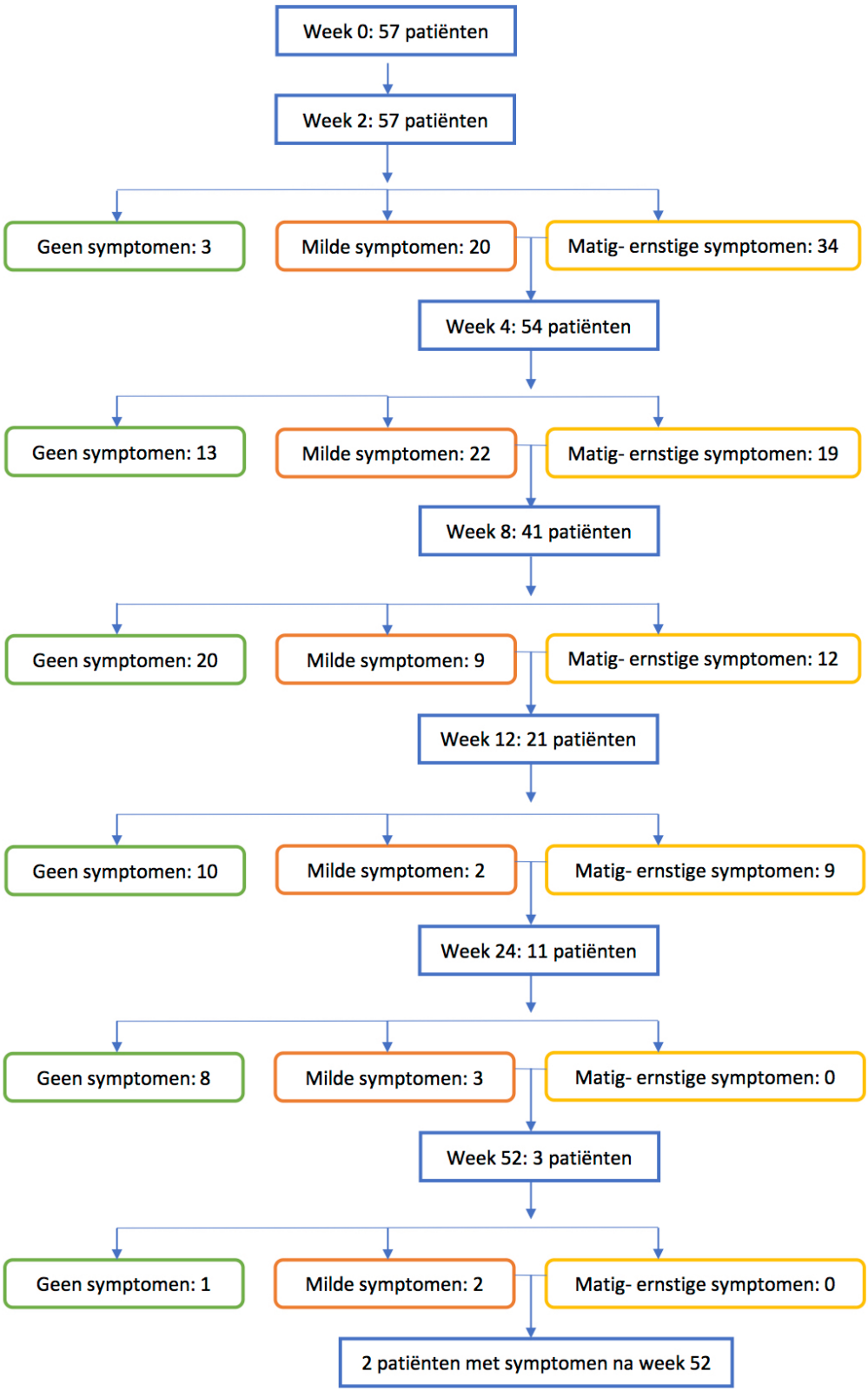
Figuur 1 toont de patiëntenstroom van de Belgische deelnemers en de ernst van de gerapporteerde symptomen. De proportie van de patiënten die COVID-19 gerelateerde symptomen vertoont, daalt van 54/57 (95%; 95%BI: 89%-100%) op week 2, tot 41/57 (72%; 95%BI: 60%-84%) op week 4, tot 21/57 (37%; 95%BI: 24%-49%) op week 8 en tot 11/57 (20%; 95%BI: 9%-30%) op week 12 (*Long COVID* volgens de WHO definitie). Op week 24 rapporteert 3/57 (5%; 95%BI: 0%-11%) nog symptomen. Op week 52 bedraagt dit nog 2/57 (4%; 95%BI: 0%-8%). Bij de Belgische deelnemers waren er geen *drop outs*.

Patiëntenflow en ernst van de symptomen in de volledige CALIP studie

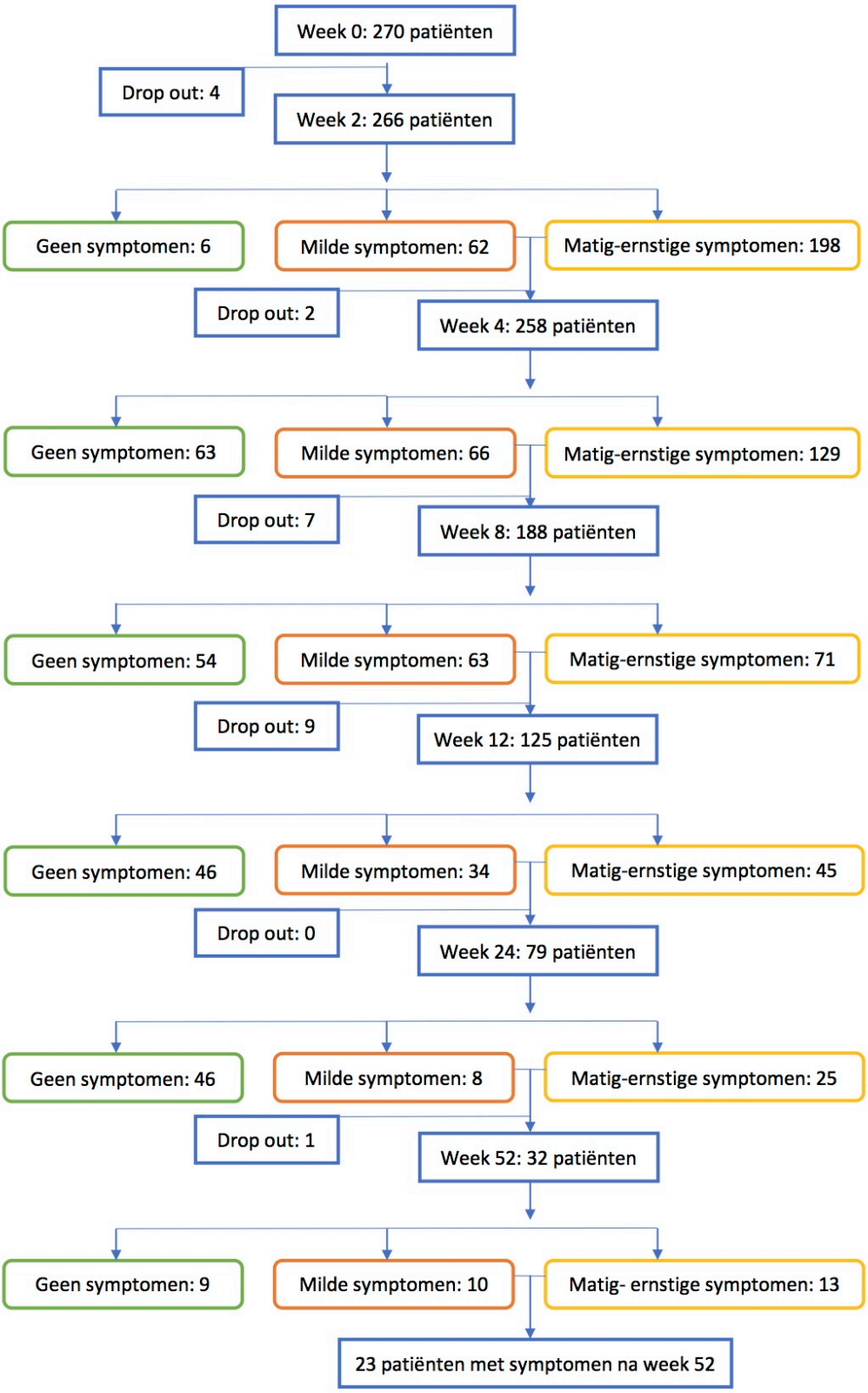
Figuur 2 toont de patiëntenstroom van alle CALIP deelnemers en de ernst van de gerapporteerde symptomen. De proportie van de patiënten die COVID-19 gerelateerde symptomen vertoont, daalt van 260/266 (98%; 95%BI: 96%-100%) op week 2, tot 195/264 (74%; 95%BI: 69%-79%) op week 4, tot 134/257 (52%; 95%BI: 46%-58%) op week 8 en tot 79/248 (32%; 95%BI: 26%-38%) op week 12 (*Long COVID* volgens de WHO definitie). Op week 24 rapporteert 33/248 (13%; 95%BI: 9%-18%) nog symptomen. Op week 52 bedraagt dit nog 23/247 (9%; 95%BI: 6%-13%). In de volledige CALIP studie waren er 23 *drop outs*.

Figuur 3 is een visuele voorstelling, Kaplan-Meier curve, van de tijd tot terugkeer naar de oorspronkelijke gezondheidstoestand voor de Belgische patiënten. Figuur 4 betreft de niet-Belgische patiënten, figuur 5 de patiënten van de gehele CALIP studie. Zoals eerder in de methoden vermeld, werd hersteld gedefinieerd als twee opeenvolgende bevestigingen dat de patiënt teruggekeerd was naar de oorspronkelijke gezondheidstoestand vanaf de derde follow-up (week 8). In figuur 6 wordt er in een Kaplan-Meier curve onderscheid gemaakt tussen de tijd tot herstel voor de patiënten zonder (BMI <30) en met obesitas (BMI ≥30). Deze analyse betreft 253 patiënten gezien van 17 patiënten de BMI niet kon berekend worden wegens ontbreken van gegevens over lengte en/of gewicht. De mediane tijd tot herstel voor de patiënten zonder obesitas bedraagt 12 weken (95%BI: 11-13) en voor de patiënten met obesitas bedraagt deze 16 weken (95%BI: 13-19).

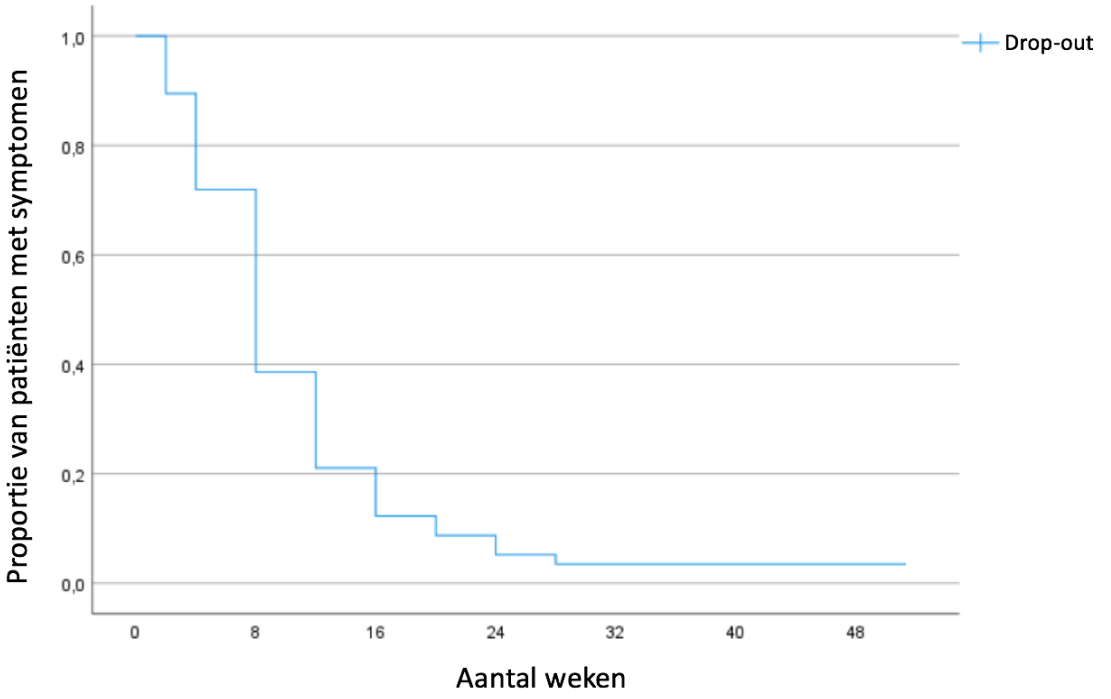
Figuur 1 Patiëntenstroom van de Belgische deelnemers aan de CALIP studie



Figuur 2: Patiëntenstroom van al de deelnemers aan CALIP studie

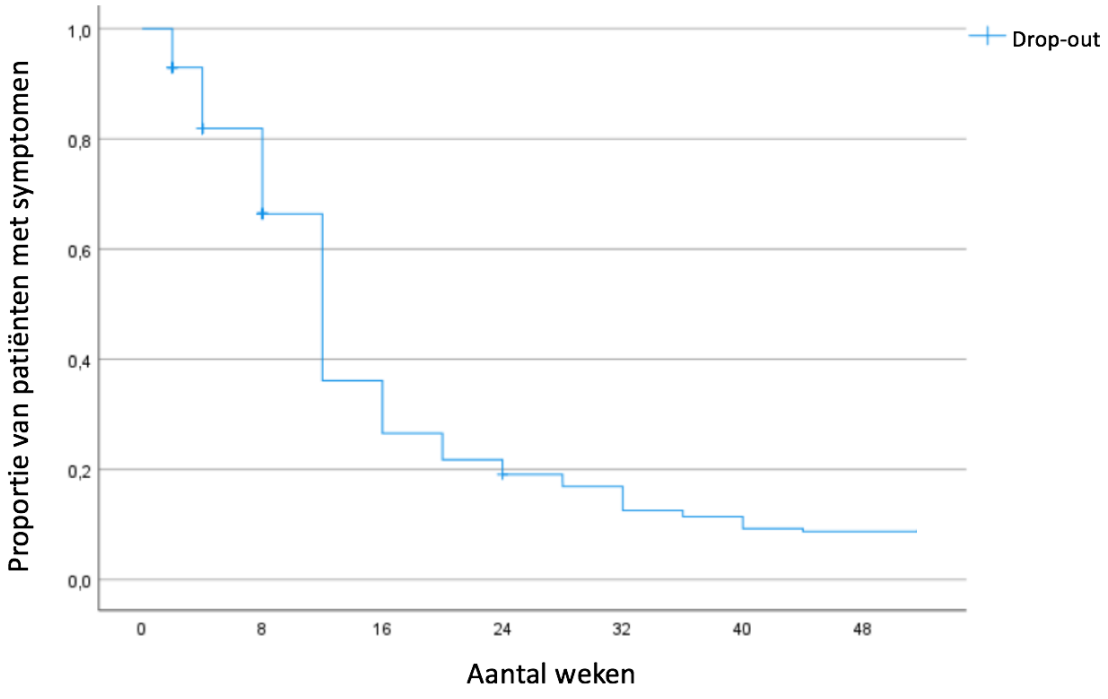


Figuur 3: Kaplan-Meier curve voor de tijd tot herstel van de Belgische patiënten in de CALIP studie



