De invloed van leefstijlfactoren op de vatbaarheid, ziektebeloop en herstel van Post-COVID

Kennisinventarisatie

TNO Publiek ⟩ TNO 2024 R10336

3 mei 2024

www.tno.nl
+31 88 8667500
info@tno.nl

TNO 2024 R10336 – 3 mei 2024

De invloed van leefstijlfactoren op de vatbaarheid, ziektebeloop en herstel van Post-COVID

Kennisinventarisatie

Auteurs	Dr. M.C. Dessing Dr. W.M. Blom Dr. S. Wopereis Dr. J.H.M. van Bilsen

Rubricering rapport	TNO Publiek
Titel	TNO Publiek
Rapporttekst	TNO Publiek
Bijlagen	TNO Publiek
Aantal pagina's	50 (excl. voor- en achterblad)
Aantal bijlagen	2
Programmanaam	(Post)COVID 19 - special prog finan
Programmanummer	060.58900
Projectnaam	Leefstijl en Post-COVID
Projectnummer	060.58900/01.01.01

Alle rechten voorbehouden
Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van TNO.

© 2026 TNO

Samenvatting

Doel:
Het doel van deze kennisinventarisatie is om een overzicht te geven van de huidige stand van zaken in de (inter)nationale wetenschappelijke literatuur met betrekking tot de invloed van leefstijlfactoren op het post-COVID-19 syndroom (PCS). Bovendien is het doel van deze inventarisatie om mogelijke kennishiaten te identificeren.
In deze inventarisatie zijn we specifiek ingegaan op de volgende kennisvraag:

Wat is er bekend over de impact en het effect van leefstijl op de vatbaarheid, het ziektebeloop en het herstel voor PCS?

Hierbij hebben we gefocust op de huidige stand van kennis rondom de zogenoemde BRAVO factoren, oftewel **B**ewegen, **R**oken, **A**lcohol, **V**oeding en **O**ntspanning, en is hierbij **s**laap apart meegenomen.

Huidige stand van kennis rondom leefstijlfactoren en PCS

- Beweging: Het merendeel van het gepubliceerde onderzoek heeft betrekking op de inzet van (tele)rehabilitatie programma's voor het beloop/herstel van PCS. Op basis van de beschikbare informatie kan worden geconcludeerd dat gedoseerde bewegingstherapie een gunstige invloed heeft op het beloop/herstel van PCS.

- Roken: Het merendeel van het gepubliceerde onderzoek heeft betrekking op de associatie van roken en de vatbaarheid voor PCS. Op basis van de beschikbare informatie kan worden geconcludeerd dat roken geassocieerd is met een verhoogde vatbaarheid voor het ontwikkelen van PCS.

- Alcohol: Er is een beperkt aantal studies beschikbaar die suggereren dat alcohol niet geassocieerd wordt met de vatbaarheid voor PCS. Vanwege het beperkt aantal studies ontbreekt echter voldoende bewijs voor een conclusie.

- Voeding: Vanwege het beperkte aantal studies, ontbreekt voldoende bewijs voor een conclusie over de invloed van voeding en voedingscomponenten (componenten toegevoegd aan of onderdeel van (bepaalde) voedingsproducten) op PCS:

- Voedingspatroon: Eén studie heeft onderzoek gedaan naar de bijdrage van het voedingspatroon op de vatbaarheid voor PCS. Deze studie toonde aan dat het hebben van een gezond voedingspatroon voorafgaand aan een SARS-CoV-2 infectie, onvoldoende was om de vatbaarheid voor PCS te verminderen.
- Voedingscomponenten (exclusief vitamines en mineralen): Er zijn enkele studies gepubliceerd waarin bepaalde voedingscomponenten een gunstige invloed hebben op het beloop/herstel van PCS (per studie 1 voedingscomponent getest).

- Ontspanning: Meerdere aspecten van leefstijl kunnen worden gecategoriseerd onder de noemer 'ontspanning'. Onderstaande drie aspecten zijn onderwerp geweest van studies:
- Mentale gezondheid: Op basis van de beschikbare informatie kan geconcludeerd worden dat een slechte mentale gezondheid geassocieerd is met een verhoogde vatbaarheid voor en ernst bij het ontwikkelen van PCS.

- Gedragstherapie: Met de beschikbare informatie kan worden geconcludeerd dat cognitieve gedragstherapie een positieve bijdrage levert aan het beloop en herstel van PCS.
- Body-mind therapieën: Voor body-mind therapieën zoals yoga, Tai-Chi, mindfulness etc. zijn geen studies beschikbaar dus ontbreekt voldoende bewijs voor een conclusie.

- Slaap: Er is voornamelijk onderzoek gepubliceerd naar de invloed van voldoende slaap (7-9 uur/dag) of slaapkwaliteit op de vatbaarheid voor PCS. Met de huidige informatie kan worden geconcludeerd dat voldoende slaap de vatbaarheid voor PCS verminderd.

- Gecombineerde leefstijlfactoren: Uit één studie blijkt dat het naleven van een combinatie van meerdere (5 tot 6) gezonde leefstijlfactoren sterk geassocieerd is met een lagere vatbaarheid voor het ontwikkelen van PCS. Vanwege het beperkt aantal studies ontbreekt echter voldoende bewijs voor een conclusie.

Tabel 1: Concluderende samenvatting betreffende de invloed van leefstijlfactoren in PCS.

Leefstijlfactor	Vatbaarheid voor PCS	Beloop /herstel van PCS*
Bewegen	Onvoldoende bewijs**; studies suggereren geen invloed.	Gedoseerde bewegingstherapie heeft een positieve invloed op het beloop/herstel.
Roken	Roken verhoogt de vatbaarheid.	Geen studies
Alcohol	Onvoldoende bewijs**; studies suggereren geen invloed	Geen studies
Voeding (patroon en/of componenten)	Onvoldoende bewijs**; een studie suggereert geen invloed van voedingspatroon.	Onvoldoende bewijs**; studies suggereren een positieve invloed bepaalde voedingscomponenten.
Ontspanning	Geen studies over invloed van ontspanning / ontspannen leefstijl Slechte mentale gezondheid (welbevinden, problemen of een psychische stoornis) verhoogt de vatbaarheid.	- Cognitieve gedragstherapie heeft een positieve invloed op het beloop/herstel. - Body-mind therapieën: geen studies.
Slaap	Voldoende slaap (7-9 uur/dag) vermindert de vatbaarheid.	Geen studies
Combinatie van leefstijlfactoren	Onvoldoende bewijs**; één studie suggereert een lagere vatbaarheid.	Geen studies

* het is moeilijk om onderscheid te maken tussen beloop en herstel van PCS op basis van de beschrijvingen in de studies.
** Onvoldoende (consistent) bewijs, d.w.z. minder dan 3 studies, beschikbaar om een conclusie te trekken.

Resterende kennislacunes

De volgende onderzoeksvragen benadrukken de bestaande kennislacunes en suggereren specifieke onderzoeksthema's die aandacht verdienen binnen het domein van leefstijlfactoren en PCS:

- Wat is de rol van de leefstijl factoren beweging, alcoholgebruik, voeding, ontspanning of een combinatie van leefstijlfactoren op de vatbaarheid voor PCS?
- Wat is de rol van roken, alcoholgebruik, voeding, slaap, verschillende ontspannings-vormen of een combinatie van leefstijlfactoren op het ziektebeloop en herstel van PCS?

Lopend onderzoek

Op basis van de registratie van mogelijk relevante studies in o.a. ClinicalTrials.gov en de beschikbaarheid van subsidies, wordt verwacht dat in de komende jaren onderzoeksresultaten beschikbaar zullen komen die enkele van bovengenoemde kennishiaten aanvullen. Dit betreft onder andere de mogelijke invloed van leefstijlfactoren, zoals beweging, voeding en ontspanning (cognitieve gedragstherapie en body-mind therapieën) in het ziektebeloop en herstel van PCS.