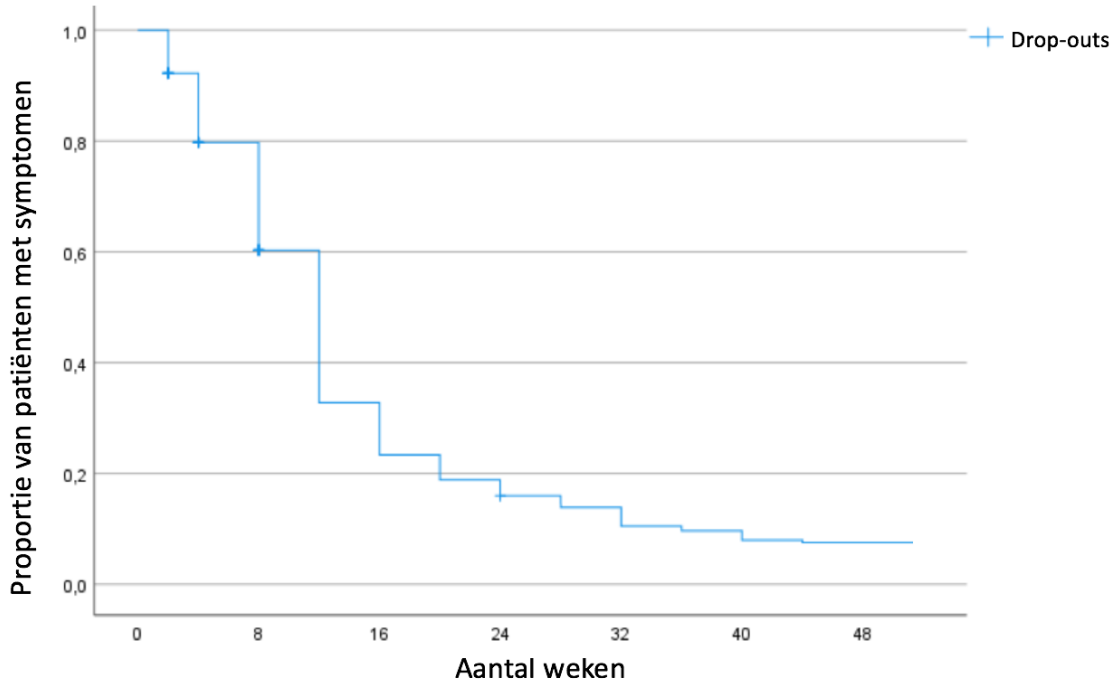
Aantal *'at risk'*	57	22	7	3	2	2	2

Figuur 4: Kaplan-Meier curve voor de tijd tot herstel van de niet-Belgische patiënten in de CALIP studie



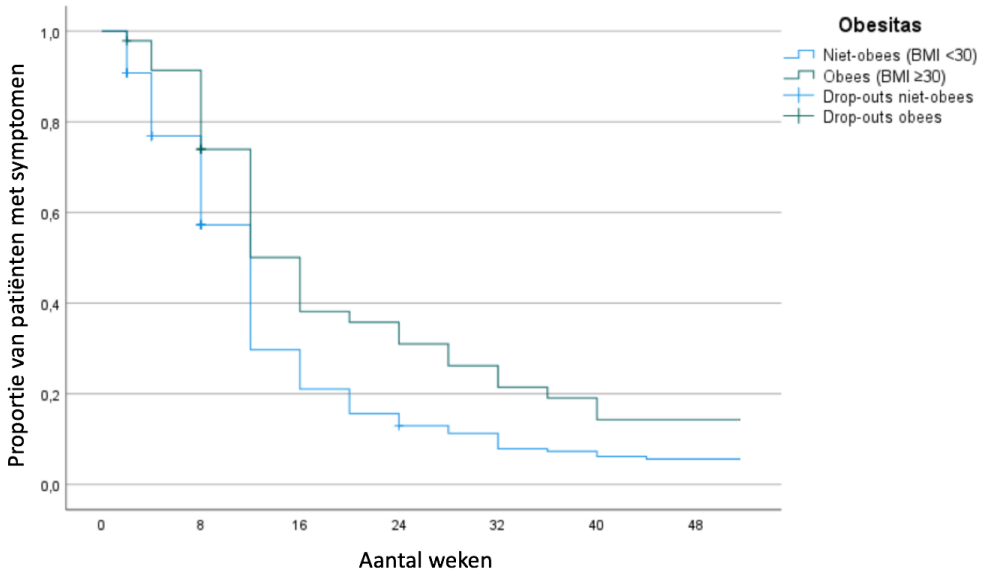
Aantal 'at risk'	213	125	50	35	23	17	17

Figuur 5: Kaplan-Meier curve voor de tijd tot herstel van alle patiënten in de CALIP studie



Aantal *'at risk'*	270	147	55	37	24	18	17

Figuur 6: Kaplan-Meier curve voor de tijd tot herstel van alle patiënten in de CALIP studie: obese (BMI ≥30) versus niet-obese (BMI <30) patiënten



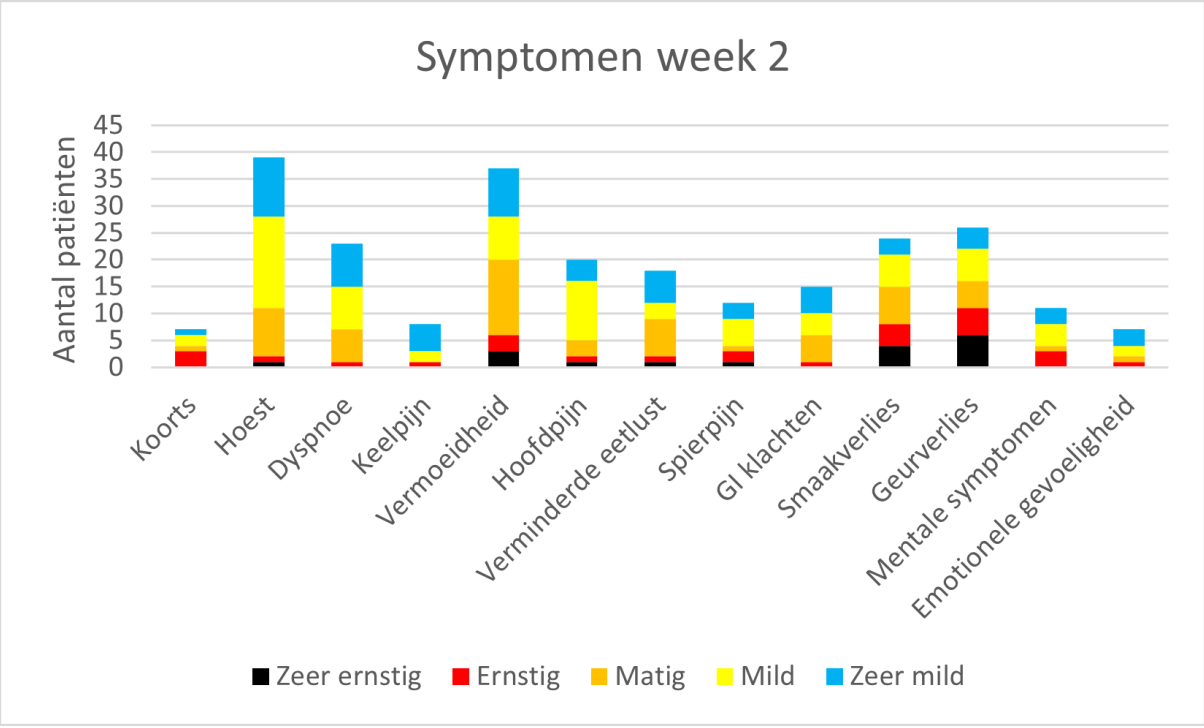
Aantal '*at risk*' zonder obesitas	206	106	39	23	14	11	10
Aantal '*at risk*' met obesitas	47	31	16	13	9	6	6

Specificatie van de symptomen in België tijdens 52 weken follow-up

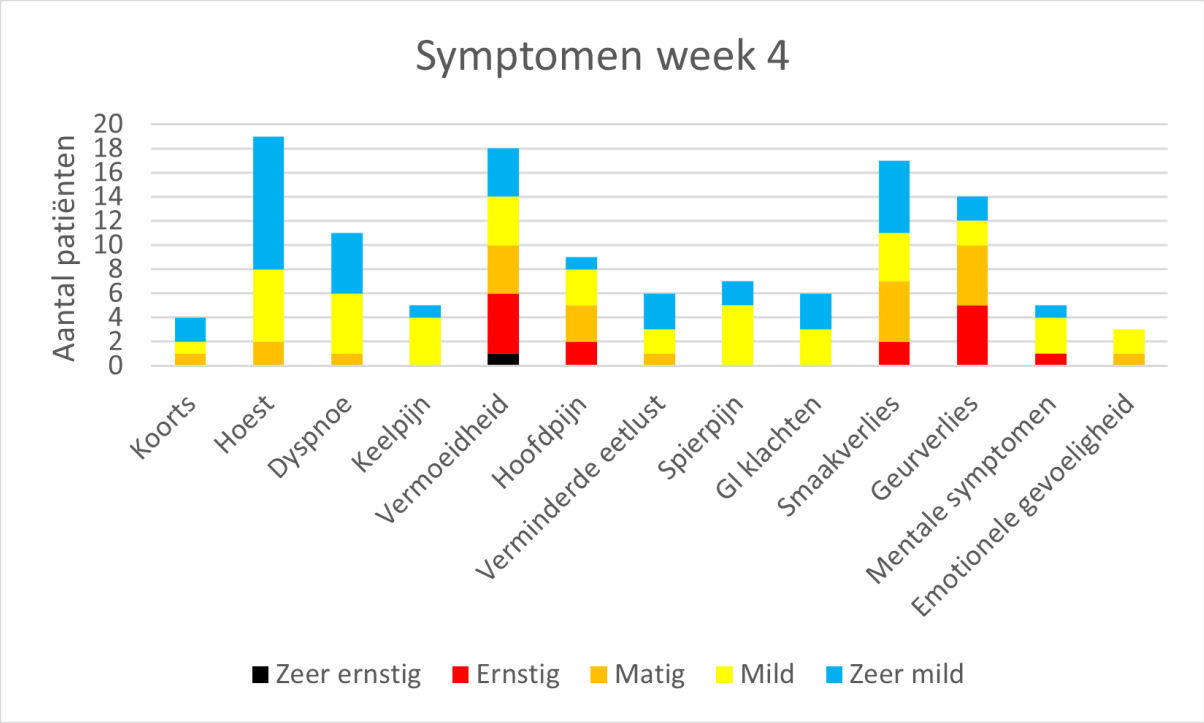
Figuren 7, 8, 9 en 10 tonen de aanwezigheid van symptomen en hun ernst van week 2 tot en met week 12 voor de Belgische deelnemers. Op week 0 is vermoeidheid het meest gerapporteerde symptoom (47/57, 83%; 95%BI: 73%-92%), gevolgd door hoofdpijn (43/57, 75%; 95%BI: 64%-87%) en hoest (40/57, 70%; 95%BI: 58%-82%). Op week 2 zijn hoest (39/57, 68%; 95%BI: 56%-80%), vermoeidheid (37/57, 65%; 95%BI: 53%-77%) en geurverlies (26/57, 46%; 95%BI: 33%-59%) de vaakst gerapporteerde symptomen, waarvan geurverlies als het meest ernstig ervaren wordt. Nadien neemt de frequentie en ernst van de symptomen gradueel af. Op week 12 blijven geurverlies (7/57, 12%; 95%BI: 4%-21%), smaakverlies (4/57, 7%; 95%BI: 0%-14%) en vermoeidheid (4/57, 7%; 95%BI: 0%-14%) de vaakst gerapporteerde symptomen. Hierbij wordt het geurverlies het meest als ernstig ondervonden. Andere symptomen die nog voorkomen op week 12 zijn hoest, kortademigheid, hoofdpijn en spierpijn.

Figuren 11 en 12 tonen de aanwezigheid van symptomen en hun ernst op week 24 en 52 voor de Belgische deelnemers. Op week 24 zijn de symptomen die nog gerapporteerd worden dyspnoe (1/57, 2%; 95%BI: 0%-5%), smaakverlies (2/57, 4%; 95%BI: 0%-8%) en geurverlies (2/57, 4%; 95%BI: 0%-8%). Op week 52 zijn de aanhoudende symptomen geurverlies (2/57, 4%; 95%BI: 0%-8%), smaakverlies (1/57, 2%; 95%BI: 0%-5%) en emotionele gevoeligheid (2/57, 4%; 95%BI: 0%-8%). Deze symptomen worden allen als zeer mild aangegeven.

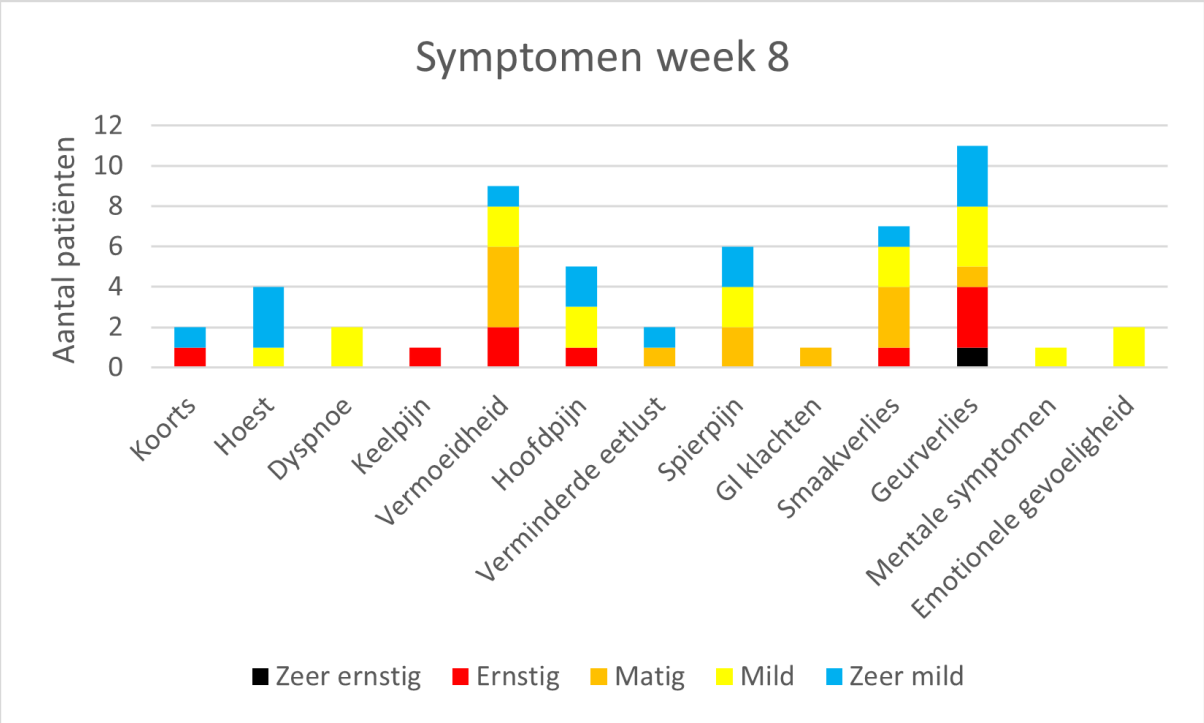
Figuur 7: Symptomen en hun ernst bij patiënten in de Belgische huisartspraktijk 2 weken na PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie met milde tot matige symptomen.



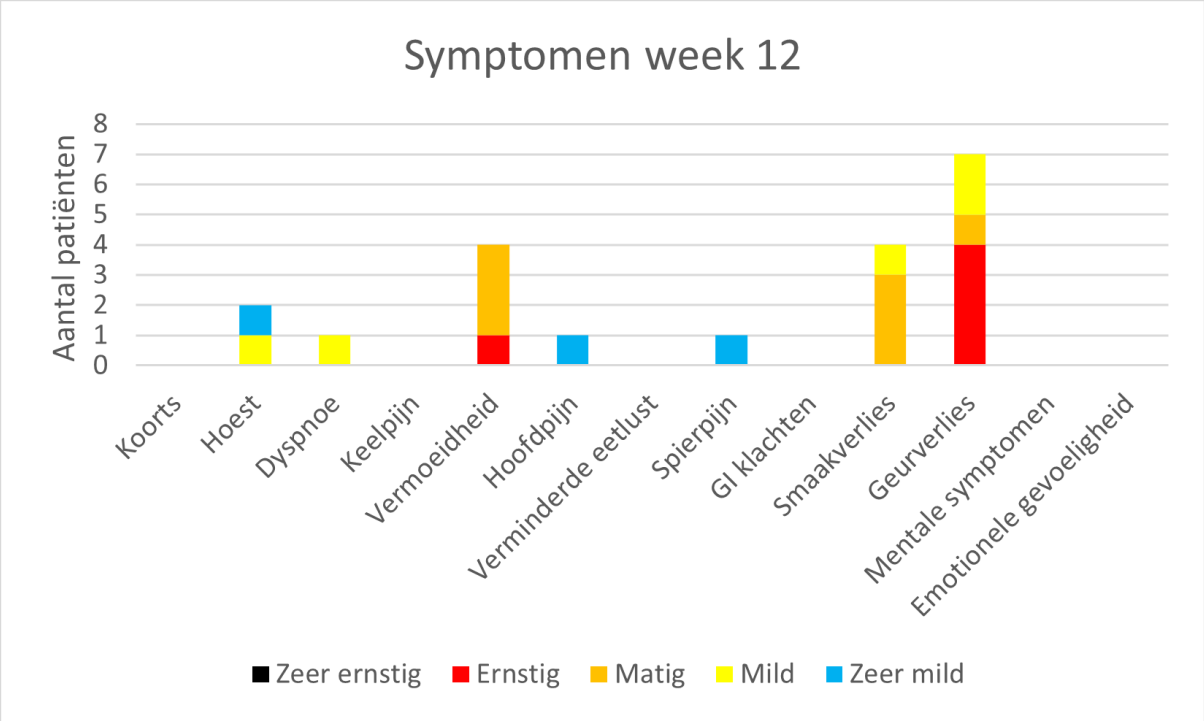
Figuur 8: Symptomen en hun ernst bij patiënten in de Belgische huisartspraktijk 4 weken na PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie met milde tot matige symptomen.



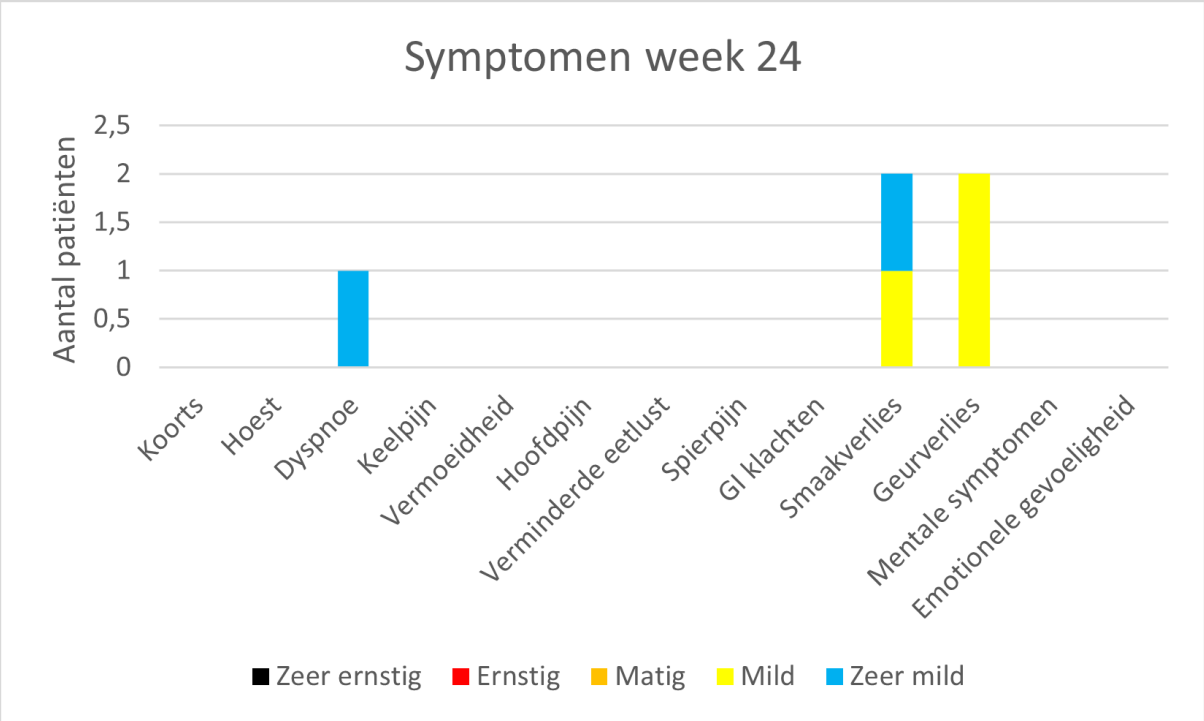
Figuur 9: Symptomen en hun ernst bij patiënten in de Belgische huisartspraktijk 8 weken na PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie met milde tot matige symptomen.



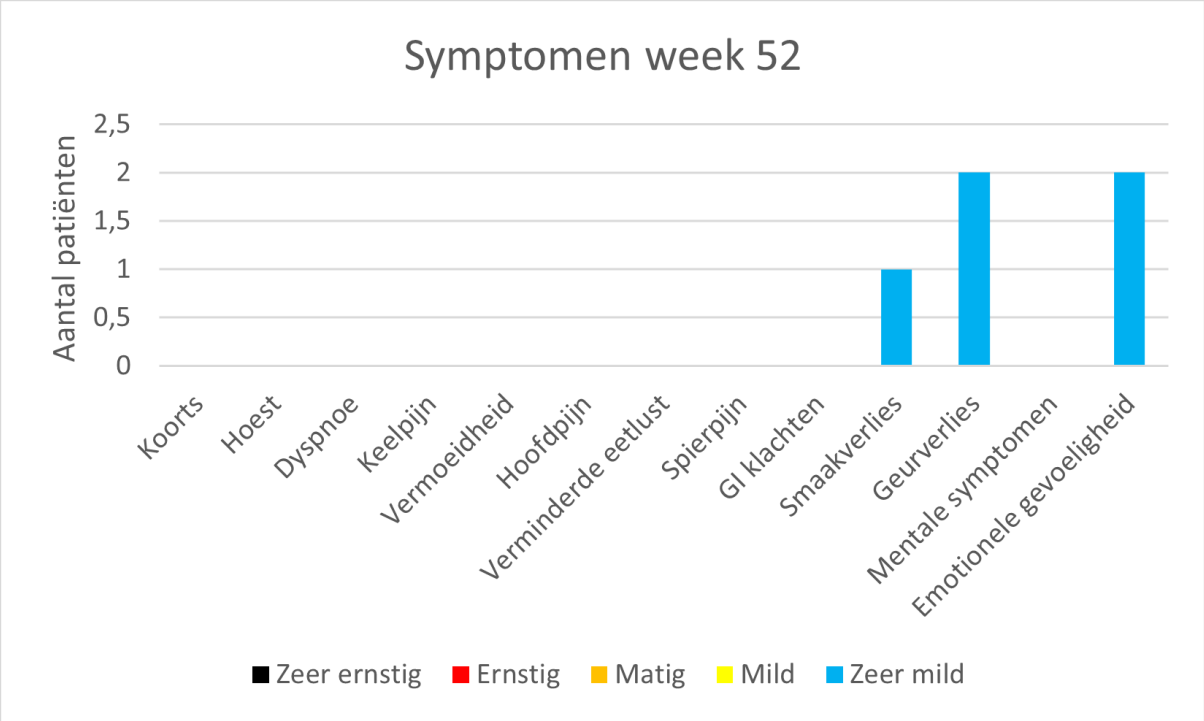
Figuur 10: Symptomen en hun ernst bij patiënten in de Belgische huisartspraktijk 12 weken na PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie met milde tot matige symptomen.



Figuur 11: Symptomen en hun ernst bij patiënten in de Belgische huisartspraktijk 24 weken na PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie met milde tot matige symptomen.



Figuur 12: Symptomen en hun ernst bij patiënten in de Belgische huisartspraktijk 52 weken na PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie met milde tot matige symptomen.

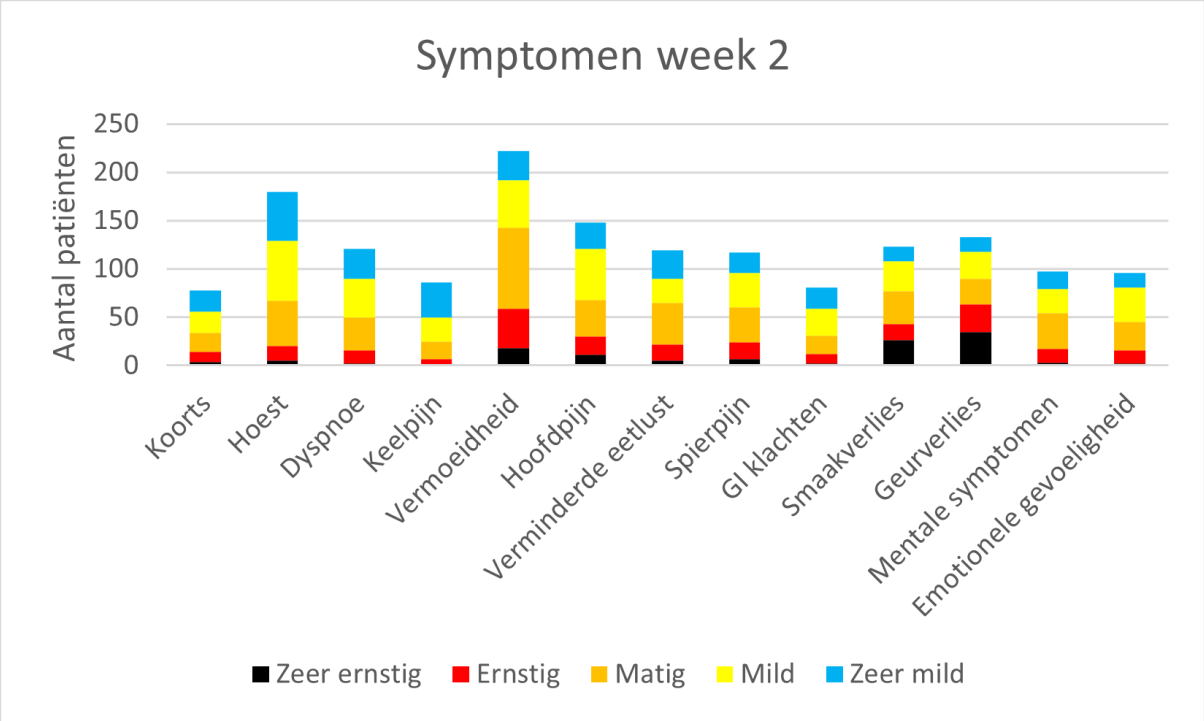


Specificatie van de symptomen in de volledige CALIP studie tijdens 52 weken follow-up

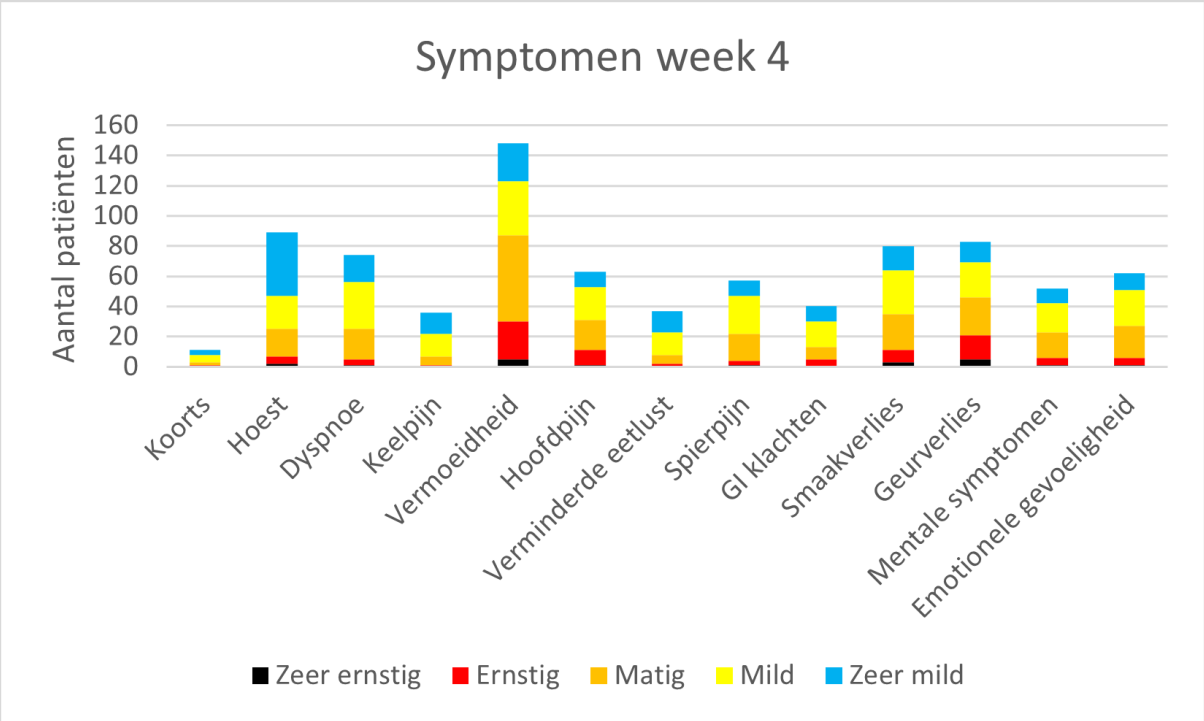
Figuren 13, 14, 15 en 16 tonen de aanwezigheid van symptomen en hun ernst van week 2 tot en met week 12 voor alle CALIP deelnemers. Op week 0 is vermoeidheid het meest gerapporteerde symptoom (213/270, 79%; 95%BI: 74%-84%), gevolgd door hoofdpijn (196/270, 73%; 95%BI: 67%-78%) en hoest (180/270, 67%; 95%BI: 61%-72%). Op week 2 zijn vermoeidheid (222/266, 83%; 95%BI: 79%-88%), hoest (180/266, 68%; 95%BI: 62%-73%) en hoofdpijn (148/266, 56%; 95%BI: 50%-62%) de vaakst gerapporteerde symptomen. Ook geurverlies (133/266, 50%; 95%BI: 44%-56%) en smaakverlies (123/266, 46%, 95%BI: 40%-52%) worden vaak gerapporteerd en als het meeste ernstig ervaren. Nadien neemt de frequentie en ernst van de symptomen gradueel af. Op week 12 blijven vermoeidheid (49/248, 20%; 95%BI: 15%-25%) en geurverlies (30/248, 12%; 95%BI: 8%-16%) de vaakst gerapporteerde symptomen en ze worden ook het meest als ernstig ondervonden.

Figuren 17 en 18 tonen de aanwezigheid van symptomen en hun ernst op week 24 en 52 voor alle CALIP deelnemers. Op week 24 zijn de symptomen die het vaakst gerapporteerd worden vermoeidheid (22/248, 9%; 95%BI: 5%-12%), smaakverlies (16/248, 6%; 95%BI: 3%-10%), dyspnoe (15/248, 6%; 95%BI: 3%-9%), hoofdpijn (14/248, 6%; 95%BI: 3%-9%) en geurverlies (14/248, 6%; 95%BI: 3%-9%). Op week 52 zijn de aanhoudende symptomen die het vaakst gerapporteerd worden geurverlies (15/247, 6%; 95%BI: 3%-9%), smaakverlies (12/247, 5%; 95%BI: 2%-8%) en vermoeidheid (10/247, 4%; 95%BI: 2%-7%). De ernst van deze symptomen varieert nog steeds van zeer mild tot zeer ernstig.