Inhoudsopgave

Samenvatting 3

1 Inleiding 7
1.1 Definities PCS 7
1.2 Symptomen 8
1.3 Risicofactoren 8
1.4 Pathofysiologie 8

2 Methode 10
2.1 Bronnen raadpleging 10
2.2 Definities voor fasen van PCS 11

3 Beweging 12
3.1 Samenvatting 12
3.2 Resultaten 12

4 Roken 14
4.1 Samenvatting 14
4.2 Resultaten 14

5 Alcohol 15
5.1 Samenvatting 15
5.2 Resultaten 15

6 Voeding 16
6.1 Samenvatting 16
6.2 Resultaten 16

7 Ontspanning 19
7.1 Samenvatting 19
7.2 Resultaten 19

8 Slaap 22
8.1 Samenvatting 22
8.2 Resultaten 22

9 Gecombineerde leefstijl 23
9.1 Samenvatting 23
9.2 Resultaten 23

10 Resterende kennislacunes en kennisagenda 24

Referenties 27

Ondertekening 35

Bijlagen
Bijlage A: Gebruikte PubMed Syntaxen 36
Bijlage B: Tabellen met geïncludeerde studies 38

1 Inleiding

Het Post-COVID-19 syndroom (PCS), ook bekend als langdurige (long) COVID, is een complexe, multifactoriële aandoening die zich voor kan doen bij personen met een voorgeschiedenis van een SARS-CoV-2-infectie (COVID-19), waarbij klachten langdurig aanhouden na de acute fase van COVID-19. Tussen de 10-13 procent van de patiënten met COVID-19 ontwikkelt PCS. Dit percentage loopt op tot 20-25% voor patiënten opgenomen in het ziekenhuis ten gevolge van de SARS-CoV-2 infectie (Lewthwaite et al., 2023). Naar schatting zijn er door PCS ongeveer 90.000 Nederlanders die ernstig beperkt zijn in hun deelname in de maatschappij (Rapportage Maatschappelijk gevolgen van long covid (Maatschappelijke Impact Team, 2023).

Vanwege de erkenning en toenemende bewustwording van de problematiek van PCS voor zowel patiënten als de maatschappij, worden er momenteel steeds meer onderzoeken uitgevoerd naar de vatbaarheid voor en het ziektebeloop en herstel van PCS. Recentelijk heeft ZonMw, in opdracht van het Ministerie van VWS, een update gepubliceerd over de huidige stand van zaken met betrekking tot afgeronde en lopende onderzoeken naar PCS (Dankers et al., 2023). Het ZonMw-rapport heeft zich gericht op de diagnostiek, pathofysiologie en (niet-) medicamenteuze behandelingen van PCS.
In aanvulling daarop, heeft het ministerie van VWS TNO verzocht om een inventarisatie uit te voeren naar de huidige kennis over de invloed van leefstijlfactoren op PCS.

Het doel van deze kennisinventarisatie is om een overzicht te geven van de huidige stand van zaken in de (inter)nationale wetenschappelijke literatuur over invloed van deze leefstijlfactoren op PCS en eventuele kennishiaten te identificeren.

In deze inventarisatie zijn we specifiek ingegaan op de volgende kennisvraag:

- Wat is er bekend over de impact en het effect van leefstijl op de vatbaarheid voor en het beloop en herstel van PCS?

Hierbij hebben we gefocust op de stand van zaken rondom de zogenoemde BRAVO factoren, oftewel **B**ewegen, **R**oken, **A**lcohol, **V**oeding, **O**ntspanning, en is hierbij **s**laap apart meegenomen.

1.1 Definities PCS

COVID-19 (Coronavirus disease 2019) is een infectieziekte die wordt veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus uit de familie van de coronavirussen. In de laatste jaren is er een variëteit aan termen en definities gebruikt om het klinische syndroom van aanhoudende symptomen na een SARS-CoV-2 infectie te beschrijven. De WHO omschrijft ‘post COVID-19 conditie’ als zijnde aanwezig bij personen met een geschiedenis van vermoedelijke of bevestigde SARS-CoV-2 infectie, meestal drie maanden na het begin van COVID-19, met symptomen die minstens twee maanden aanhouden en niet verklaard kunnen worden door een andere diagnose (WHO, 2021). Het onafhankelijke Britse National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) heeft soortgelijke definities aangenomen, waarbij ze de duur van symptomen verlengen tot minstens 12 weken. Daarnaast worden naast symptomen ook

subjectieve klachten vermeld (NICE Guidelines, 2020). Het Amerikaanse National Institute of Health (NIH) beschrijft 'post COVID-condities' als een overkoepelende term die een verscheidenheid aan gezondheidsproblemen omvat die optreden na de eerste 28 dagen van de acute ziekte, waarbij symptomen minstens 4 weken aanwezig moeten zijn (https://covid19.nih.gov/covid-19-topics/long-covid). In deze kennisinventarisatie is er geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende gehanteerde definities met betrekking tot de duur van de symptomen.

1.2 Symptomen

Volgens diverse gepubliceerde systematische review meta-analyses (SRMAs), zijn de meest voorkomende symptomen voor PCS: vermoeidheid (28-31%), longklachten (19-25%, waaronder kortademigheid en hoesten), neurologische klachten (20-28%, waaronder cognitieve / geheugen beperking, smaak-, geur- en concentratieverlies, en hoofdpijn) en psychische klachten (13-20%, waaronder angst, depressie en slaapproblemen) (Kelly et al., 2023; Lewthwaite et al., 2023; Mazza et al., 2022; Zeng et al., 2023).

1.3 Risicofactoren

PCS treft niet alleen patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen ten gevolge van de SARS-CoV-2 infectie, maar ook patiënten met een mild ziektebeloop, en kan optreden ongeacht leeftijd en achtergrond. Er zijn echter wel enkele bekende risicofactoren voor PCS waaronder co-morbiditeiten, eerdere ziekenhuisopname door COVID-19, vrouwelijk geslacht, hoge leeftijd, hoge BMI (>30), roken, lage socio-economische positie en slechte leefstijlgewoonten (Dankers et al., 2023; Luo et al., 2023; Tsampasian et al., 2023; S. Wang et al., 2023).

1.4 Pathofysiologie

Het is nog niet duidelijk wat de oorzaak en het gevolg zijn in het ontstaan van PCS. De huidige hypotheses van belangrijke pathofysiologische elementen die bijdragen aan PCS zijn o.a.: virus-specifieke pathofysiologische variaties, endothele-, mitochondriale- en immuun-dysfunctie, oxidatieve stress en ontsteking, of een combinatie hiervan aangezien deze systemen in de pathofysiologie van PCS niet los te koppelen zijn (Dankers et al., 2023). Hieronder volgt een korte samenvatting van enkele theorieën m.b.t. de pathofysiologie van PCS op systeem niveau:

- Cardiovasculair systeem

De belangrijkste theorie achter de langdurige cardiovasculaire symptomen van PCS draait om schade aan het endotheel van de kleine bloedvaten als gevolg van langdurige ontsteking (P. Castro et al., 2022; Evans et al., 2020; Tziolos et al., 2023). De combinatie van ontstekingsstoffen en virale activering van endotheelcellen resulteert in de vorming van bloedstolsels doordat het stollingsproces wordt geactiveerd. Mensen met het post-COVID-19-syndroom vertonen vaak bloedstolsels en een verhoogde activiteit van bloedplaatjes. Als gevolg van het virus sterven endotheelcellen af en ontstaat er activatie en disfunctioneren van het endotheel, alsook activatie van bloedplaatjes via cytokines en witte bloedcellen die aan de bloedplaatjes vastplakken. Bovendien veroorzaakt de hechting van het SARS-CoV-2-virus aan het endothelium schade, wat leidt tot oxidatieve stress en verstoring van de mitochondriën (Vassiliou et al., 2023).

Respiratoir systeem

Bij PCS kan longfibrose deels worden toegeschreven aan de activiteit van macrofagen die proberen de schade aan de longblaasjes te herstellen en hierbij fibroblasten aantrekken. Langdurige ontsteking bij PCS resulteert in aanhoudende activiteit van fibroblasten, wat leidt tot de vorming van fibrotisch weefsel. Dit proces gaat gepaard met een toename van immuuncellen en ontstekingsmediatoren, wat de fibrose verder versterkt (Ojo et al., 2020). De ademhalingssymptomen bij PCS kunnen ook worden verklaard door vasculaire problemen die schade toebrengen aan de microcirculatie in de longen, uiteindelijk leidend tot pulmonale hypertensie (Dhawan et al., 2021). Aanhoudende virale toxiciteit is een ander potentieel pathofysiologisch mechanisme dat een rol speelt bij PCS. Een hoge virale belasting en de aanhoudende aanwezigheid van SARS-CoV-2 of de reactivering van latent aanwezige virussen tijdens de acute infectie worden beschouwd als significante risicofactoren voor de langetermijneffecten van COVID-19 (Desimmie et al., 2021).

Centraal zenuw stelsel

Wanneer het virus het centrale zenuwstelsel binnendringt, veroorzaakt het neuro-inflammatie door activatie van microglia en astrocyten. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor verschillende neurologische symptomen bij PCS (Yang et al., 2021). Het gebied in de hersenen dat het meest gevoelig is voor infecties, is de hippocampus, waarvan disfunctie kan leiden tot gevallen van geheugenverlies. Langdurige ontsteking in de hersenen is aangetoond in een studie die gebruikmaakte van neuropsychiatrische en neurofysiologische tests. Deze studie ontdekte dat vermoeidheid, apathie en problemen met uitvoerende functies geassocieerd waren met PCS (Ortelli et al., 2021). Het mechanisme hierachter is mogelijk een aanzienlijke toename van ontstekingsmediatoren die de bloed-hersenbarrière binnendringen en complicaties in het centrale zenuwstelsel veroorzaken.

Immuunsysteem

Bij de productie van antilichamen tegen het virus ontstaan er ook antilichamen tegen de eigen structuren van het menselijk lichaam vanwege de gelijkenis tussen virale eiwitten en menselijke eiwitten (Dotan et al., 2021). Bij patiënten met langdurige COVID-19 kan een overmaat aan autoantilichamen zich ophopen in hun bloedsomloop. Als gevolg hiervan hopen autoantilichamen zich op in bindweefsel en spieren, wat bijdraagt aan het ontstaan van bindweefselaandoeningen (Tziolos et al., 2023). De immuundysregulatie veroorzaakt door SARS-CoV-2 resulteert ook in langdurige activatie en uiteindelijke uitputting en eliminatie van T-cellen, wat kan leiden tot een verzwakte immuun response tegen de infectie.

2 Methode

2.1 Bronnen raadpleging

Om relevante literatuur te verzamelen, zijn de volgende bronnen geraadpleegd:

- Wetenschappelijke literatuur , geïdentificeerd via literatuuronderzoekgebruik makend van de PubMed-database (PubMed (nih.gov) gedurende de periode van 26 oktober - 5 december 2023:
- De zoekopdrachten werden beperkt tot publicaties uit 2022 en 2023. Publicaties uit 2020-2021 zijn in het TNO rapport R211918 (2021) getiteld 'Invloed van leefstijlfactoren op de vatbaarheid, ziektebeloop en herstel van COVID-19' (Meijerink et al., 2021) zonmw.nl : link) onderzocht. In dit rapport is ook aandacht besteed aan de invloed van leefstijlfactoren op PCS.
- Om PCS-specifieke publicaties te identificeren werd er gebruik gemaakt van de syntax voor 'Long Covid' zoals beschreven door Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/help/#covid19-article-filters) (zie ook bijlage Tabel A1).
- De syntax voor 'Long Covid' werd gecombineerd met leefstijl-specifieke termen in de zoekopdracht. Deze leefstijl-specifieke termen waren gebaseerd op de BRAVO-indeling: beweging, roken, alcohol, voeding en ontspanning (www.zonmw.nl/nl/leefstijl), waarbij slaap als aparte zoekopdracht is meegenomen. Voor het formuleren van de juiste uitgebreide syntax werd gebruik gemaakt van MESH termen. De gebruikte zoektermen per leefstijlfactor staan beschreven in bijlage tabel A1.
- Indien veel publicaties beschikbaar waren (>30), werden filters toegepast voor systematische reviews (en/of) meta-analyses (SR of SRMA) vanwege hun hoogste rang in bewijskracht in evidence-based medicine (https://en.wikipedia.org/wiki/Hierarchy_of_evidence; (Burns et al., 2011). Als geen/weinig SRMA of SR beschikbaar waren (<3) is verder gezocht naar klinische studies in de mens (zoals randomized controlled trial (RCT), cohort studies en case-control studies).
- Recent gepubliceerde rapporten waaronder 'Kennisagenda Biomedisch Onderzoek post-COVID' door ZonMw (ZonMw and Bos, 2023) en kennisbundel (Dankers et al., 2023).

2.2 Definities voor fasen van PCS

We hebben gebruik gemaakt van volgende definities voor de verschillende fasen binnen het ziektebeeld PCS:

- Vatbaarheid: dit verwijst naar de mate waarin een persoon gevoelig is voor het ontwikkelen van PCS.

- Beloop en herstel: In dit rapport verwijst ‘beloop’ naar hoe de ernst van de klachten zich ontwikkelen gedurende het ziekteproces. Met ‘herstel’ wordt in dit rapport verwezen naar de duur van de symptomen van PCS.
  In de geraadpleegde bronnen wordt geen duidelijk onderscheid gemaakt tussen het beloop en herstel. Om deze reden zijn in deze rapportage het beloop en herstel gecombineerd.

  De beschrijving van het beloop en herstel in PCS zijn niet (universeel) gestandaardiseerd en kan daarom variëren op basis van individuele symptomen, gezondheidsperspectieven, drempelwaarde van uitkomsten en besluitvorming vanuit arts en/of patiënt. Deze variabiliteit blijkt uit bronnen zoals de NHG richtlijnen voor langdurige klachten na COVID-19, PostCOVID NL en informatie van de Rijksoverheid over hulp voor mensen met post-COVID (https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/langdurige-klachten-na-covid-19 ; PostCovid NL; Hulp voor mensen met post-COVID | Coronavirus COVID-19 | Rijksoverheid.nl; https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition).
  In veel studies wordt de focus gelegd op enkele symptomen van PCS. Daarnaast wordt er geen gedefinieerde maat voor herstel gebruikt als eindpunt in de studies.

3 Beweging

3.1 Samenvatting

Effect van beweging op vatbaarheid, ziektebeloop en herstel van PCS.

- Er is weinig onderzoek gepubliceerd over de directe invloed van bewegen op de vatbaarheid en ziektebeloop van PCS. Er is wel veel onderzoek gepubliceerd over bewegen en het herstel van PCS.
- Er is nog geen duidelijke conclusie te trekken over de rol van beweging in de vatbaarheid voor PCS vanwege het lage aantal publicaties.
- Er is enig bewijs dat een goede fysieke fitheid (of gezondheid) bijdraagt aan een gunstiger ziektebeloop van PCS.
- Er is overtuigend bewijs dat (tele-)rehabilitatie in de vorm van bewegingstherapie een gunstige invloed heeft op het herstel van PCS. Er zijn aanwijzingen dat de intensiteit van de inspanning tijdens revalidatie zorgvuldig gedoseerd moet worden aangezien overmatige inspanning een negatief effect kan hebben op het herstel.

3.2 Resultaten

Definitie voldoende bewegen

In zowel de NICE, WHO als de GR (Gezondheidsraad) en NHG (Nederlandse Huisartsen Genootschap) richtlijnen wordt voldoende bewegen in volwassenen gedefinieerd als 150 minuten per week van matig intensieve activiteiten, zoals wandelen en fietsen, verspreid over meerdere dagen (en soms 75 minuten intensieve activiteit per week). Daarnaast wordt aanbevolen om minstens tweemaal per week spier- en botversterkende activiteiten uit te voeren en langdurig zitten (>8 uur/dag) te vermijden (www.nice.org.uk, www.who.int, https://richtlijnen.nhg.org/, https://www.gezondheidsraad.nl/).

Effect van bewegen op infecties

In een eerdere rapportage van TNO is beschreven wat de impact van bewegen is op gezondheid en infecties waaronder COVID-19 (Meijerink et al., 2021). Verscheidene wetenschappelijke studies tonen aan dat regelmatige lichaamsbeweging een significant positief effect heeft op de gezondheid, het risico op ziekten vermindert en een gunstig effect heeft op onze ‘immunologische gezondheid’ (Campbell and Turner, 2018). M.b.t. acute COVID-19 infectie is duidelijk dat voldoende beweging (volgens richtlijnen, zie hierboven) een positief effect heeft op het ziektebeloop en herstel van acute COVID-19 (Meijerink et al., 2021).