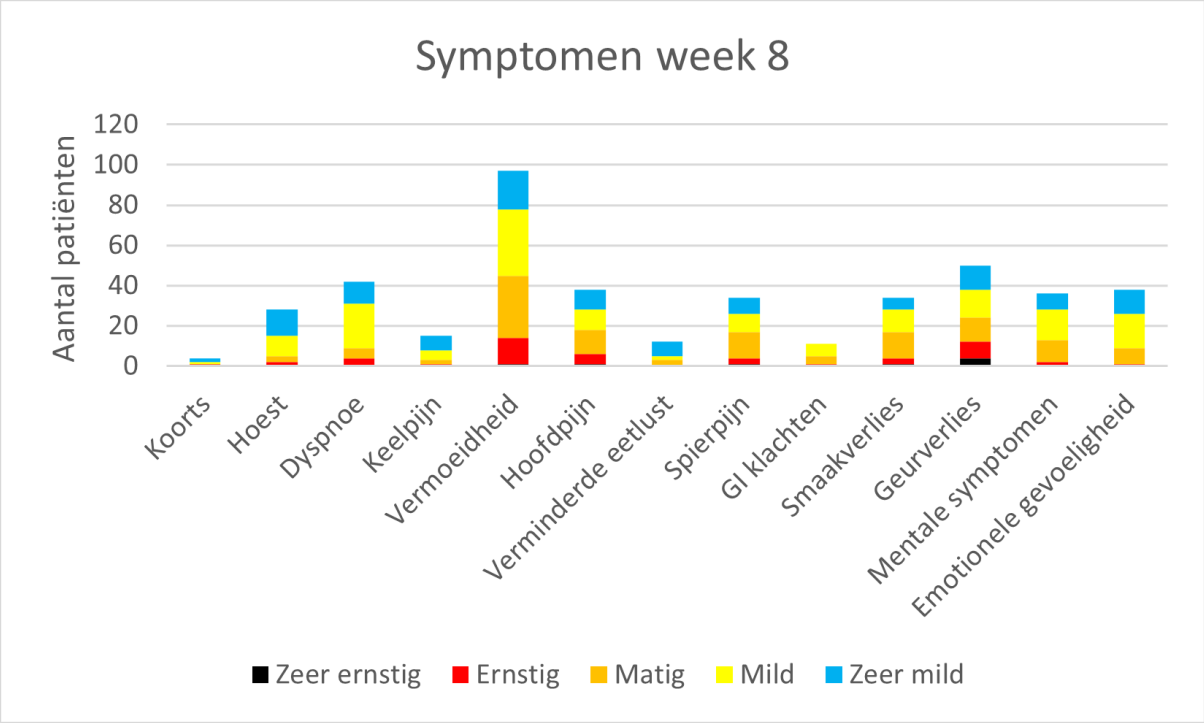
Figuur 13: Symptomen en hun ernst bij patiënten in de Europese huisartspraktijk 2 weken na PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie met milde tot matige symptomen.



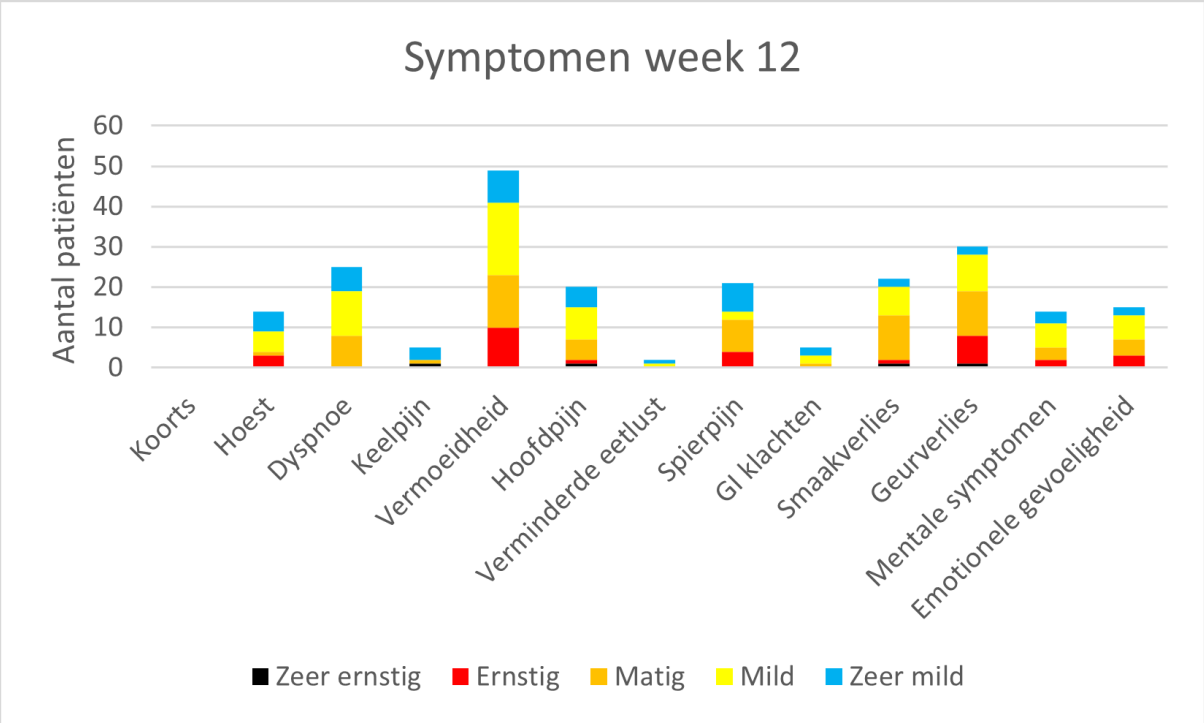
Figuur 14: Symptomen en hun ernst bij patiënten in de Europese huisartspraktijk 4 weken na PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie met milde tot matige symptomen.



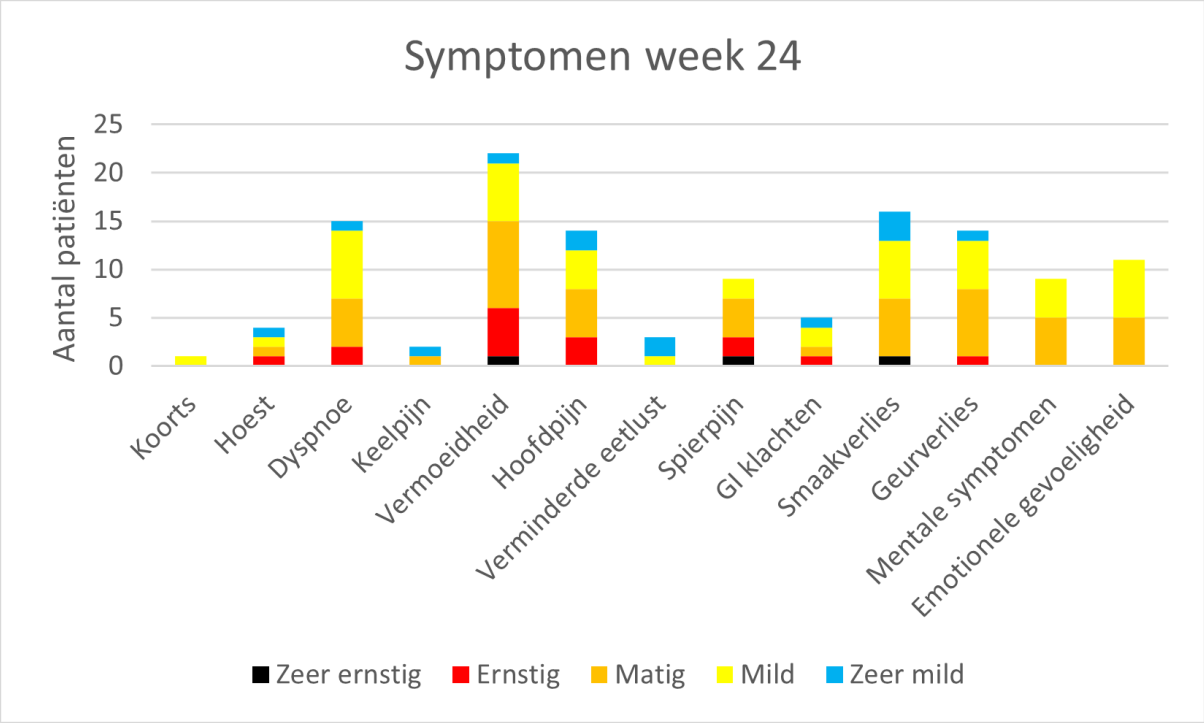
Figuur 15: Symptomen en hun ernst bij patiënten in de Europese huisartspraktijk 8 weken na PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie met milde tot matige symptomen.



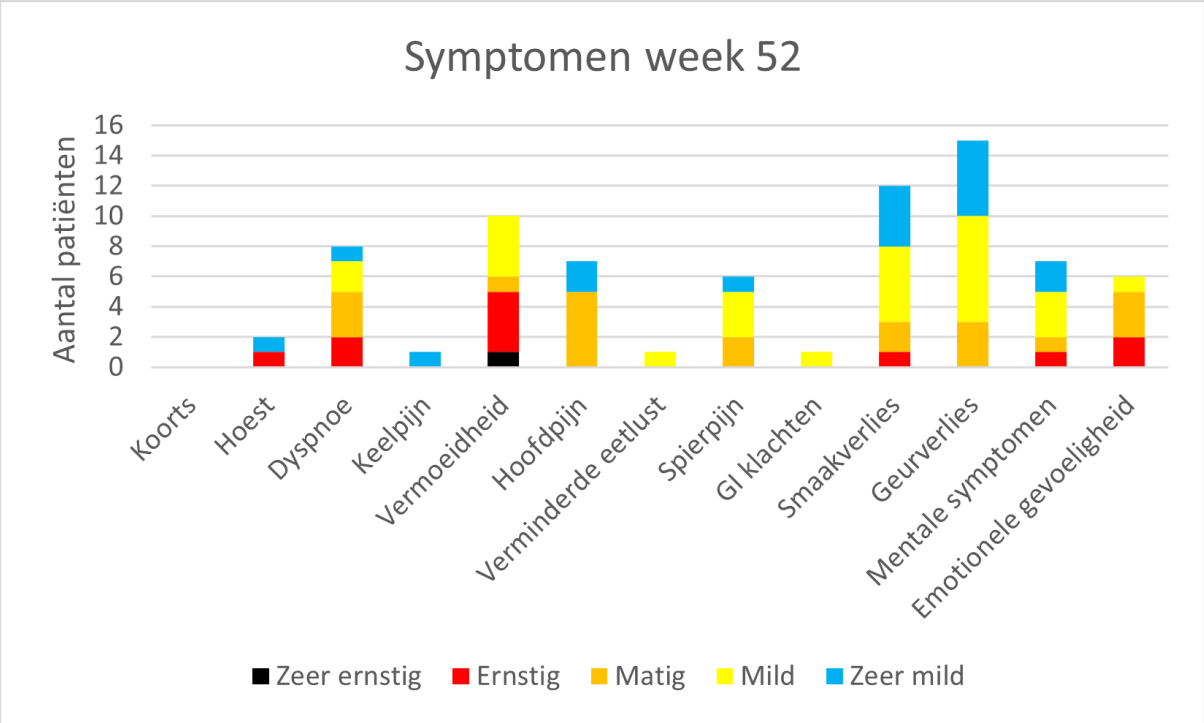
Figuur 16: Symptomen en hun ernst bij patiënten in de Europese huisartspraktijk 12 weken na PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie met milde tot matige symptomen.



Figuur 17: Symptomen en hun ernst bij patiënten in de Europese huisartspraktijk 24 weken na PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie met milde tot matige symptomen.



Figuur 18: Symptomen en hun ernst bij patiënten in de Europese huisartspraktijk 52 weken na PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie met milde tot matige symptomen.



Bezoeken aan de huisarts omwille van COVID-gerelateerde klachten in België

Iets minder dan de helft van de patiënten (21/57, 37%; 95%BI: 24%-49%) had minstens één contact met de huisarts omtrent COVID-19 gerelateerde symptomen in de eerste 12 weken van de follow-up. Twee patiënten hadden drie contacten met de huisarts (2/57, 4%; 95%BI: 0%-8%). Geen enkele patiënt contacteerde meer dan driemaal de huisarts. Na week 12 consulteerden de Belgische patiënten met aanhoudende klachten hun huisarts niet meer.

Bezoeken aan de huisarts omwille van COVID-gerelateerde klachten in de volledige CALIP studie

Meer dan de helft van de patiënten (144/270, 53%; 95%BI: 47%-59%) had minstens één contact met de huisarts omtrent COVID-19 gerelateerde symptomen in de eerste 12 weken van de follow-up. 44 patiënten hadden drie of meer contacten met de huisarts in die eerste 12 weken (44/270, 16%; 95%BI: 12%-21%). De mediaan van het aantal contacten met de huisarts is 1 (min: 0, max: 10). Tussen week 12 en week 24 van de follow-up consulteerden 10 patiënten met aanhoudende klachten de huisarts. Tussen week 24 en 52 zijn dit nog 6 patiënten.

Discussie:

Samenvatting algemene bevindingen

Deze prospectieve, exploratieve cohortstudie van niet-gehospitaliseerde patiënten met 52 weken follow-up na een bewezen COVID-19 infectie werd uitgevoerd in 11 Europese landen, waaronder België.

Van de geïncludeerde patiënten uit België (Antwerpen en Leuven) vertoont 37% nog symptomen op week 8 na besmetting. 19% van de patiënten lijdt aan *Long COVID* (i.e. ervaren van symptomen op 12 weken na besmetting). Wanneer we enkel kijken naar residuele symptomen die als matig of (zeer) ernstig worden beschouwd, daalt dit laatste percentage naar 16%. Op week 12 blijven geurverlies (12%), smaakverlies (7%) en vermoeidheid (7%) de vaakst gerapporteerde symptomen. Hierbij wordt het geurverlies het meest als ernstig ondervonden. Na 52 weken opvolging rapporteren slechts 4% van de Belgische patiënten nog symptomen. Het gaat hier dan over zeer milde symptomen van geur- en smaakverlies, alsook om emotionele gevoeligheid.

52% van alle geïncludeerde Europese patiënten vertoont nog symptomen op week 8 na besmetting. 32% lijdt aan Long COVID. Wanneer we enkel kijken naar residuele symptomen die als matig of (zeer) ernstig worden beschouwd, daalt dit laatste percentage naar 18%. Op week 12 blijven vermoeidheid (20%) en geurverlies (12%) de vaakst gerapporteerde symptomen. Hierbij wordt de vermoeidheid het meest als ernstig ondervonden. Na 52 weken opvolging rapporteren 9% van de Europese patiënten nog symptomen. De vaakst gerapporteerde symptomen zijn op dat moment geurverlies (6%), smaakverlies (5%), alsook vermoeidheid (4%).

De symptomen na week 12 worden opvallend als ernstiger ingeschat door de niet-Belgische patiënten in vergelijking met de Belgische patiënten. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de deelnemers uit België jonger waren dan de niet-Belgische deelnemers en oudere patiënten vaak ernstiger ziek zijn dan jongere mensen. Ook de drempel tot de eerste lijn kan een factor zijn. In België is de drempel om in contact te komen met de eerstelijnszorg relatief laag in vergelijking met sommige andere Europese landen, bijvoorbeeld Nederland (11). In landen waar de drempel lager ligt, worden milde klachten mogelijk sneller en frequenter gerapporteerd dan wanneer de drempel hoog is. In landen met een hoge drempel tot de eerstelijnszorg, komen mensen misschien pas met ernstigere klachten tot bij de dokter. Deze drempel kan dus ook een invloed hebben op wie geïncludeerd wordt in deze studie.

Vergelijking met bestaande literatuur

1. Hoe frequent rapporteren patiënten in ambulante setting na een COVID-19 infectie langdurig symptomen?

Uit de resultaten van de meta-analyse van Fernandez-de-las-Penas et al. blijkt dat 56,2% (95%BI: 49%-64%) van de geïncludeerde niet gehospitaliseerde patiënten op week 8 na SARS-CoV-2 besmetting nog 1 of meerdere symptomen rapporteert (12). Voor deze meta-analyse werden 33 studies geïncludeerd, resulterend in een totaal van 9011 niet gehospitaliseerde patiënten. De gerapporteerde klachten van deze patiënten werden geanalyseerd op 30, 60 en ≥90 dagen na besmetting met SARS-CoV-2. In de cross-sectionele studie van Perlis et al., vulden 16091 volwassen patiënten die positief testten op SARS-CoV-2 een online survey in (13). Zij werden ook gevraagd naar residuele symptomen op 2 maanden na besmetting, dewelke door 14,7% (95%BI: 14%-15%) van de patiënten gerapporteerd werden. In onze studie bedraagt dit 37% van de patiënten in België op 8 weken na besmetting. In de volledige CALIP studie bedraagt dit 52% van de patiënten.