In dit literatuuronderzoek zijn 23 studies (9 SRMA, 10 (systematische) reviews en 4 studies) meegenomen die het effect van bewegen op PCS beschreven in de jaren 2022 en 2023. De resultaten zijn terug te vinden in bijlage Tabel B1. Vanwege het ruime aanbod aan literatuur in 2022 en 2023 hebben we ons gericht op gepubliceerde SR(MA)s in 2022 en 2023 en studies die gepubliceerd zijn na de zoekdatum van de meest recente SRMA (maart 2023 (Torres and Gradidge, 2023).

Effect van bewegen op vatbaarheid PCS

Er is weinig onderzoek gedaan of beweging (wel of geen goede conditie) geassocieerd is met de vatbaarheid voor PCS (Harber et al., 2023). De lagere prevalentie van PCS bij atleten en militairen vergeleken met de gemiddelde populatie suggereert dat een goede fysieke fitheid resulteert in het minder voorkomen van PCS (Astin et al., 2023). Een recent onderzoek richtte zich op de vraag of specifieke leefstijlfactoren die in de maand voorafgaand aan de infectie met SARS-Cov-2 werden vastgesteld, dienden als risicofactoren voor langdurige PCS (Paul and Fancourt, 2022) De resultaten toonden aan dat er geen associatie was met vatbaarheid voor PCS bij mensen die voldoende bewegen in vergelijking met degenen die minder of niet bewegen.

Beloop en herstel

Voldoende beweging is geassocieerd met betere zelfverzorging (wassen, aankleden) bij patiënten die al PCS hadden (Paul and Fancourt, 2022). Jimeno-Almazan et al. beschreven dat het handhaven van een goede (cardiopulmonale) gezondheid en fysieke fitheid kan helpen om de ernst van symptomen tijdens de ziekte te verminderen, zelfs in situaties waarin de ziekte mild is (Jimeno-Almazán et al., 2022).
Deze resultaten geven aan dat voldoende beweging (of goede fysieke fitheid) op zichzelf geen associatie heeft met de vatbaarheid voor het ontwikkelen van PCS (zie conclusie paragraaf effect van bewegen op vatbaarheid PCS), maar mogelijk wel met een gunstiger ziektebeloop tijdens PCS.

Lichaamsbeweging speelt een essentiële rol in rehabilitatieprogramma's voor PCS-patiënten. Eerder literatuuronderzoek concludeerde dat oefentherapie nadelig kon zijn voor het herstel bij PCS (Meijerink et al., 2021). In de periode van 1 januari 2022 - 30 november 2023 zijn maar liefst 16 SR(MA) gepubliceerd. Bijna alle studies, met uitzondering van één studie (Pollini et al., 2023), kwamen tot eenzelfde conclusie: het uitvoeren van (online) rehabilitatieprogramma's in patiënten met PCS leidt tot een verbetering in longfunctie, functionele en fysieke capaciteit, cardiorespiratoire fitheid en kwaliteit van leven (Ahmadi Hekmatikar et al., 2022; Bailly et al., 2022; Bernal-Utrera et al., 2022; Chandan et al., 2023; Chen et al., 2022; Estebanez-Pérez et al., 2023; Fugazzaro et al., 2022; Meléndez-Oliva et al., 2023; Pouliopoulou et al., 2023; Reinert et al., 2022; Sánchez-García et al., 2023; Torres and Gradidge, 2023; Valverde-Martínez et al., 2023; Vieira et al., 2022; Zheng et al., 2024). Echter, de tekortkoming van deze studies ligt in het ontbreken van gedetailleerde informatie over de toegepaste rehabilitatieprogramma's, met inbegrip van de methoden om het startniveau van fysieke fitheid van de patiënten en de mate van deelname aan de programma's te beoordelen. Het gebrek aan gedetailleerde gegevens over deze trainingsprogramma's bemoeilijkt het bepalen van het aandeel van beweging in het herstel van PCS en de mogelijkheid om deze programma's te reproduceren in vervolg studies.

In een recent gepubliceerd artikel (Appelman et al., 2024) werd aangetoond dat de mate van inspanning voor rehabilitatie gedoseerd moet worden omdat te veel inspanning averechts werkt voor herstel. Onderzoekers verzamelden monsters van spierweefsel van zowel mensen met als zonder PCS, zowel vóór als na een intensieve fietstest. Hieruit bleek dat bij personen met PCS de schade aan het spierweefsel toenam wanneer ze intensief fysiek actief waren. Daarnaast vertoonden hun mitochondriën aanzienlijk verminderde functionaliteit. Door de resultaten van dit onderzoek zijn de richtlijnen van fysiotherapie in Nederland aangepast en wordt de maximale inspanningstest niet routinematig meer gedaan bij PCS (https://www.c-support.nu/pem-klachten-bij-postcovid-kunnen-lichamelijk-worden-verklaard/).

4 Roken

4.1 Samenvatting

Effect van roken op vatbaarheid, ziektebeloop en herstel van PCS.

- Er is veel onderzoek gepubliceerd over de directe invloed van roken op de vatbaarheid voor PCS en er is op dit moment geen onderzoek bekend over het effect van roken en het ziektebeloop en herstel van PCS.
- Een recente SRMA heeft aangetoond dat roken de vatbaarheid voor het ontwikkelen van PCS verhoogt.

4.2 Resultaten

Definitie roken

Roken wordt in de verzamelde studies gedefinieerd op basis van de categorieën wel/niet roker of nooit/ex-/huidige roker. Er wordt echter geen informatie verstrekt over aantallen of frequentie van sigaretgebruik.

Effect van roken op infecties

Verscheidene wetenschappelijke studies hebben overtuigend aangetoond dat roken een aanzienlijke negatieve impact heeft op de gezondheid, en het risico op verschillende ziekten verhoogt, zoals longkanker, chronische obstructieve longziekte (COPD) en hart en vaatziekten. Roken heeft zowel invloed op de fysieke functies van de longen, zoals op het functioneren van de trilharen, als op onderdelen van het immuunsysteem in de longen. Het stoppen met roken kan deze problemen weer herstellen (Komiyama and Hasegawa, 2020). Er is een diversiteit aan studies die de negatieve invloed van roken op vatbaarheid, beloop of herstel van infecties beschrijven (Meijerink et al., 2021).

Vatbaarheid

In dit literatuuronderzoek zijn 8 studies uit de jaren 2022 en 2023 meegenomen (1 SRMA, 7 studies) die het effect van roken op PCS beschreven . De resultaten zijn terug te vinden in bijlage Tabel B2. Voor 2022 zijn er geen studies gepubliceerd over de invloed van roken op PCS (Meijerink et al., 2021).

Tsampasian et al. rapporteren in een recente SRMA een significante associatie tussen de rookstatus en het ontwikkelen van PCS (Tsampasian et al., 2023). Opvallend is dat de 20 studies die in deze SRMA gebruikt zijn, inconsistente uitkomsten hebben en dat de spreiding van odds ratio (OR) (95% CI) groot is. De uiteindelijke gepoolde OR is 1.10 (95% CI, 1.07 tot 1.13) wat aangeeft dat het relatieve risico van roken klein is t.o.v. andere risicofactoren zoals vrouwelijk geslacht (OR, 1.56; 95% CI, 1.41-1.73), leeftijd (OR, 1.21; 95% CI, 1.11-1.33) en hoge BMI (OR, 1.15; 95% CI, 1.08-1.23). Latere studies, die niet zijn geanalyseerd in de publicatie van (Tsampasian et al., 2023), geven ook tegenstrijdige conclusies op de vraag of roken wel of niet invloed heeft op de vatbaarheid voor PCS (Afroze et al., 2023; Jacobs et al., 2023; Kisiel et al., 2023; Pérez-López et al., 2024; Román-Montes et al., 2023; S. Wang et al., 2023; Wong et al., 2023). Recente reviews concluderen dat roken een risicofactor is maar dat er nog wel meer onderzoek nodig is om een consistente conclusie te kunnen trekken of om een (causaal) verband te bevestigen (Lippi et al., 2023; Tziolos et al., 2023; C. Wang et al., 2023).

5 Alcohol

5.1 Samenvatting

Effect van alcohol op vatbaarheid, ziektebeloop en herstel van PCS

- Er zijn enkele studies die suggereren dat alcohol niet geassocieerd wordt met de vatbaarheid voor PCS, maar dit bewijs is onvoldoende.
- Er zijn geen studies bekend over het effect van alcohol op het herstel en ziektebeloop van PCS.

5.2 Resultaten

Definitie alcohol

In de 2 verzamelde studies wordt alcoholgebruik gedefinieerd op basis van de categorieën meer/minder dan 14 glazen per week (Paul and Fancourt, 2022) of een alcohol inname op basis van ordinale variabelen (0, 0-5, 5-15, 15-30 en >30 g/dag) (S. Wang et al., 2023).

Effect van alcohol op infecties

Eerdere studies die de invloed van alcohol bestuderen waren vooral gericht op zwaar alcoholgebruik waaruit blijkt dat dit invloed heeft op het immuunsysteem en de bestrijding van diverse virale of bacteriële pneumonie (Meijerink et al., 2021). Bovendien kan overmatig alcoholgebruik de effectiviteit van vaccinaties verminderen, waardoor het lichaam minder goed in staat is om zich te beschermen tegen ziekteverwekkers. De beschikbare studies over acute COVID-19 geven onvoldoende bewijs om een consistente conclusie te trekken m.b.t. de relatie tussen alcohol en COVID-19 (Meijerink et al., 2021; S. Wang et al., 2023).

Vatbaarheid

In dit literatuuronderzoek zijn 2 studies meegenomen die het effect van alcohol gebruik op PCS beschreven in de jaren 2022 en 2023. De resultaten zijn terug te vinden in bijlage Tabel B3. Voor 2022 zijn er geen studies gepubliceerd over de invloed van alcohol op PCS (Meijerink et al., 2021)).

Momenteel is er maar weinig onderzoek bekend dat de associatie tussen alcoholgebruik en PCS beschrijft. Twee studies hebben laten zien dat er geen associatie was tussen alcoholgebruik en de vatbaarheid voor PCS (Paul and Fancourt, 2022; S. Wang et al., 2023).

6 Voeding

6.1 Samenvatting

Effect van voeding op vatbaarheid, ziektebeloop en herstel van PCS

- Er is één studie waarin het effect van het voedingspatroon wordt bestudeerd op de vatbaarheid voor PCS, in combinatie met andere leefstijlfactoren, en er zijn enkele studies gevonden naar het effect van het voedingspatroon op het beloop van PCS.
- Er zijn geen studies die het effect van voeding of een specifieke voedingsinterventie op het ziektebeloop en herstel onderzocht hebben.
- Er is enig bewijs dat een gezond voedingspatroon voorafgaand aan een SARS-CoV-2 infectie in combinatie met het hebben van meerdere andere gezonde leefstijlfactoren (bewegen, niet roken, gezonde BMI, matig alcohol gebruik, adequaat slaappatroon) de vatbaarheid voor PCS vermindert. Er is echter geen bewijs dat het hebben van een gezond voedingspatroon alleen voldoende is.
- Er zijn maar weinig studies gedaan naar de effecten van specifieke voedingsbestanddelen of -componenten op het ziektebeloop en herstel van PCS. Enkele studies rapporteren een positief effect van specifieke voedingscomponenten, soms in combinatie met andere therapieën, op het ziektebeloop/herstel van PCS. Deze studies zijn echter op dit moment van onvoldoende kwaliteit om hier conclusies uit te kunnen trekken.

6.2 Resultaten

Definitie Gezonde voeding

In het algemeen geldt dat een gezond en gevarieerd voedingspatroon goed is voor de gezondheid, de weerstand en het voorkomen van ziekten en aandoeningen. De Nederlandse Gezondheidsraad heeft op basis van een inventarisatie van gedegen wetenschappelijk onderzoek de 'Richtlijnen Gezonde Voeding 2015' samengesteld (Gezondheidsraad, 2015), met enkele vervolgrichtlijnen toegespitst op diverse patiëntgroepen (Gezondheidsraad, 2023, 2022, 2021). Het Voedingscentrum heeft hierop praktische richtlijnen voor de Schijf van Vijf gemaakt, waarbij de adviezen vertaald zijn naar de dagelijkse praktijk (Brink et al., 2020). De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) beveelt een gezond dieet aan met fruit, groenten, peulvruchten, noten en volle granen. Er wordt aangeraden om minimaal 400 gram fruit en groenten per dag te consumeren. Om een gezond voedingspatroon te behouden, wordt aanbevolen om de energie-inname (calorieën) in evenwicht te brengen met het energieverbruik, met daarbij specifieke adviezen over de totale vetinname, de inname van verzadigde vetten en transvetten, vrije suikers en zout. Voor extra gezondheidsvoordelen wordt een verdere reductie van vrije suikers tot minder dan 5% van de totale energie-inname voorgesteld. De exacte samenstelling van een dieet is afhankelijk van individuele kenmerken (leeftijd, geslacht, leefstijl), lokaal verkrijgbaar voedsel en voedingsgewoonten. De basisprincipes van wat een gezond dieet is blijven hetzelfde en op grote lijnen zijn richtlijnen van verschillende landen vergelijkbaar in hun advies https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet).

Vergelijkbaar met Nederland hebben veel landen een nationale richtlijn voor gezonde voeding opgesteld (database van de FAO: Africa | Food-based dietary guidelines | Food and Agriculture Organization of the United Nations (fao.org); Europe | Food-based dietary guidelines | Food and Agriculture Organization of the United Nations (fao.org); Nordic Nutrition Recommendations 2023 (norden.org)).

Effect van voeding of nutriënten op infecties

Immuunsysteemreacties vereisen energie en verschillende (essentiële) nutriënten, die betrokken zijn bij de vorming van cellen en andere stoffen die betrokken zijn bij het afweersysteem. Langdurig ongezonde voeding kan leiden tot een tekort aan verscheidene nutriënten, waaronder eiwitten, vitamine D, magnesium, zink en gezonde vetten die noodzakelijk zijn voor het ondersteunen van het immuunsysteem. Naast deze voedingsdeficiënties, speelt voeding als leefstijlfactor een belangrijke rol in veel voorkomende stofwisselingsziekten die invloed hebben op de weerstand van mensen: Bij obesitas en overgewicht gerelateerde ziekten, zoals type 2 diabetes en hart- en vaatziekten, is het metabole systeem, oftewel de stofwisseling, langdurig ontregeld en veroorzaakt dit een laaggradig chronisch ontstekingsproces door het immuunsysteem. Dit kan leiden tot een disfunctioneren van de immuunrespons, en daarmee verminderde weerstand tegen infecties (Andersen et al., 2016; van den Brink et al., 2019). Naast dat voeding een rol speelt in de vatbaarheid voor ziektes, is voeding belangrijk in het herstel van ziektes, bijv. door het leveren van essentiële aminozuren, vitamines en eiwitten die het lichaam en weefsels in staat stellen weer te herstellen (Chakrabarty and Chakrabarty, 2019).

Aangenomen wordt dat bepaalde voedingspatronen of voedingscomponenten invloed hebben op de werking van het immuun systeem, bijv. omdat ze de chronische ontsteking bij metabole ontregeling verminderen en zodanig een gunstig effect hebben op de weerstand tegen virussen en bacteriën. Onder andere omega-3 vetzuren, polyfenolen (aanwezig in zwarte bessen, frambozen, druiven), bepaalde vitamines en vezels hebben een ontstekingsremmende werking (Meijerink et al., 2021; Storz, 2021; Vlieg-Boerstra et al., 2023). De invloed van vitamines en mineralen is eerder behandeld in IVM supplementen rapport (Dankers et al., 2021). Het huidige rapport richt zich op voedingsinterventies en/of voedingspatronen en/of voedingssupplementen.