Op 12 weken na besmetting, ervaart 20% van de patiënten in onze studie in België nog symptomen tegenover 32% in de volledige CALIP studie. In het onderzoek van Sudre et al. werden data van 4182 patiënten met COVID-19 uit het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten en Zweden geanalyseerd, dewelke hun symptomen rapporteerden in een app (14). Op week 12 ondervond 2,6% (95%BI: 2%-3%) van hen nog symptomen. In het onderzoek van Gonzalez-Andrade et al. bedroeg dit 14,6% (95%BI: 13%-16%) op week 12 na besmetting. Voor deze studie werden 1366 niet-gehospitaliseerde patiënten uit Ecuador geïncludeerd en gedurende 12 weken opgevolgd (15). In het onderzoek van Sahanic et al., rapporteerde 48,3% (95%BI: 46%-50%) van de patiënten nog symptomen op 12 weken na besmetting (16). Dit onderzoek werd uitgevoerd in Oostenrijk en Italië en includeerde 2050 patiënten, dewelke hun symptomen rapporteerden via online vragenlijsten gedurende 6 maanden.

Het is opvallend dat de percentages van gerapporteerde symptomen zeer sterk verschillen tussen verschillende studies. Deze verschillen kunnen mogelijk verklaard worden door het gebruiken van andere studie designs, vragenlijsten, inclusie/exclusiecriteria... alsook het gebruiken van verschillende definities van Long COVID (17). Zo wordt er in de studies van Perlis et al. en Sahanic et al. gebruik gemaakt van online vragenlijsten waarin gepeild wordt naar de persisterende symptomen. Hierbij moeten de patiënten zelf initiatief nemen om deze in te vullen. Bij de CALIP studie werden de patiënten proactief opgebeld door onderzoekers om telefonisch vragenlijsten af te nemen. Dit studie design kan resulteren in minder *drop outs* en minder selectiebias dan wanneer er met online vragenlijsten of een app (zoals in het onderzoek van Sudre et al.) wordt gewerkt. Het zou kunnen dat patiënten die last blijven ervaren van symptomen sneller geneigd zijn om de vragenlijsten te blijven invullen, en dat de patiënten die genezen zijn hier niet meer de tijd voor nemen.

2. Welke langdurige symptomen rapporteren patiënten in ambulante setting na een COVID-19 infectie?

Uit vele studies blijkt dat vermoeidheid één van de vaakst gerapporteerde persisterende symptomen is (12, 18-20). Ook in onze studie in België is vermoeidheid nog bij 7% van de geïncludeerde patiënten aanwezig op 12 weken na besmetting. Na week 12 neemt de aanwezigheid van vermoeidheid wel fors af, op week 24 wordt dit symptoom niet meer gerapporteerd. In de volledige CALIP studie is vermoeidheid nog bij 20% van de patiënten aanwezig op week 24. Op week 52 rapporteert nog 4% vermoeidheidsklachten.

In de bestaande literatuur wordt geur- en smaakverlies zeer frequent gerapporteerd bij patiënten met *Long COVID* (16, 18, 21-26). Dit ligt in lijn met de bevindingen van onze studie in België, waar geur- en smaakverlies de meest voorkomende symptomen zijn op week 12. Geurverlies wordt ook als meest ernstig bevonden. De patiënten die nog resterende symptomen hebben op week 24 en 52 na besmetting rapporteren allen geur- en smaakverlies (2 van de 57 patiënten). Dit zien we ook terug in de volledige CALIP studie waarbij op week 12 geurverlies nog bij 12% van de patiënten voorkomt. Op week 52 zijn vermoeidheid en geur- en smaakverlies de frequentst gerapporteerde aanhoudende symptomen.

Dyspnoe wordt in vele studies vermeld als frequent persisterend symptoom (12, 19), echter in onze studie in België rapporteert slechts 1 patiënt dit symptoom nog op 12 weken na besmetting. In de volledige CALIP studie bedraagt dit op week 12 nog 10% waarna dit verder daalt naar 6% op week 24 en 3% op week 52.

3. Hoe lang blijven deze symptomen aanwezig bij patiënten in ambulante setting na een COVID-19 infectie?

Ziaouddeen et al. onderzochten de aanhoudende symptomen bij patiënten die niet gehospitaliseerd waren tijdens hun COVID-19 infectie. Ze verzamelden hun data door middel van online vragenlijsten, die werden ingevuld door 2526 deelnemers. De gemiddelde ziekteduur van long COVID was 7,2 maanden (27). Een vergelijkbare studie uitgevoerd door Davis et al., waarin niet gehospitaliseerde patiënten gedurende 7 maanden na een COVID-19 besmetting werden opgevolgd via online vragenlijsten. De meerderheid van hen (93,2%; 95%BI: 92%-94%) ervaarde nog steeds symptomen bij het beëindigen van de studie (28). 2,6% (95%BI: 2%-3%) van de patiënten in het onderzoek van Sudre et al. rapporteert nog symptomen op 12 weken na besmetting, tegenover 14,6% (95%BI: 13%-16%) van de patiënten in het onderzoek van Gonzalez-Andrade et al. en 48,3% (95%BI: 46%-50%) in het onderzoek van Sahanic et al. (14-16). In onze studie in België bedraagt dit 20% van de geïncludeerde patiënten. Op week 24 is dit 5% en week 52 is dit 4%. In de volledige CALIP studie bedraagt dit 32%, op week 24 13% en op week 52 9%.

Sterktes en zwaktes

We hebben de data voor deze studie prospectief verzameld aan de hand van gestructureerde vragenlijsten. Patiënten werden regelmatig en langdurig actief opgevolgd, namelijk gedurende 1 jaar in het geval van aanhoudende klachten. Vele andere studies beperkten zich tot een follow-up van 3 maanden. Het totaal aantal geïncludeerde patiënten van onze studie is eerder klein (57 deelnemers in België, 270 deelnemers in de 11 Europese landen). Echter levert deze studie mogelijk wel een validere schatting voor de huisartsenpraktijk dan onderzoek in andere settings, ongeacht het aantal deelnemers. In de CALIP studie is de kans op selectiebias ook beperkt, omwille van de proactieve contactname met de deelnemers zoals hierboven reeds vermeld. Bovendien wordt er in de CALIP studie gepeild naar de ernst van de symptomen, wat in ander onderzoek niet altijd gebeurt. De ziektelast wordt hiermee duidelijker in kaart gebracht. Er zijn geen data verwerkt over eventuele voorafbestaande gezondheidsproblemen of co-morbiditeiten van patiënten, dewelke mogelijk een invloed zouden kunnen hebben op het ontwikkelen van Long COVID. Ondanks deze zwaktes, dragen we bij tot de kennis omtrent Long COVID in niet-gehospitaliseerde patiënten.

We maken ons nog enkele bedenkingen. Als eerste is de steekproef van patiënten uit enkele praktijken in Antwerpen en Leuven mogelijk niet representatief voor patiënten in heel België. Als tweede werden onze patiënten geïncludeerd in een periode van de COVID pandemie waarin de Delta variant de dominant circulerende variant vertegenwoordigde. Na het beëindigen van onze patiëntenrekrutering, was er een opmars van de Omicron variant. Resultaten zouden kunnen verschillen per variant. Zo lijkt de Omicron variant een milder ziekteverloop te kennen en minder vaak te resulteren in Long COVID (29). De resultaten van deze studie zijn dus niet generaliseerbaar naar andere varianten. Een derde bedenking is dat er geen data verwerkt zijn omtrent de vaccinatiestatus van de patiënten. Op het moment van patiëntenrekrutering waren er mogelijk nog vele patiënten niet gevaccineerd. De resultaten van de studie zijn dus ook niet generaliseerbaar naar gevaccineerde patiënten. Andere studies wezen al uit dat gevaccineerden minder frequent *Long COVID* ontwikkelen en dat vaccinatie de symptomen van *Long COVID* kan doen verminderen (30-33). Verder laat deze studie geen vergelijking toe met andere luchtweginfecties die ook langdurig klachten zouden kunnen geven. Een directe vergelijking met patiënten met een luchtweginfectie door een andere verwekker zou meer inzicht geven of dergelijke langdurige klachten enkel gelden voor een COVID-19 infectie of ook voor luchtweginfecties door andere verwekkers, waarbij er aanwijzingen zijn dat bijvoorbeeld persisterende hoest, hoofdpijn of vermoeidheid ook langdurig aanwezig zou kunnen blijven.

Het is met de verzamelde gegevens ook mogelijk om met een Cox proportional hazard regressie model na te gaan of bepaalde patiëntkenmerken geassocieerd zijn met de aanwezigheid van aanhoudende klachten na COVID-19 infectie. In de CALIP studie werd dit geanalyseerd tot 12 weken en hierbij bleek enkel obesitas een significant voorspeller te zijn van het persisteren van symptomen. Deze analyse viel buiten het bestek van deze masterproef en behoorde niet tot onze onderzoeksvragen, maar Kaplan Meier analyse van gegevens tot en met 52 weken follow-up gaf wel weer dat het voor patiënten met obesitas aanzienlijk langer duurt tot ze hersteld zijn. Het verschil in mediane tijd tot herstel bij de patiënten met en zonder obesitas bedroeg 4 weken. Deze bevinding, namelijk dat de tijd tot herstel bij patiënten met obesitas langer is, komt overeen met de resultaten van de CALIP studie voor de eerste 12 weken follow-up.

Met deze studie dragen we bij aan de kennis omtrent de ziektelast bij niet gehospitaliseerde patiënten na het doormaken van COVID-19. Deze onderzoeken zijn van belang om patiënten die deze ziekte doormaken een beter perspectief te kunnen bieden en beter te kunnen beantwoorden aan de vragen die we krijgen in de dagelijkse praktijk. Zo heerst er op dit moment o.a. nog onduidelijkheid over de pathofysiologie die bijdraagt aan het ontwikkelen van aanhoudende klachten alsook de risicofactoren hiervoor. De huidige literatuur suggereert enkele mechanismen en risicofactoren, maar verder onderzoek is nodig (34). Er werd een Belgische richtlijn ontwikkeld door de KU Leuven (Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste lijn) waar zorgverleners uit de eerste lijn beroep op kunnen doen in het proces van opvolging en revalidatie van patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19. Hier kan men gebruik van maken om antwoord te kunnen bieden op vragen van patiënten, zoals de incidentie/prevalentie van aanhoudende klachten, de suggesties betreffende etiologie en risicofactoren, behandeling, doorverwijzing en opvolging (34). Volgens deze richtlijn varieert het percentage patiënten dat aanhoudende klachten ervaart na COVID-19 van 25% tot 62%. Zij spreken wel al van aanhoudende klachten vanaf ten minste 4 weken na de initiële infectie. Tijdens onze literatuurstudie bemerkten we dat verschillende definities of interpretaties van *Long COVID, Post-COVID-19-syndrome, Post COVID-19 condition* enz. worden gebruikt. Deze verwarring met betrekking tot de definities maakt het moeilijk om onderzoeken te vergelijken. Wij maakten in deze thesis gebruik van de WHO definitie, dewelke *Long COVID* en *Post COVID-19 condition* beschrijft als het persisteren of ontwikkelen van nieuwe symptomen 3 maanden na de initiële COVID-19 infectie.

In aanvullend onderzoek kan de follow-up nog uitgebreid worden tot langer dan 1 jaar, aangezien er na deze termijn nog steeds patiënten zijn die niet symptoomvrij zijn. Sciensano voert een dergelijke studie uit, waarbij de follow-up tot maximaal 2 jaar duurt (35). Ook is het, zoals eerder vermeld, interessant om te vergelijken of de duur van de klachten na COVID-19 vergelijkbaar is met de klachten na andere luchtweginfecties.

Conclusie:

Long COVID is veelvoorkomend bij ambulant behandelde COVID-19 patiënten. Een derde van deze patiënten rapporteert nog symptomen op 12 weken na besmetting, voornamelijk vermoeidheid en geurverlies. Na 1 jaar heeft nog bijna een op tien symptomen, voornamelijk geurverlies, smaakverlies en vermoeidheid. De ernst van deze symptomen varieert van zeer mild tot zeer ernstig.

Referenties

1. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: World Health Organization; 2021 [Beschikbaar op: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019. Laatst geraadpleegd op 20/12/2022.
2. Demeco A, Marotta N, Barletta M, Pino I, Marinaro C, Petraroli A, et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. J Int Med Res. 2020;48(8):300060520948382.
3. Milieu RvVe. Long (langdurige) COVID 2021 [updated 18-05-2021. Beschikbaar op: https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/long-covid. Laatst geraadpleegd op 20/12/2022.
4. WHO. Post COVID-19 condition (Long COVID) 2022 [Available from: https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition#:~:text=It%20is%20defined%20as%20the,months%20with%20no%20other%20explanation. Laatst geraadpleegd op 06/02/2023.
5. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;397(10270):220-32.
6. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denneny EK, Hare SS, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. Thorax. 2020.
7. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(30):993-8.
8. Hedin KA-O, van der Velden AA-O, Hansen MA-O, Moberg AA-O, Balan AA-O, Bruno PA-OX, et al. Initial symptoms and three months follow-up after acute COVID-19 in outpatients: An international prospective cohort study. (1751-1402 (Electronic)).
9. ICD-10 Version:2019 [Beschikbaar op: https://icd.who.int/browse10/2019/en#/U07.1. Laatst geraadpleegd op 20/03/2023.
10. STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cohort studies [Beschikbaar op: https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/?fbclid=IwAR189qg58kCvjwNoKQbeCA3mccRjZMh-hZJVCVg6rdP-cfeP5DOArG3GhQQ. Laatst geraadpleegd op 17/04/2023.
11. Tyrstrup M, van der Velden A, Engstrom S, Goderis G, Molstad S, Verheij T, et al. Antibiotic prescribing in relation to diagnoses and consultation rates in Belgium, the Netherlands and Sweden: use of European quality indicators. (1502-7724 (Electronic)).
12. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. (1879-0828 (Electronic)).
13. Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, Safarpour A, Lunz Trujillo K, Simonson MD, et al. Prevalence and Correlates of Long COVID Symptoms Among US Adults. (2574-3805 (Electronic)).
14. Sudre CH, Murray BA-OX, Varsavsky T, Graham MA-O, Penfold RS, Bowyer RA-O, et al. Attributes and predictors of long COVID. (1546-170X (Electronic)).
15. González-Andrade F. Post-COVID-19 conditions in Ecuadorian patients: an observational study. (2667-193X (Electronic)).
16. Sahanic S, Tymoszuk PA-O, Ausserhofer D, Rass V, Pizzini A, Nordmeyer G, et al. Phenotyping of acute and persistent COVID-19 features in the outpatient setting: exploratory analysis of an international cross-sectional online survey. LID - 10.1093/cid/ciab978 [doi] LID - ciab978. (1537-6591 (Electronic)).
17. Alwan NA, Johnson L. Defining long COVID: Going back to the start. (2666-6340 (Electronic)).
18. Petersen MA-O, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, B ÁS, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. (1537-6591 (Electronic)).
19. Jacobs S, Wyckmans L. Persisterende symptomen na milde COVID-19-infectie. Huisarts nu. Mei 2021.

20. König BH, Van Jaarsveld CHM, Bischoff E, Schers H, Lucassen P, olde Hartman T. Prognostic Factors for Persistent Fatigue after COVID-19: a Prospective Matched Cohort Study. Br J Gen Pract. 2022:BJGP.2022.0158.
21. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. (2574-3805 (Electronic)).
22. Blomberg BA-O, Mohn KA-O, Brokstad KA, Zhou F, Linchausen DW, Hansen BA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. (1546-170X (Electronic)).
23. Søraas AA-OX, Kalleberg KA-O, Dahl JA, Søraas CA-O, Myklebust T, Axelsen EA-O, et al. Persisting symptoms three to eight months after non-hospitalized COVID-19, a prospective cohort study. (1932-6203 (Electronic)).
24. Nielsen KJ, Vestergaard JM, Schlünssen V, Bonde JP, Kaspersen KA, Biering K, et al. Day-by-day symptoms following positive and negative PCR tests for SARS-CoV-2 in non-hospitalized healthcare workers: A 90-day follow-up study. (1878-3511 (Electronic)).
25. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. (2666-7762 (Electronic)).
26. Trott M, Driscoll R, Pardhan S. The prevalence of sensory changes in post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Medicine. 2022;9.
27. Ziauddeen N, Gurdasani D, E O'Hara M, Hastie C, Roderick P, Yao G, et al. P108 Characteristics of long COVID: findings from a social media survey. J Epidemiol Community Health. 2021;75(Suppl 1):A90.
28. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. (2589-5370 (Electronic)).
29. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. medRxiv. 2022:2021.12.30.21268495.
30. Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. (1538-3598 (Electronic)).
31. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. The Lancet Infectious Diseases. 2022;22(1):43-55.
32. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, Wertheim O, Wiegler KB, Jabal KA, et al. Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021. medRxiv. 2022:2022.01.05.22268800.
33. Ayoubkhani DA-O, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. (1756-1833 (Electronic)).
34. (Worel) WOREL. Opvolging en revalidatie van patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19 in de eerste lijn 2023 [Beschikbaar op: https://ebpnet.be/nl/ebsources/6691. Laatst geraadpleegd op 14/04/2023.
35. COVIMPACT - Long COVID en de fysieke, mentale en sociale gevolgen [Beschikbaar op: https://www.sciensano.be/nl/projecten/long-covid-en-de-fysieke-mentale-en-sociale-gevolgen?fbclid=IwAR0ZghuwH7MJnwFg6ql7aNqnfdZG1LSpYramfTujnUtnXXrq0-WJIQK_qsk. Laatst geraadpleegd op 18/04/2023.

Bijlagen

1. Persoonlijke reflectie Sofie Jacobs
2. Persoonlijke reflectie Leen Wyckmans
3. Rapportering: STROBE checklist
4. Goedgekeurd protocol
5. Gunstig advies Ethisch Comité

Persoonlijke reflectie Sofie Jacobs

Bij het aanvatten van de opleiding huisartsgeneeskunde hoort ook de keuze voor een masterproef onderwerp. Starten met de opleiding doen we nog steeds in volle Covid-19 pandemie. Wanneer de mogelijkheid zich aanbiedt om mee te werken aan de gegevensverzameling van de Europese CALIP studie ben ik direct geïnteresseerd. Uiteraard zou zowel corona in de dagdagelijkse huisartsenpraktijk en bij wetenschappelijk onderzoek misschien wat te veel van het goede kunnen zijn. Toch is het een enorm actuele problematiek die op dat moment ook de komende jaren voor vele consultaties bij de huisarts zal zorgen. Het onderwerp zal alom aanwezig zijn in onze opleiding de komende jaren en dus lijkt het mij relevant en opportuun om hieraan mee te werken.

Wanneer Leen en ik toezeggen voor het onderwerp moeten we onmiddellijk snel schakelen. We kunnen gebruik maken van de protocollen opgesteld door de CALIP studie. Toch brengen we in de eerste maanden van jaar 1 reeds onze goedkeuring van het ethisch comité in orde. Hiervoor moeten heel wat teksten, vragenlijsten en goedkeuringsformulieren voor vertaald en aangepast worden. Snel in actie schieten was echter nodig. Zoals reeds gezegd zijn Covid-19 patiënten eind 2020 en begin 2021 geen zeldzaamheid op de consultatie, het is dus de ideale moment om de inclusie van patiënten te starten. Daarnaast kan de follow-up tot 1 jaar duren en is ook in andere Europese landen het verzamelen van gegevens reeds in gang gezet. De inclusie van patiënten verloopt vlot waardoor we ons aantal patiënten zelfs mogen uitbreiden van 20 naar 30 patiënten. Deze patiënten belden we zelf eerst 2- en nadien 4-wekelijks op om de vragenlijsten af te nemen. Enkele patiënten volgden we maar liefst 52 weken op. Deze verzamelde gegevens brengen we steeds zo snel mogelijk in de database van de CALIP studie in.

Er zijn ook twee collega huisartsen in opleiding die de gegevensverzameling voor Leuven op zich nemen. Wij beslissen om voor onze masterproef te focussen op de aanhoudende symptomen. De collega's zullen eerder kijken naar de impact van deze symptomen op het dagelijks leven. Onze gegevens delen we dus met elkaar maar voor de verwerking ervan wordt er niet samen gewerkt.

In jaar 2 werken we uitgebreid aan onze literatuurstudie. Een uitdaging want over Covid-19 is ondertussen al heel veel gepubliceerd. Wekelijks komen er nieuwe artikels bij. Ook hier blijkt echter dat ons onderzoek wel degelijk kan bijdragen. De meeste studies focussen zich nog steeds op gehospitaliseerde patiënten. Samen lezen en analyseren we uiteindelijk 51 artikels. Leen neemt de laatste aanpassingen op zich wanneer ik op huwelijksreis ben ten tijde van de deadline, waarvoor grote dank. Het resultaat van deze literatuurstudie wordt ook gedeeld met de hoofdonderzoekers van CALIP die het Nederlands machtig zijn.

In jaar 3 krijgen we de gevraagde gegevens van de CALIP studie. Oorspronkelijk verwerken en analyseren we enkel de gegevens van België. We bemerken dat de CALIP studie op dat moment de gegevens van alle deelnemende Europese landen verwerkt en neergeschreven heeft tot en met week 12. We zien hier een opportuniteit om in onze masterproef de gegevens van alle Europese landen tot en met week 52 te verwerken en kregen hiertoe de gelegenheid.

We schrijven de masterproef wetenschappelijk correct aan de hand van de STROBE richtlijn voor cohortonderzoek. Hoewel de gegevens van de volledige CALIP studie ons bezorgd worden in SPSS, dienen we de gegevens te herstructureren of samen te voegen. Voor de uiteindelijke masterproef nam ik de statistische analyse voor mijn rekening. Leen focuste zich meer op het uitschrijven van de teksten.

Ik zorgde voor de getallen, de patiëntkenmerken, de inhoud van de figuur met patiëntenstroom, de Kaplan Meier analyses, de figuren met de symptomen en hun ernst op verschillende weken en het aantal consultaties bij de huisarts. Hoewel ik reeds had gewerkt met SPSS voor mijn masterproef geneeskunde was dit opnieuw een hele uitdaging. We probeerden de resultaten zo goed mogelijk weer te geven en gebruikten hiervoor ook Excel (voor de figuren met symptomen en hun ernst).

De samenwerking met Leen verliep naar mijn mening zeer vlot. We hadden duidelijk dezelfde visie omtrent de kwaliteit van ons eindwerk. Communicatie onderling was nooit een probleem. Taken werden duidelijk verdeeld. We probeerden steeds tijdig in orde te zijn zodat de deadlines nooit een probleem vormden. We werkten zowel fysiek als online goed samen en probeerden steeds rekening te houden met de agenda van de andere. Ook communicatie met onze promotor verliep goed. Merendeel van de communicatie met professor Coenen verliep online (zeker in het begin toen Covid-19 nog sterk circuleerde), maar voor de afwerking van onze masterproef werd er ook fysiek samengekomen om de laatste aanpassingen door te voeren.

Ik ben van mening dat deze masterproef sterk bijdraagt aan het vakgebied van huisartsgeneeskunde. Omwille van de lange opvolging enerzijds en de inclusie van patiënten met milde symptomen anderzijds, zijn de resultaten erg bruikbaar in de dagdagelijkse praktijk. Het is fijn om aan iets te hebben meegewerkt waarmee we zelf effectief patiënten kunnen helpen en informeren in onze eigen praktijk. Want hoewel de piek van Covid-19 ondertussen reeds achter ons ligt, zijn er nog steeds patiënten met aanhoudende klachten alsook nieuwe infecties met varianten. Het is ook nog maar de vraag of er geen nieuw golven of pieken in de komende winters zullen optreden. Bovendien zullen vermoedelijk veel niet-risico patiënten dan niet meer gevaccineerd zijn waardoor we opnieuw te maken kunnen krijgen met aanslepende symptomen bij onze patiënten.

Ik sta zeker open voor gelijkaardig wetenschappelijk onderzoek in de toekomst.

Persoonlijke reflectie Leen Wyckmans

Sofie Jacobs en ik werkten gedurende 3 jaar (3 fasen) samen om deze masterproef te realiseren.

In fase 1 schreven we ons studieprotocol, kregen we goedkeuring van het Ethisch Comité, rekruteerden we onze patiënten en voerden we het prospectief onderzoek uit. We zijn zeer snel gestart met de patiëntenrekrutering, aangezien het niet duidelijk was hoelang de COVID-19 pandemie nog zou duren. Voor het schrijven van het studieprotocol en die indiening voor het Ethisch Comité kwamen we regelmatig samen, dit schrijfproces was een gezamenlijke activiteit. De Antwerpse patiënten voor ons onderzoek rekruteerden we uit onze beide opleidingspraktijken. Oorspronkelijk vroeg de CALIP studie ons om 20 patiënten te rekruteren, echter hebben we op eigen initiatief gevraagd dit te mogen optrekken naar 30 patiënten. De rekrutering verliep iets vlotter in de praktijk van Sofie (huisartsenpraktijk Zwaantjes) dan in mijn praktijk (groepspraktijk Burenzorg), wat resulteerde in een groot aantal patiënten voor Sofie om op te volgen. Om de *work load* eerlijker te verdelen, heb ik enkele patiënten van de Zwaantjes opgevolgd, ook al was ik niet hun behandelend arts. Het afnemen van de telefonische vragenlijsten was een intensieve periode die in totaal 52 weken geduurd heeft. Het afnemen van de vragenlijsten verliep wel zeer vlot, we bemerkten een grote bereidwilligheid bij onze geïncludeerde patiënten. Ze gaven ook meermaals aan het fijn te vinden om een nauwgezette opvolging van hun klachten te mogen ervaren. Collega HAIO's uit Leuven includeerden patiënten uit hun regio en deelden hun verzamelde gegevens met ons, en vice versa. Zij focusten voor de verwerking van de gegevens op het mentale welzijn van de patiënten, terwijl Sofie en ik ons focusten op de lichamelijke klachten.

In fase 2 deden we een oriënterend literatuuronderzoek. We stelden samen zoektermen op en raadpleegden hiermee verscheidene bronnen. De opbrengst van deze literatuurstudie werd gescreend op basis van titel en abstract door zowel Sofie als mezelf. Bij twijfel betreffende de relevantie van de inhoud van een artikel, bespraken we dit onderling tot er een consensus werd bereikt. Dit zoekproces leverde een totaal van 96 relevante artikels op, dewelke Sofie en ik hebben verdeeld tussen ons beide. Na het doornemen van onze toegewezen artikels, legden we onze bevindingen of tafel en schreven we de literatuurstudie samen, tijdens regelmatige *live* ontmoetingen. Ook opmerkingen en suggesties van onze promotor verwerkten we samen. Het resultaat van onze literatuurstudie deelden we met de hoofdonderzoekers van de CALIP studie.

In fase 3 analyseerden we de verkregen data van het prospectief onderzoek en schreven we het eindproduct van deze masterproef. Hiervoor hebben we de taken iets meer verdeeld; Sofie nam de statistische analyses, figuren en tabellen voor haar rekening, ik schreef de teksten uit. Na het bekomen van een eerste ruwe versie van deze thesis, verwerkten we de suggesties van onze promotor wel steeds samen.

De samenwerking tussen Sofie en mezelf verliep zeer vlot. We zijn al jarenlang goede vriendinnen, ik ben van mening dat dit onze communicatie zeer efficiënt maakte. Ook de communicatie met onze promotor was zeer aangenaam. Prof. Dr. Coenen was laagdrempelig bereikbaar via e-mail en gaf ons steeds een zeer snelle respons. We hebben de eerste twee jaar geen *live* ontmoetingen gehad, echter voelde dit niet aan als een gemis aangezien de communicatie via e-mail zo vlot en helder was. Ik ben tevreden met het eindproduct en trots op wat Sofie en ik over de jaren gerealiseerd hebben.

De COVID-19 pandemie was echter geen evidente periode om te starten als HAIO en bracht enkele uitdagingen met zich mee. De contacten met onze promotor dienden steeds online plaats te vinden, voornamelijk via mail-verkeer.

Ondanks het feit dat we elkaar pas op het einde van fase 3 eens *live* gezien hebben, verliep de communicatie tijdens het hele proces wel zeer efficiënt, waarvoor dank aan onze promotor Dr. Prof. Samuel Coenen. De patiëntenrekrutering moest zeer snel op gang komen aangezien niemand wist hoelang de pandemie nog zou duren. We hebben ons op korte tijd het Engelstalig protocol van de CALIP studie eigen gemaakt en de af te nemen vragenlijsten vertaald naar het Nederlands.

De start als HAIO is een intensieve periode, waarin we ook meteen tijd moesten maken om het protocol te schrijven, de indiening bij het Ethisch Comité dienden te doen, de patiënten moesten rekruteren en meteen regelmatig opvolgen.

Sofie en ik waren wel meteen enthousiast om mee te werken aan onderzoek rond COVID-19 omdat het zo'n hedendaags relevant topic is. We wilden graag een thesis schrijven die een directe maatschappelijke impact zou hebben. Een bijdrage leveren aan lopend onderzoek in plaats van zelf een onderzoek op te starten is ook wat het dichtst aanleunt bij wat wij willen doen in de praktijk. Onze thesis draagt bij tot het in kaart brengen van de lange termijn uitkomsten van patiënten die een COVID-19 infectie doormaakten en hier niet voor gehospitaliseerd hoefden te worden. Deze groep mensen is enorm groot. Een aanzienlijk deel van hen blijft klachten behouden na de acute ziektefase. Het is belangrijk om steeds een beter beeld te krijgen op hoeveel mensen op lange termijn nog klachten hebben, welke klachten dat dat zijn, hoe ernstig deze klachten zijn en welke impact ze hebben op het dagdagelijkse leven. Tijdens de pandemie kregen Sofie en ik als zorgverleners dagelijks tientallen vragen rond deze onderwerpen en jammer genoeg moesten we vaak antwoorden dat onderzoek nog lopende was of nog geen sluitende resultaten had. Ik ben van mening dat onze thesis een zeer nuttige bijdrage levert aan het beantwoorden van al deze vragen, alsook aan het organiseren van initiatieven om patiënten met langdurige klachten te ondersteunen, zoals het zorgtraject post-COVID dat recentelijk in het leven geroepen is. Hierdoor kunnen bepaalde patiënten nu beroep doen verscheidene zorgverleners en daarvoor een tegemoetkoming krijgen. Om zulke initiatieven te kunnen opstarten, moeten de noden eerst in kaart gebracht worden door middel van onderzoeken zoals het onze. Ik ben zeer tevreden dat Sofie en ik een maatschappelijk relevante bijdrage hebben kunnen leveren door het uitvoeren van deze masterproef.

Rapportering: STROBE checklist

*STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of **cohort studies***

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(*a*) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	1-2
		(*b*) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	2
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	6
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	6
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	7
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	7
Participants	6	(*a*) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	7
		(*b*) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	x
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	7-8
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	7-8
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	x
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	7
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	8
Statistical methods	12	(*a*) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	8
		(*b*) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	8
		(*c*) Explain how missing data were addressed	8
		(*d*) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	8
		(*e*) Describe any sensitivity analyses	x

Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	10-12
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	x
		(c) Consider use of a flow diagram	11-12
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	9
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	11-12
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	10
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	10
Main results	16	(*a*) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	9-10, 15, 18
		(*b*) Report category boundaries when continuous variables were categorized	9
		(*c*) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	x
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	10
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	23
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	25
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	23-25
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	25
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	4

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at http://www.plosmedicine.org/, Annals of Internal Medicine at http://www.annals.org/, and Epidemiology at http://www.epidem.com/). Information on the STROBE Initiative is available at http://www.strobe-statement.org.