Het eerdere literatuuronderzoek uit 2021 toonde aan dat slechts beperkt onderzoek beschikbaar was over de relatie tussen voeding en acute COVID-19 (aantal studies en de grootte van de studies) en dat op basis daarvan geen aanbevelingen konden worden gedaan over het gebruik van voedingsbestanddelen en/of voedingssupplementen in de acute fase van COVID-19. Er waren geen studies die effecten van voeding of voedingscomponenten (anders dan vitamines en mineralen) op PCS hebben gepubliceerd (Dankers et al., 2021; Meijerink et al., 2021).
In het huidige literatuuronderzoek naar de invloed van voeding op PCS zijn slechts 5 studies relevant voor het effect van voeding of een specifiek voedingsproduct op PCS, gepubliceerd in de jaren 2022 en 2023. De resultaten zijn terug te vinden in bijlage Tabel B4.

Vatbaarheid

Op basis van 1 longitudinale cohort studie onder vrouwen met een eerdere SARS-CoV-2 infectie was het hebben van 5-6 gezonde leefstijlfactoren (gezonde BMI, niet roken, hoog kwaliteit dieet, matige alcohol inname, regelmatige beweging en adequaat slaappatroon) vooraf aan de SARS-CoV-2 infectie geassocieerd met een substantieel lager risico op PCS (S. Wang et al., 2023). Het hebben van een kwalitatief goed voedingspatroon (gemeten met een semi-kwantitatieve food frequency questionnaire (FFQ) in combinatie met een beoordeling d.m.v. de “Alternative Healthy Eating Index (AHEI-2010)) of een van de andere leefstijlfactoren alleen was niet voldoende voor een correlatie. Een gezonde BMI vertoonde wel een onafhankelijke directe associatie van voedingspatroon op de vatbaarheid. Dit is geen bewijs, maar indirect zou voedingsstijl wel geassocieerd kunnen zijn aan de vatbaarheid.

Ziektebeloop en herstel

De systematische review van (Dillen et al., 2023) naar de klinische effectiviteit van rehabilitatie voor patiënten met PCS rapporteert dat voor enkele verschillende nutritionele supplementen (palmitoyl-ethanolamide en luteoline, systemische enzymen (ImmunoSEB) en probiotica en acetyl-carnitine) er positieve effecten zijn op enkele symptomen van PCS, maar concludeert dat er een lage bewijskracht is volgens het GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) framework (Phillips, 2021).

Een studie testte het effect van gefermenteerd tropisch fruit (*Carica papaya L.* and *Morinda citrifolia L*. (noni fruit)) tijdens het beloop en herstel van patiënten met ernstige of matig ernstige PCS (Kharaeva et al., 2022). Het voedingssupplement werd 30-40 dagen na de SARS-CoV-2 infectie gedurende 20 dagen gegeven, naast de reguliere therapieën voor herstel van klinische symptomen van long- en hartfuncties, en rehabilitatie (beweging en psychotherapie voor stress, slaap, angst en depressie).
Toediening van gefermenteerd tropisch fruit verbeterde de hart- en longfunctionaliteit t.o.v. de placebo groep, naast dat er een positieve invloed gevonden werd op de perceptie van patiënten op een aantal gezondheidsproblemen veroorzaakt door PCS-. Ook werden effecten gevonden op enkele gemeten klinische parameters, zoals immuuncel-functie, het onderdrukken van pro-inflammatoire reactie en de cellulaire energiebalans en een normalisatie van de redoxstatus.

Een studie toonde aan dat suppletie met 1.66 gram arginine in combinatie met 500 mg liposomaal vitamine C aan volwassenen met PCS gedurende 28 dagen leidde tot verbeterde loopprestaties, spierkracht, endotheel-functie, reduceerde het aantal patiënten met moeheid (volgens WHO definitie) (Tosato et al., 2022).

Een recente studie (5dec 2023) onderzocht het effect van SIM01, een synbiotisch preparaat van een micro-encapsulated lyophilised poeder met daarin 20 miljard kolonie-vormende units van 3 bacteriële stammen (B adolescentis, Bifidobacterium bifidum, en Bifidobacterium longum) en met 3 prebiotische componenten (galacto-oligosaccharides, xylo-oligosaccharides, en resistent dextrine). Toedienen van dit preparaat gedurende 6 maanden verbeterde de samenstelling en functie van het darmmicrobioom en verminderde diverse PCS symptomen (Lau et al., 2023).

Voeding of suppletie met vitamines en andere voedingscomponenten, al dan niet in combinatie met andere therapievormen, worden vaak genoemd in (systematische) reviews als essentieel voor de weerstand en potentieel positief in acute COVID-19 én voor een verbetering van PCS. Echter, alle reviews geven aan dat er op dit moment onvoldoende bewijs is voor effectiviteit, en dat studies die de rol van (specifieke) voeding of voedingscomponenten bewijzen ontbreken (Barrea et al., 2022). De systematische review van (Ancona et al., 2023) toont aan dat voedingsinname vaak niet wordt meegenomen in longitudinaal onderzoek naar acute COVID19 en PCS.

7 Ontspanning

7.1 Samenvatting

Effect van ontspanning op vatbaarheid, ziektebeloop en herstel van PCS

- Er zijn enkele studies die naar de invloed van mentale gezondheid vooraf aan de infectie hebben gekeken.
- Er zijn slechts een aantal RCTs en case studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie op het ziektebeloop en herstel van PCS is onderzocht. Er was 1 studie over de invloed van aromatherapie op 1 symptoom van PCS en geen andere body-mind therapieën, zoals yoga, meditatie, etc.
- Het hebben van slechte mentale gezondheid of een psychische stoornis vooraf aan de infectie heeft een negatieve invloed op de vatbaarheid voor het ontwikkelen van PCS, inclusief sterfte.
- Er is enig bewijs dat cognitieve gedragstherapie een positief effect heeft op (symptomen in) het ziektebeloop en herstel van PCS.
- Er is minimaal bewijs dat aromatherapie een positieve invloed op moeheid zou hebben, maar geen volledig herstel. Er is geen conclusie te geven over de effectiviteit van body-mind therapieën in het ziektebeloop en herstel van PCS.

7.2 Resultaten

Definitie Ontspanning

Ontspanning is geen duidelijk gedefinieerd begrip en omvat ook niet één therapie. De specifieke behandelingen ter bevordering van ontspanning zijn in de wetenschappelijke literatuur onderverdeeld in body-mind therapieën (yoga, mental healing, ademhalingsoefeningen, aroma-therapie, etc.) en cognitieve gedragstherapieën/ cognitieve brein therapieën met als doel om ontspanning, acceptatie en herstel van de energiebalans te bewerkstelligen (zie bijlage tabel A1). Bij cognitieve gedragstherapie ligt de nadruk op het wijzigen van de manier van denken die patiënten hanteren, bij gedragstherapie ligt de nadruk op het wijzigen van gedragspatronen die emotionele problemen in stand houden (definitie Nederlandse Vereniging voor Psychotherapie (https://www.psychotherapie.nl/clienten-en-belangstellenden/vormen-van-psychotherapie). Slaap interventie/therapie met als doel voldoende rust (waaronder bevordering van ontspanning), wordt ook onder deze therapieën geschaard, maar is in het huidige rapport apart behandeld waarbij voor slaap een duidelijke WHO definitie beschikbaar is (zie hoofdstuk 8).

De websites www.thuisarts.nl en PostCovid.nl geven bij herstel van post COVID aanbevelingen voor ontspanning (naast tips over slaap, bewegen en voeding): *… bijvoorbeeld door te luisteren naar muziek, een douche te nemen, te lezen of te wandelen. Mindfulness, yoga of ontspanningsoefeningen kunnen ook helpen. (*https://www.thuisarts.nl/lang-klachten-na-corona/ik-heb-corona-gehad-en-voel-me-niet-fit). De website van PostCovid.nl heeft praktische tips voor ontspanning, waaronder yoga, meditatie, in de natuur zijn, balansdagen, zet een zonnebril op en aandacht geven aan jezelf, en adviseert over acceptatie (Hoe ga ik met Long Covid om? | PostCovid NL). Vergelijkbare tips worden gegeven door de WHO voor het omgaan met stress, waaronder ook de aanbeveling voor goede slaap, beweeg en eetgewoonten (https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/stress).

Het bovenstaande geeft aan dat ontspanning een breed begrip is en de huidige wetenschappelijke medische literatuur niet alle mogelijke manieren van ontspanning omvat: lezen, een douche nemen, buiten wandelen, rusten, etc., zijn vormen van ontspanning die niet als zodanig onderzocht lijken te worden in klinische RCTs.