VERZOEK TOT ADVIES VAN HET ETHISCH COMITE BETREFFENDE EEN ONDERZOEKSPROJECT BIJ DE MENS IN HET KADER VAN DE MASTER-NA-MASTER HUISARTSGENEESKUNDE

1. TITEL VAN HET ONDERZOEK

COVID 19 AND LINGERING SYMPTOMS IN PRIMARY CARE PATIENTS (CALIP)

2. GEGEVENS VAN DE BEGELEIDENDE EN SUPERVISERENDE ONDERZOEKER(S)

PROMOTOR

- NAAM: SAMUEL COENEN
- FUNCTIE: PROFESSOR KLINISCH EPIDEMIOLOGIE
- UNIVERSITEIT: ANTWERPEN
- FACULTEIT/VAKGROEP: GENEESKUNDE EN GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN/FAMPOP
- TELEFOONNUMMER: +32 3 265 25 25
- FAX: +32 3 265 25 26
- E-MAIL: SAMUEL.COENEN@UANTWERPEN.BE
- NAAM VAKGROEPVOORZITTER: PAUL VAN ROYEN

3. GEGEVENS VAN DE ONDERZOEKER; HUISARTS-IN-OPLEIDING.

- NAAM: SOFIE JACOBS
- UNIVERSITEIT VAN INSCHRIJVING: UNIVERSITEIT ANTWERPEN
- FACULTEIT: GENEESKUNDE EN GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN
- OPLEIDING: MASTER HUISARTSGENEESKUNDE
- TELEFOONNUMMER: 0474075673
- E-MAIL: JACOBS_SOFIE@TELENET.BE

- NAAM: LEEN WYCKMANS
- UNIVERSITEIT VAN INSCHRIJVING: UNIVERSITEIT ANTWERPEN
- FACULTEIT: GENEESKUNDE EN GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN
- OPLEIDING: MASTER HUISARTSGENEESKUNDE
- TELEFOONNUMMER: 0470601891
- E-MAIL: LEEN.WYCKMANS@HOTMAIL.COM

4. GEGEVENS VAN DE OPLEIDINGSPRAKTIJK VAN DE HUISARTS-IN-OPLEIDING.

- NAAM PRAKTIJKOPLEIDER: SYLVIE VAN BYLEN
- ADRES: ANTWERPSESTEENWEG 454, 2660 HOBOKEN
- TELEFOONNUMMER: 03 827 34 74
- E-MAIL: SYLVIE.VANBYLEN@TELENET.BE
- TYPE-PRAKTIJK (SOLO-DUO-GROEPSPRAKTIJK-MULTIDISCIPLINAIR CENTRUM-ZIEKENHUISDIENST): GROEPSPRAKTIJK

- NAAM PRAKTIJKOPLEIDER: NOORTJE VAN BOURGOGNIE
- ADRES: DAGERAADPLAATS 29, 2018 ANTWERPEN
- TELEFOONNUMMER: 03 235 05 06
- E-MAIL: INFO@BURENZORG.BE
- TYPE-PRAKTIJK (SOLO-DUO-GROEPSPRAKTIJK-MULTIDISCIPLINAIR CENTRUM-ZIEKENHUISDIENST): GROEPSPRAKTIJK

5. INDIEN HET MASTERPROJECT AANSLUIT BIJ EEN LOPEND ONDERZOEK

- PROJECTNUMMER ETHISCHE COMMISSIE: NIET VAN TOEPASSING
- NAAM ONDERZOEKER: …
- DATUM GOEDKEURING: … (KOPIE TOEVOEGEN)

6. PERIODE (BEGIN- EN EINDDATUM MAAND/JAAR)

- START ONDERZOEK: DECEMBER 2020; NA GOEDKEURINGSDATUM
- EINDE ONDERZOEK: JUNI 2022

7. SOORT ONDERZOEK

X PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEK
- ❑ VERZAMELEN VAN PATIENTENGEGEVENS, DIE KLINISCH STANDAARD GEGEVEN ZIJN (=GEEN ENKEL AANVULLEND ONDERZOEK, BLOED- OF ANDERE STAALAFNAME)
- **X** VRAGENLIJSTEN
- ❑ INTERVIEW

❑ RETROSPECTIEF ONDERZOEK
- ❑ GEGEVENSVERZAMELING VAN PATIËNTEN DOOR U PERSOONLIJK BEHANDELD
- ❑ GEGEVENSVERZAMELING VAN EEN GROEP PATIËNTEN VAN DE OPLEIDINGSPRAKTIJK WAAR U STAGE LOOPT MET EEN BEPAALDE PATHOLOGIE
  - ❑ WELKE PERIODE: ….

❑ INTERVENTIONEEL ONDERZOEK
- ❑ MET GENEESMIDDEL (ALLE ITEMS VAN TOEPASSING AANDUIDEN)
  - ❑ FASE I
  - ❑ FASE II
  - ❑ FASE III
  - ❑ FASE IV
  - ❑ PROEF VOOR GENTHERAPIE EN SOMATISCHE CELTHERAPIE
  - ❑ PROEF MET GENEESMIDDELEN DIE GENETISCH GEWIJZIGDE ORGANISMEN BEVATTEN
  - ❑ PROEF MET CELTHERAPIE MET XENOGENEN
- ❑ ANDERE SPECIFICEER (VB MEDICAL DEVICE**,** BLOEDAFNAME, RX…)
  - ❑ MEDICAL DEVICE
  - ❑ BLOEDAFNAME, RX…

8. GEEF EEN KORTE SAMENVATTING VAN HET PROTOCOL (MINIMUM 30 ZINNEN/ EEN HALVE PAGINA EN MAXIMUM ÉÉN PAGINA), VERSTAANBAAR VOOR MENSEN NIET GESPECIALISEERD IN DE MATERIE, VERWIJS NIET ALLEEN NAAR EEN BIJGEVOEGD PROTOCOL.

DOEL VAN DE STUDIE

DEZE STUDIE WIL HET ZIEKTEVERLOOP VAN EEN COVID-19 INFECTIE BESCHRIJVEN, MET NAME DE AANWEZIGHEID VAN AANHOUDENDE SYMPTOMEN EN DE IMPACT ERVAN OP HET DAGELIJKS LEVEN EN WELZIJN BIJ NIET-GEHOSPITALISEERDE VOLWASSENEN PATIËNTEN MET EEN BEVESTIGDE COVID-19 DIAGNOSE MET MILDE TOT MATIGE KLACHTEN.

METHODE

HET BETREFT EEN PROSPECTIEVE EXPLORATIEVE STUDIE BIJ VOLWASSEN PATIËNTEN VAN ALLE LEEFTIJDSCATEGORIEËN MET EEN BEVESTIGDE SARS-COV-2 INFECTIE EN SYMPTOMEN DIE PASSEN BIJ EEN COVID-19 INFECTIE (IDC-10 CODE U07.1 COVID-19). DE STUDIE MAAKT DEEL UIT VAN EEN INTERNATIONALE OVERKOEPELENDE STUDIE CALIP. HET DOEL IS OM MINSTENS 10 LANDEN TE LATEN DEELNEMEN AAN DEZE INTERNATIONALE STUDIE EN MINSTENS 20 PATIËNTEN PER LAND TE INCLUDEREN VAN DE VOLGENDE LEEFTIJDSGROEPEN: 18-25 JAAR, 26-50 JAAR, 51-64 JAAR EN +65 JAAR EN DEZE GEDURENDE EEN PERIODE VAN 1 JAAR OP TE VOLGEN.

GEGEVENSVERZAMELING

TIJDENS EEN TELEFOONGESPREK ZULLEN VRAGENLIJSTEN MET OP VOORHAND VASTGELEGDE VRAGEN MET VASTGELEGDE ANTWOORDOPTIES OVERLOPEN WORDEN (VRAGENLIJSTEN IN HET NEDERLANDS IN BIJLAGE). DE VRAGEN OMVATTEN INITIËLE SYMPTOMEN, AANHOUDENDE SYMPTOMEN, WELKE IMPACT DEZE SYMPTOMEN HEBBEN OP HET WELZIJN EN DAGELIJKSE ACTIVITEITEN EN HET GEBRUIK MAKEN VAN GEZONDHEIDSZORG. HET TELEFOONGESPREK ZAL MAXIMAAL 20 MINUTEN IN BESLAG NEMEN. DE EERSTE VRAGENLIJST WORDT AFGENOMEN 2 WEKEN NA EEN LABORATORIUM BEVESTIGDE SARS-COV-2 INFECTIE, NADEN ZAL TIJDENS DE FOLLOW-UP ELKE MAAND EEN VERVOLGVRAGENLIJST PER TELEFOON WORDEN AFGENOMEN TOTDAT ER COMPLEET HERSTEL OPTREEDT OF TOT EEN MAXIMALE FOLLOW-UP VAN 1 JAAR. VOLLEDIGE RESOLUTIE VAN DE SYMPTOMEN WORDT GEDEFINIEERD ALS TWEE OPEENVOLGENDE BEVESTIGINGEN DAT DE PATIËNT VOLLEDIG HERSTELD EN TERUG GEZOND IS VANAF DE TWEEDE FOLLOW-UP (WEEK 4).

DE GEGEVENS WORDEN VERZAMELD IN ELK DEELNEMEND LAND. NA GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING, ZAL ELKE PATIËNT EEN UNIEKE STUDIE ID WORDEN TOEGEKEND VOOR DE GEGEVENSVERZAMELING DIE OOK DE LANDCODE BEVAT. DE NAAM, TELEFOONNUMMER EN STUDIE ID VAN DE PATIËNT ZULLEN WORDEN OPGESLAGEN OP BEVEILIGDE UNIVERSITEITSCOMPUTERS VAN ELK LAND AFZONDERLIJK TOTDAT DE FOLLOW-UP AFGEROND IS. DEZE DATABASE ZAL VERWIJDERD WORDEN NA AFRONDING VAN DE FOLLOW-UP. DE ANONIEME INFORMATIE (GEBASEERD OP DE STUDIE ID) ZAL WORDEN INGEGEVEN IN EEN BEVEILIGDE ONLINE DATABASE VAN DE AALBORG UNIVERSITY. HET INVOEREN VAN DE GEGEVENS DOOR ELK LAND/ELKE ONDERZOEKER IS MOGELIJK DANKZIJ EEN ONLINE FORMULIER EN PERSOONLIJKE CODE.

INCLUSIECRITERIA
1. BEVESTIGDE SARS-COV-2 INFECTIE DOOR PCR TESTING.
2. SYMPTOMEN PASSEND BIJ EEN MILDE TOT MATIGE COVID-19 INFECTIE.
3. MAXIMUM VAN 2 WEKEN SINDS POSITIEVE SARS-COV-2 TEST
4. 18 JAAR OF OUDER
5. PATIËNT IS BEREID OM MAANDELIJKS TELEFOONS TE ONTVANGEN EN VRAGEN TE BEANTWOORDEN

EXCLUSIECRITERIA
1. HOSPITALISATIE DOOR COVID-19 INFECTIE

STEEKPROEFGROOTTE
WEGENS HET EXPLORATIEVE KARAKTER VAN DIT ONDERZOEK IS GEEN FORMELE STEEKPROEFGROOTTE BEREKEND, MAAR ZULLEN TEN MINSTE 20 PATIËNTEN PER DEELNEMEND LAND VERZAMELD WORDEN.

STATISTISCHE METHODE
OOK DE STATISTISCHE ANALYSE ZAL EXPLORATIEF ZIJN MET VOORNAMELIJK BESCHRIJVENDE STATISTIEK WAARBIJ CATEGORISCHE GEGEVENS WORDEN BESCHREVEN ALS AANTALLEN EN PROPORTIES, EN CONTINUE GEGEVENS MET GEMIDDELDE EN STANDAARDAFWIJKING INDIEN NORMAAL VERDEELD, ANDERS MET MEDIAAN EN INTERKWARTIELBEREIK. DE DETERMINANTEN VAN AANHOUDENDE SYMPTOMEN DIE HET DAGELIJKS LEVEN BEÏNVLOEDEN ZULLEN GEANALYSEERD WORDEN MET MULTIPLE LOGISCHE REGRESSIE ANALYSE REKENING HOUDEND MET DE CLUSTERING VAN PATIËNTEN BINNEN DE DEELNEMENDE PRAKTIJKEN EN LANDEN.

ETHISCHE BEDENKINGEN
ALLE PATIËNTEN VERKRIJGEN INFORMATIE OVER DE STUDIE. GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING ZAL WORDEN VERKREGEN. DEELNAME IS VRIJWILLIG. GEGEVENS (ANTWOORDEN OP DE VRAGEN) ZULLEN INGEVOERD WORDEN IN EEN GEDEELDE DATABASE DIE ENKEL GEBRUIK MAAKT VAN DE STUDIE ID.

9. IS HET ONDERZOEK

- ❑ DIAGNOSTISCH
- ❑ FYSIOLOGISCH
- ❑ MORFOLOGISCH
- ❑ THERAPEUTISCH
- ❑ FYSIOPATHOLOGISCH
- **X** EPIDEMIOLOGISCH

10. ZIJN ER ZIEKENHUISDIENSTEN BETROKKEN?

- ❑ JA
- **X** NEEN

INDIEN JA

- ❑ 1 ZIEKENHUISDIENST
- ❑ MEERDERE ZIEKENHUISDIENSTEN
  - NAAM, ADRES, TEL, FAX EN E-MAIL VAN HET CENTRAAL ETHISCH COMITÉ: …
  - NAAM, ADRES,TEL, FAX EN E-MAIL VAN ANDERE ETHISCHE COMITÉ(S) DIE MEEWERKEN AAN HET ONDERZOEK + NAAM VAN DE LOKALE ONDERZOEKER: …

11. WIE IS DE OPDRACHTGEVER VAN DE NIET INDUSTRIE GESPONSORDE STUDIE

FACULTEIT GENEESKUNDE EN GEZONDEHEIDSWETENSCHAPPEN UNIVERSITEIT ANTWERPEN
(= FACULTEIT PROMOTOR)

12. KEUZE VAN DE PROEFPERSONEN:

A. GEZONDE PROEFPERSONEN?

- ❑ JA
- **X** NEEN

PATIËNTEN LIJDEND AAN: COVID-19

B. ZWANGERE VROUWEN OF VROUWEN DIE TIJDENS HET ONDERZOEK ZWANGER KUNNEN WORDEN?

- **X** JA
- ❑ NEEN

C. AANTAL PROEFPERSONEN: 20

D. LEEFTIJD: 18+

E. GESLACHT: M/V

HOE WORDEN ZE GEREKRUTEERD? PATIËNTEN UIT DE OPLEIDINGSPRAKTIJKEN VAN DE ONDERZOEKERS WORDEN BIJ HET AFNEMEN VAN DE COVID-19 PCR TEST OP DE HOOGTE GEBRACHT VAN DE LOPENDE STUDIE. BIJ EEN STERK VERMOEDEN VAN COVID-19 INFECTIE MET BIJHORENDE SYMPTOMEN ZULLEN HET INFORMATIE EN TOESTEMMINSFORMULIER MET DE PATIËNT BESPROKEN WORDEN. DE PATIËNT KAN DEELNEMEN AAN DE STUDIE INDIEN DEZE ZIJN SCHRIFTELIJKE TOESTEMMING GEEFT EN ZIJN DIAGNOSTISCHE COVID-19 TEST POSITIEF IS. BIJ HET TELEFONISCH OP DE HOOGTE BRENGEN VAN DE PATIËNT OMTRENT ZIJN POSITIEVE COVID-19 TEST KAN OOK ONMIDDELLIJK DE EERSTE VRAGENLIJST WORDEN AFGENOMEN.

13. INFORMATIE EN TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN

A. GAAT HET OM WILSBEKWAME VOLWASSENEN?

- **X** JA
- ❑ NEEN

WORDT DE TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN BEKOMEN NA EEN KLARE EN OBJECTIEVE UITEENZETTING VAN HET DOEL VAN HET ONDERZOEK?

SCHRIFTELIJK:

- **X** JA
- ❑ NEEN

MONDELING:

- ❑ JA
- ❑ NEEN

ZO NEEN, WAAROM NIET? …

WORDT IN DIT LAATSTE GEVAL DE TOESTEMMING GEGEVEN DOOR ANDEREN DAN DE PROEFPERSONEN?

- ❑ JA
- ❑ NEEN

ZO JA, DOOR WIE? …

ZIJN ER SPECIALE GROEPEN: EIGEN STUDENTEN, EIGEN PERSONEEL? NEEN

B. GAAT HET OM WILSONBEKWAME VOLWASSENEN? (= SOMMIGE PSYCHIATRISCHE PATIENTEN, PERSONEN IN DE ONMOGELIJKHEID HUN WIL TE UITEN …)

- ❑ JA
- **X** NEEN

WORDT DE TOESTEMMING GEGEVEN DOOR ANDEREN DAN DE PROEFPERSONEN?

- ❑ JA
- ❑ NEEN

ZO JA, DOOR WIE?

C. GAAT HET OM KINDEREN?

- ❑ JA
- **X** NEEN

WORDT DE TOESTEMMING GEVRAAGD VAN HUN WETTELIJKE VERANTWOORDELIJKEN?

- ❑ JA
- ❑ NEEN

IS ER EEN INFORMATIE- EN TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR KINDEREN VANAF 12 JAAR VOORZIEN?

- ❑ JA
- ❑ NEEN

14. IS HET INFORMATIEFORMULIER VOOR DE PROEFPERSONEN IN BIJLAGE GEVOEGD?

- **X** JA
- ❑ NEEN

ZO NEEN, WAAROM NIET? …

15. IS HET FORMULIER VOOR SCHRIFTELIJKE TOESTEMMING IN BIJLAGE GEVOEGD?

- **X** JA
- ❑ NEEN

ZO NEEN, WAAROM NIET? …

16. VERZEKERING

IN PRINCIPE IS HET DE VERZEKERING VAN DE UNIVERSITEIT WAARAAN UW PROMOTOR VERBONDEN IS WAARDOOR U GEDEKT BENT.
WANNEER U EN/OF UW PROMOTOR EEN ANDERE VERZEKERING HEBBEN AFGESLOTEN, GELIEVE DAN DE VERZEKERINGSPOLIS BIJ TE VOEGEN.

17. WERD EEN ANALOOG ONDERZOEK REEDS ELDERS UITGEVOERD, HETZIJ IN ZIJN GEHEEL, HETZIJ GEDEELTELIJK?

ONZE GEGEVENSVERZAMELING MAAKT DEEL VAN DE CALIP STUDIE WAARVOOR IN VERSCHILLENDE EUROPESE LANDEN PATIËNTEN KUNNEN GEÏNCLUDEERD WORDEN, NAMELIJK ZWEDEN, DENEMARKEN, NEDERLAND, IERLAND, SCHOTLAND, DUITSLAND, LITOUWEN, ROEMENIË, OEKRAÏNE, BELGIË, FRANKRIJK EN ITALIË, EN DAARNAAST OOK IN AUSTRALIË, DE VERENIGDE STATEN EN BRAZILIË.

18. WANNEER VERWACHT MEN VOORDEEL VOOR DE DEELNEMER

A. HEEFT HET EXPERIMENT EEN DIAGNOSTISCH OF THERAPEUTISCH DOEL DAT ONMIDDELLIJK VOORDEEL AAN DE ONDERZOCHTE ZAL BRENGEN?

- ❑ JA
- **X** NEEN

B. MAAKT HET EXPERIMENT DEEL UIT VAN EEN DIAGNOSTISCH EN THERAPEUTISCH PLAN WAARVAN MEN MAG VERWACHTEN DAT DE RESULTATEN BINNEN AFZIENBARE TIJD VOOR ANDERE ZIEKEN NUTTIG ZULLEN ZIJN?

❑ JA
X NEEN

C. MAAKT HET EXPERIMENT DEEL UIT VAN EEN GEHEEL VAN ONDERZOEKEN WAARVAN HET DIAGNOSTISCH OF THERAPEUTISCH BELANG NIET ONMIDDELLIJK DUIDELIJK IS, MAAR WAARVAN MAG WORDEN VERWACHT DAT DE RESULTATEN LATER TOT DIAGNOSTISCHE OF THERAPEUTISCHE TOEPASSINGEN OF TOT EEN BETERE KENNIS VAN DE FYSIOPATHOLOGISCHE MECHANISMEN ZULLEN LEIDEN?

X JA
❑ NEEN

19. REKENING HOUDEND MET DE HUIDIGE STAND VAN ZAKEN VAN DE WETENSCHAP:

A. MEENT U DAT DEZE STUDIE:

X WAARSCHIJNLIJK GEEN ENKEL RISICO INHOUDT
❑ EEN MOGELIJK RISICO INHOUDT.

WELK RISICO EN DE FREQUENTIE: …

❑ ZEER WAARSCHIJNLIJK EEN RISICO INHOUDT.

WELK RISICO EN DE FREQUENTIE: …

B. WELKE ZIJN DE MEEST VOORKOMENDE BIJWERKINGEN VAN HET PREPARAAT ONDER STUDIE?
(DE BIJWERKINGEN MOETEN EVENEENS DUIDELIJK VERMELD WORDEN IN HET INFORMATIE- EN TOESTEMMINGSFORMULIER VAN DE DEELNEMER)

NIET VAN TOEPASSING

20. ZULLEN DE PERSONEN IN DE LOOP VAN DEZE STUDIE VOORTDUREND ONDER MEDISCH TOEZICHT STAAN

❑ JA
X NEEN

A. WIE IS DE TOEZICHTHOUDENDE ARTS ? …

B. ZAL DIT TOEZICHT, ZO NODIG, VERZEKERD KUNNEN WORDEN TIJDENS DE UREN DIE OP DE STUDIE VOLGEN ?

❑ JA
❑ NEEN

C. ALS DE PERSOON NAAR HUIS TERUGKEERT TIJDENS DE UREN DIE OP HET ONDERZOEK VOLGEN, ZAL IN GEVAL VAN NOOD SNEL CONTACT MET EEN ARTS KUNNEN OPGENOMEN WORDEN ?

❑ JA
❑ NEEN

D. NAAM VAN DEZE ARTS ? …

INDIEN UW ONDERZOEK EEN INTERVENTIE BEVAT DIE AFWIJKT VAN STANDAARDDIAGNOSTISCH ONDERZOEK OF STANDAARDBELEID, GELIEVE OOK ONDERSTAANDE VRAGEN IN TE VULLEN (INTERVENTIONEEL ONDERZOEK)

21. WELKE ZIJN DE ARGUMENTEN (THEORETISCHE, EXPERIMENTELE OF ANDERE) DIE EEN VOORDEEL LATEN VERWACHTEN VAN DE TE TESTEN NIEUWE METHODE, VAN HET TE TESTEN NIEUWE PREPARAAT, ETC. BOVEN DE GEKENDE EN REEDS GEBRUIKTE?

NIET VAN TOEPASSING

22. ZAL EEN CHEMISCHE SUBSTANTIE TOEGEDIEND WORDEN?

- ❑ JA
- **X** NEEN

ZO JA: …

A. LANGS WELKE WEG? …

B. NAAM EN OORSPRONG VAN DE SUBSTANTIE: …

C. AAN WIE WORDT DE ONTVANGST, OPSLAG, VERDELING EN TERUGSTUREN VAN NIET-GEBRUIKTE CHEMISCHE SUBSTANTIES TOEVERTROUWD? …

D. ZULLEN RADIO-ISOTOPEN TOEGEDIEND WORDEN?

- ❑ JA

  WELKE ? …

- ❑ NEEN

23. INDIEN HET OM EEN NIEUWE SUBSTANTIE GAAT, HEEFT DE ONDERZOEKER KENNIS GENOMEN VAN HET VOLLEDIG TOXICOLOGISCH, DIERFARMACOLOGISCH EN HUMAAN DOSSIER ?

- ❑ JA
- ❑ NEEN

ZO NEEN, LEG UIT : …

24. WELKE INTERVENTIES ZIJN SPECIFIEK VOOR DE STUDIE (NAAST DE STANDAARDBEHANDELINGEN), HOE FREQUENT EN GEDURENDE WELKE TIJD ?

A. ZUIVER KLINISCHE EVALUATIES, OM DE .....

B. FUNCTIETESTS OF DYNAMISCHE PROEVEN

WELKE .....

OM DE .....

C. RADIOGRAFISCHE EN/OF ISOTOPISCHE INVESTIGATIES

WELKE .....

OM DE .....

D. BLOEDAFNAMEN: .....

.....

.....

E. WEEFSELAFNAME: .....

F. ANDERE: VOOR DE GEGEVENSVERZAMELING ZULLEN DE DEELNEMERS TELEFONISCH GECONTACTEERD WORDEN OM EEN VRAGENLIJST TE BEANTWOORDEN (ZIE BIJLAGE). ELK TELEFONISCH GESPREK ZAL MAXIMAAL 20 MINUTEN IN BESLAG NEMEN. DE TELEFONISCHE CONTACTEN VINDEN PLAATS OP MOMENT VAN DIAGNOSE, 2 WEKEN NA DIAGNOSE, 4 WEKEN NA DIAGNOSE EN NADIEN MAANDELIJKS. ZODRA ER VANAF WEEK 4 ACHTEREENVOLGENS TWEE MAAL GEEN KLACHTEN MEER ZIJN, ZAL DE OPVOLGING GESTOPT WORDEN.

25. FINANCIËLE OVEREENKOMST

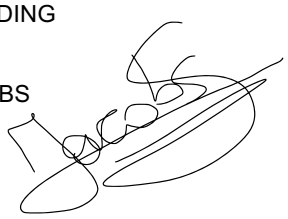
(INDIEN EEN DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST NOG NIET BESCHIKBAAR IS, DAN KAN EEN BUDGET PROPOSAL DAT TEGENGETEKEND IS DOOR EEN VERTEGENWOORDIGER VAN DE FINANCIERDER + ONDERZOEKER VOLSTAAN) INDIEN HET BEDRAG VAN DE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST HOGER IS DAN HET INGEDIENDE "BUDGET PROPOSAL", MOET DEZE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST ALSNOG TER GOEDKEURING VOORGELEGD WORDEN AAN HET ETHISCH COMITÉ)

- **X** NIET VAN TOEPASSING
- ❑ AANWEZIG MET VOLGENDE ONDERVERDELING:
  - ❑ ERELOON:
  - ❑ VERGOEDING VOOR TECHNISCHE PRESTATIES:

IK VERKLAAR DE GEHELE VERANTWOORDELIJKHEID VAN HET HIERBOVEN VERMELD PROJECT OP MIJ TE NEMEN EN BEVESTIG DAT VOOR ZOVER DE HUIDIGE KENNIS HET TOELAAT, DE GEGEVEN INLICHTINGEN MET DE WERKELIJKHEID OVEREENSTEMMEN.

HUISARTS-IN-OPLEIDING

DATUM: **10/12/20**
NAAM: SOFIE JACOBS
HANDTEKENING:



PRAKTIJKOPLEIDER

DATUM: **10/12/20**
NAAM: SYLVIE VAN BYLEN
HANDTEKENING:



HUISARTS-IN-OPLEIDING

DATUM: **10/12/20**
NAAM: LEEN WYCKMANS
HANDTEKENING:



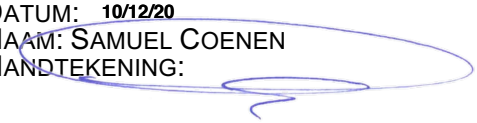
PRAKTIJKOPLEIDER

DATUM: **10/12/20**
NAAM: NOORTJE VAN BOURGOGNIE
HANDTEKENING:



PROMOTOR

DATUM: **10/12/20**
NAAM: SAMUEL COENEN
HANDTEKENING:



CO-PROMOTOR

DATUM:
NAAM:
HANDTEKENING:

DIENSTHOOFD VAKGROEP HUISARTSGENEESKUNDE UNIVERSITEIT WAARAAN PROMOTOR VERBONDEN (VOOR AKKOORD)

DATUM:
NAAM: PAUL VAN ROYEN
HANDTEKENING:

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen
COMITE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Prof. dr. S. Coenen

UA
Huisartsgeneeskunde

Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

VOORZITTER
Prof. dr. Peter Michielsen

SECRETARIAAT
tel: 03 821 38 97

COVID 19 and lingering symptoms in primary care patients (CALIP) (Manama HA geneeskunde Sofie Jacobs, Leen Wyckmans)

Belgisch Registratienummer: B3002020000255

datum	ons kenmerk	contact
14/12/2020	20/51/695	Secretariaat Ethisch Comité ethisch.comite@uza.be

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

Het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen bevestigt dat bovenvermelde studie voldoet aan de criteria gesteld in de wet van 7 mei 2004 en geeft een gunstig advies dd. 14/12/2020 .

De volgende bijlagen werden volgens de ICH-GCP richtlijnen door het Ethisch Comité goedgekeurd:

- CV onderzoeker
  dr. Jacobs, dr. Wykcmans
- Informatie- en toestemmingsformulier NL
  Versie dd. 25/11/2020
- Protocol
  Versie dd. 25/11/2020
- Diverse dd. 25/11/2020
  Week 0 - initieel interview
  Week 2 - 1 follow up
  Week 4 - 2 follow up
  Week 8-52 - follow up
  Data management plan
  Lins CALIP

De volgende opmerkingen werden nog gemaakt:

1) Het Ethisch Comité wenst er nog op te wijzen dat de gegevens minstens 20 jaar moeten bewaard worden (i.p.v. 10 jaar).

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen

Vervolg blz. 2 van het adviesformulier betreffende project EC UZA 20/51/695

datum	ons kenmerk	contact
14/12/2020	20/51/695	Secretariaat Ethisch Comité ethisch.comite@uza.be

Deze goedkeuring is geldig tot een jaar na bovenvermelde datum. Wij verzoeken u ons te melden wanneer de eerste deelnemer werd geïncludeerd, wanneer en waarom de studie (vroegtijdig) werd stopgezet of nooit werd opgestart.
Indien de studie nog loopt na een jaar verwachten we een follow-up rapport waarin eventuele voorvallen worden gemeld.
Tot slot wijzen we er op dat, voor in het UZA lopende studies, de ernstige ongewenste voorvallen dienen gerapporteerd via het incidentenmeldingssysteem

Met vriendelijke groeten,

Prof. dr. P. Michielsen
Voorzitter Ethisch Comité

Cc: FAGG - Research & Development Department, Victor Hortaplein 40, bus 40 - 1060 Brussel
Mevr. L. Wyckmans, Universiteit Antwerpen - Huisartsgeneeskunde, Universiteitsplein 1 - 2610 Wilrijk
Dr. S. Jacobs, Universiteit Antwerpen - Huisartsgeneeskunde, Universiteitsplein 1 - 2610 Wilrijk

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen

Vervolg blz. 3 van het adviesformulier betreffende project EC UZA 20/51/695

datum
14/12/2020

ons kenmerk
20/51/695

contact
Secretariaat Ethisch Comité
ethisch.comite@uza.be

Samenstelling Ethisch Comité sinds 1/11/2020.
Deze studie werd besproken op vergadering van 14/12/2020.

	Functie	M/V	Aanwezig
Voorzitter			
MICHIELSEN Peter	Voorzitter/Gastro-enteroloog	M	+
Ondervoorzitter			
CRAS Patrick	Ondervoorzitter/Neuroloog	M	+
IEVEN Greet	Ondervoorzitter/Klinisch Bioloog	F	+
Leden EC UZA			
BLAUMEISER Bettina	Medisch geneticus	F	+
DE BAETSELIER Elyne	Verpleegkundige	F	+
FIERENS Lina	Verpleegkundige	F	+
HENS Kristien	Ethicus	F	-
KWAKKEL-VAN ERP Hanneke	Pneumoloog	F	-
MICHIELS Barbara	Huisarts	F	+
PAELINCK Bernard	Cardiochirurg	M	+
SCHOETERS Veerle	Verpleegkundige	F	+
VAN DE WIELE Miranda	Patiëntenbegeleiding	F	-
VAN DEN BRANDE Jan	Oncoloog	M	-
VAN DEN EEDE Filip	Psychiater	M	+
VAN DYCK Pieter	Radioloog	M	+
VAN PRAAG Dominique	Psychologe	F	-
VANSWEEVELT Thierry	Jurist	M	-
VERLOOY Joris	Pediater	M	+
WYERS Griet	Apotheker	F	-
Toegevoegde leden UA			
BORTIER Hilde	Arts, emerita hoogleraar UA	F	+
DE MEESTER Ingrid	Farmacoloog / Onderzoeker UA	F	+
GRANAAS Kristina	Medewerkster Dep. Onderzoek	F	-
Uitgenodigde Experten			
IDES Kris	Kinesitherapeut	M	-
LUYTEN Leon	Arts in het beheer van gezondheidsgegevens	M	-
MICHIELSENS Inge	Jurist	F	-
MOONS Pieter	Coördinator bio- en weefselbank	M	+
POSSEL Michael	Gezonde vrijwilliger	M	-
VAN DE WILDEBERGH Daphné	Jurist	F	+
VAN HONSTE Guy	Patiëntenvertegenwoordiger	M	+
VANDERMOTTEN Yves	Gezonde vrijwilliger	M	-

The Ethics Committee states that no individual member of the Ethics Committee who may have an affiliation with the study or sponsor, has voted in the deliberations for this trial.
The Ethics Committee states that it is organised and operates according to the ICH/GCP guidelines, the applicable laws and regulations, and
their own written operating procedures.