Effect van ontspanning op infecties

Het immuunsysteem en het zenuwstelsel zijn complexe systemen die (samen met het endocriene stelsel) elkaars werking beïnvloeden. Stressvolle levensgebeurtenissen en de negatieve emoties die daarbij kunnen optreden kunnen de immuunrespons ontregelen doordat de gevoelige balans tussen deze systemen verstoord raakt (Dhabhar, 2014; Seiler et al., 2020; Taams, 2019). Stress kan symptomen als angst en depressie veroorzaken (https://www.apa.org/). Chronische stress heeft ook een negatieve invloed op het immuunsysteem en vergroot de vatbaarheid voor infecties (Bottaccioli et al., 2019; Dhabhar, 2014). Het is bekend dat infectie met virussen, zoals o.a. Influenza en SARSCoV-2, neurologische effecten heeft, en dat de mentale gezondheid wordt aangetast, met o.a. symptomen zoals depressie en angst als gevolg (Boulkrane et al., 2021; Karimi et al., 2022). Verder is bekend dat virussen, waaronder ook SARS-CoV-2, het centrale zenuwstelsel zelf kunnen binnendringen. Of de neurologische symptomen, zoals angst, hoofdpijn, depressie, duizeligheid, die geassocieerd zijn met COVID-19 ook veroorzaakt worden door de directe invasie van het zenuwstelsel is niet bekend (Boulkrane et al., 2021).
Stress-immuunsysteem interacties beïnvloeden ook andere biologische systemen en lichaamsfuncties, waaronder het cardiovasculaire systeem en metabole systeem (López-Otín and Kroemer, 2021; Seiler et al., 2020). Systemen die ook tijdens PCS beïnvloed zijn en leiden tot pathofysiologische klachten (zie hoofdstuk 1.2).
Ontspanning wordt gezien als positief voor de weerstand tegen het krijgen van infecties, en in het kunnen herstellen van ziekte in het algemeen. Het reduceren van stress door bijvoorbeeld massage, yoga of andere body-mind therapieën zou een positieve werking hebben op het immuunsysteem (Morgan et al., 2014; Seiler et al., 2020; Yeun and Kim, 2021).

Het eerdere literatuuronderzoek uit 2021 toonde aan dat slechts beperkt onderzoek beschikbaar was en er onvoldoende kennis beschikbaar was over slaapgebrek/stress op vatbaarheid, beloop en herstel van acute COVID-19 en PCS (Meijerink et al., 2021). In het huidige literatuuronderzoek zijn 12 studies meegenomen uit 2022 en 2023, die het effect van ontspanning op PCS beschreven. De resultaten zijn terug te vinden in bijlage Tabel B5. Hierbij kijken 3 studies naar de vatbaarheid voor PCS als gevolg van slechte mentale gezondheid of psychische stoornissen vooraf aan de infectie. Negen studies bestuderen het effect van ontspanning (cognitieve gedragstherapieën en onderzoek naar energiebalans) op het beloop en herstel van PCS.

Vatbaarheid

Het hebben van een ontspannen leefstijl voorafgaand aan een SARS-CoV2 infectie en het ontwikkelen van PCS is in de literatuur niet als zodanig bestudeerd. In het onderzoek zijn daarom studies meegenomen waarin mensen met een slechte mentale gezondheid (mentaal welbevinden, mentale problemen of psychische stoornissen) (definitie https://www.vzinfo.nl/mentale-gezondheid) zijn bestudeerd.
Er zijn drie SR(MA) studies gerapporteerd die laten zien dat mensen met een slechte mentale gezondheid voorafgaand en tijdens een SARS-COV-2 infectie kwetsbaarder zijn voor het ontwikkelen van PCS. Het is mogelijk dat er overlap is in de onderliggende studies, maar de meest recente studie (Molero et al., 2023) includeert studies tot juni 2023 en heeft 60 studies meer dan (Zakia et al., 2023) die tot oktober 2021 includeert. Het effect wordt ook aangetoond in kinderen en adolescenten (Zheng et al., 2023).

Er zijn aanwijzingen dat er een verband is tussen roken of alcoholgebruik en het hebben van een slechte mentale gezondheid (zie Trimbos instituut: https://www.alcoholinfo.nl/mentale-gezondheid, (Rombouts et al., 2023). Ook voeding en beweging hebben een relatie met mentale gezondheid (Oddy et al., 2018; Sampasa-Kanyinga et al., 2020). In de 3 SR studies zijn er geen aanwijzingen gevonden voor deze relaties in de vatbaarheid voor PCS.

Ziektebeloop en herstel

In de literatuur gaat ontspanning in relatie tot ziekte, inclusief PCS, vaak over medische adviezen die gericht zijn op het managen en herstel van (specifieke) klachten in PCS, zoals langdurige moeheid, tekort aan energie, angst, depressie, concentratieproblemen en geheugenverlies, en slaapproblemen (Kelly et al., 2023; Lewthwaite et al., 2023; Zeng et al., 2023) (zie ook hoofdstuk 1.2).

(He et al., 2023) toonde aan dat psychosociale en gedragsinterventies een verbetering gaven van depressie en vooral van angst in de algemene bevolking én in COVID overlevenden. Cognitieve gedragstherapieën en bewegingsinterventies zijn meest effectief in het reduceren van depressie en angst in de algemene populatie en COVID-19 overlevenden (survivors). Echter in deze SRMA wordt geen definitie van COVID-19 overlevenden gegeven en is niet duidelijk hoe dit zich verhoudt tot de huidige definitie voor PCS zoals beschreven in H 1.1. Een conclusie op basis van deze SRMA over de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie in het beloop van PCS is daarom matig.
In 3 RCTs is een positief effect van cognitieve gedragstherapie aangetoond op symptomen zoals patiëntveerkracht en verbetering van kwaliteit van leven, moeheid en cognitie (reactietijd) (Hausswirth et al., 2023; Kuut et al., 2023; Nikrah et al., 2023). Een studie met 73 patiënten liet zien dat de 15 patiënten die 2 maanden *cognitive remediation therapy* (CRT) kregen, verbetering vertoonde in diverse functies, waaronder depressie, verbaliteit, geheugen en psychomotorische coördinatie (Palladini et al., 2023). Daarnaast is in enkele studies zonder controlepatiënten een positief effect gevonden van gedragsinterventies (2 case studies (Bogucki and Sawchuk, 2022; Skilbeck, 2022), en een studie met 12 patiënten (Dinapoli et al., 2023)).
Hoewel er een positieve associatie lijkt te zijn tussen cognitieve gedragstherapie en het beloop en herstel van PCS (klachten), zijn de therapieën verschillend in opzet en duur, en is het aantal patiënten per studie overwegend klein.

Er zijn geen SRMA, RCT of andere klinische studies gevonden die aantonen dat ontspanningstherapieën zoals yoga, mindfulness een associatie hebben met het beloop en herstel van PCS. En hoewel yoga effect heeft op het immuunsysteem en mentale gezondheid, en veel wordt benoemd als mogelijke therapie voor PCS, zijn op dit moment geen studies gepubliceerd die de effectiviteit van yoga (en andere gerelateerde mind-body interventies zoals Qigong, Tai-Chi, meditatie, ademhalingsoefeningen) in PCS aantonen of uitsluiten (Capela Santos et al., 2023; J. P. Castro et al., 2022; Mishra and Mishra, 2024; Shah et al., 2022). De literatuurstudie resulteert verder in de opzet van een RCT met 100 deelnemers naar het effect van mindfulness training voor PCS (Gasión et al., 2023), een haalbaarheidsstudie naar ademhalingstechnieken op PCS (Corrado et al., 2022) en een leefstijlmanagement programma inclusief mindfulness training voor patiënten met PCS echter zonder vermelding of effectiviteit onderzocht zal worden (Lin et al., 2022).

Een studie met 40 vrouwen met PCS liet zien dat aroma therapie de energie niveaus (verminderde moeheid) verbeterde (Hawkins 2022).

8 Slaap

8.1 Samenvatting

Effect van slaap op vatbaarheid, ziektebeloop en herstel van PCS

- Er zijn een redelijk aantal studies over de invloed van slaap op de vatbaarheid van PCS.
- Er zijn geen publicaties beschikbaar die de rol van slaap op het beloop of herstel beschrijven.
- Er is voldoende bewijs voor een associatie tussen voldoende slaap (7-9 uur/dag) en een verminderde vatbaarheid voor PCS

8.2 Resultaten

Definitie slaap

Volgens de WHO en NIH is 7 - 9 uur slaap per nacht aanbevolen om voldoende te slapen (www.cdc.gov, www.nhlbi.nih.gov). Hoewel de hoeveelheid slaap die je elke dag krijgt belangrijk is, dragen ook andere aspecten van je slaap bij aan je gezondheid en welzijn, ook wel slaapkwaliteit genoemd. Een slechte slaapkwaliteit kan komen doordat een persoon meerdere malen wakker wordt of zich niet uitgerust voelt als gevolg van slaapstoornissen zoals snurken, slaapapneu, slapeloosheid (insomnia), door psychische of lichamelijke klachten of door gebruik van specifieke medicijnen of slaap verstorende middelen. In dit literatuur onderzoek hebben we ons enkel gericht op de resultaten rondom wel/niet voldoende slaap zoals gedefinieerd hierboven en hebben we ons niet gericht op slaapstoornissen.

Effect van slaap op infecties

Slaap vervult belangrijke functies voor het welzijn van de mens, waarbij zowel fysieke, cognitieve als psychologische aspecten worden omvat, zoals energiehuishouding, het reguleren van de immuunrespons, en het ondersteunen van cognitie (Zielinski and Gibbons, 2022). Ongezonde slaappatronen (bijv. korte of lange duur van slaap, snurken en slaapapneu, en slaperigheid overdag) worden los of gecombineerd in verband gebracht met chronisch laaggradige ontsteking, afwijkend immuunsysteem en de vatbaarheid voor, ernst van, en sterftecijfers door COVID-19. Twintig tot 50 % van de patiënten met PCS hebben last van slaapproblemen of slapeloosheid (insomnia) (S. Wang et al., 2023).

Vatbaarheid

In dit literatuuronderzoek zijn 7 studies meegenomen die het effect van ‘voldoende slaap’ op PCS beschreven in de jaren 2022 en 2023. De resultaten zijn terug ter vinden in bijlage Tabel B6. Voor 2022 zijn er geen studies gepubliceerd over de invloed van slaap op PCS (Meijerink et al., 2021).

Alle studies, behalve één (Berezin et al., 2024), hebben aangetoond dat voldoende slaap en/of een goede slaapkwaliteit geassocieerd is met een verminderde vatbaarheid voor het ontwikkelen van PCS (Paul and Fancourt, 2022; Salfi et al., 2023; Schilling et al., 2023; S. Wang et al., 2023; Xue et al., 2023).

9 Gecombineerde leefstijl

9.1 Samenvatting

Effect van een gecombineerde leefstijl op vatbaarheid, ziektebeloop en herstel van PCS

- Eén studie concludeerde dat het naleven van een combinatie van meerdere gezonde leefstijlfactoren sterk geassocieerd was met een lager risico op het ontwikkelen van PCS.

9.2 Resultaten

Effect van gecombineerde leefstijlfactoren op infecties

Verschillende elementen van een gezonde leefstijl, zoals het handhaven van een gezonde BMI, niet roken, het hebben vaneen gebalanceerd dieet, matig alcoholgebruik, regelmatige lichaamsbeweging en zorgen voor voldoende slaap, worden algemeen erkend als beschermende maatregelen tegen ontsteking en COVID-19 (C. Wang et al., 2023; S. Wang et al., 2023). Het naleven van meerdere gezonde leefstijlpraktijken correleert met verminderde ernst van COVID-19 en lagere sterftecijfers door infectieziekten, inclusief COVID-19, waarbij een dosis-afhankelijke relatie wordt aangetoond (Ahmadi et al., 2021; Hamer et al., 2020).

Vatbaarheid

De studie van Wang et al. (S. Wang et al., 2023) beschrijft een prospectieve cohortstudie onder vrouwen naar de associatie tussen een gecombineerde (gezonde) leefstijl vóór een SARS-CoV-2-infectie en het risico op PCS. De gezonde leefstijlfactoren omvatten: gezond BMI van 19-25 kg/m^2 , nooit roken, minstens 150 minuten matige tot intensieve lichaamsbeweging per week, matige alcoholinname (5 to 15 g/dag), een hoogwaardig dieet (bovenste 40% van de score van de ‘Alternative Healthy Eating Index -2010’) (Chiuve et al., 2012) en voldoende slaap (7-9 uur/dag).

Resultaten toonden aan dat een gezonde leefstijl geassocieerd was met een aanzienlijk lager risico op PCS, waarbij deelnemers met 5 tot 6 gezonde leefstijlfactoren ongeveer een 50% lager risico hadden op PCS in vergelijking met deelnemers zonder enige gezonde leefstijlfactoren. Voornamelijk gezond BMI en voldoende slaap zijn hierin belangrijk. De studie beschrijft dat als deze gecombineerde leefstijlfactoren causaal zouden zijn, 36% van de PCS-gevallen voorkomen had kunnen worden als alle deelnemers 5 tot 6 gezonde leefstijlfactoren hadden gehad. De conclusie benadrukt het belang van een gezonde leefstijl vóór een infectie.

10 Resterende kennislacunes en kennisagenda

De huidige bewijskracht en uitkomst (associatie) over de leefstijlfactoren beweging, roken, alcohol, voeding, ontspanning en slaap of de gecombineerde leefstijlfactoren in relatie tot vatbaarheid, ziektebeloop en herstel van PCS zijn samengevat in Tabel 2.

De meeste studies rondom deze leefstijlfactoren zijn gericht op het identificeren van risicofactoren in de vatbaarheid voor PCS. Momenteel is er weinig tot niets bekend over de invloed van roken, alcohol, voeding, bepaalde vormen van ontspanning, slaap of gecombineerde leefstijlfactoren in relatie tot ziektebeloop en herstel van PCS. Behalve onderzoek naar de rol van beweging in de context van rehabilitatie, cognitieve gedragstherapie en bepaalde voedingscomponenten, zijn er geen studies gepubliceerd die de rol van andere (of combinaties van) leefstijlfactoren onderzocht hebben in relatie tot ziektebeloop en herstel van PCS.

Resterende kennislacunes

De volgende onderzoeksvragen benadrukken de bestaande kennislacunes en suggereren specifieke onderzoeksthema's die aandacht verdienen binnen het domein van leefstijlfactoren en PCS:

- Wat is de rol van de leefstijl factoren beweging, alcoholgebruik, voeding, ontspanning of een combinatie van leefstijlfactoren op de vatbaarheid voor PCS?
- Wat is de rol van roken, alcoholgebruik, voeding, slaap, verschillende ontspanningsvormen of een combinatie van leefstijlfactoren op het ziektebeloop en herstel van PCS? En hoe kunnen deze worden ingezet?

Lopend onderzoek

In Nederland was via ZonMw subsidie beschikbaar gesteld voor de (door)ontwikkeling en/of toepassing van innovaties, waaronder sleuteltechnologieën, gericht op diagnostiek en behandeling van PCS (ZonMw, september 2023). Daarnaast zijn er (inter-)nationaal diverse observationele en interventiestudies gaande waarbij de invloed van leefstijlfactoren zoals beweging, voeding en ontspanning (cognitieve gedragstherapie en body mind therapieën), op het ziektebeloop en herstel van PCS bestudeerd worden in PCS patiënten (ZonMw Bijlage 2 https://www.zonmw.nl/sites/zonmw/files/2023-09/Bijlage-2_lopende-studies-clinicaltrials_def.xlsx) een recent overzicht van lopende studies en Clinical trials.gov). De verwachting is dat de resultaten mogelijk in de komende jaren gepubliceerd gaan worden.

Tabel 2 Samenvatting van de huidige kennis rondom leefstijlfactoren en PCS*.

Leefstijlffactor	Vatbaarheid conclusies	Ziektebeloop/herstel conclusies
Beweging	Studies suggereren dat voldoende beweging geen invloed heeft op vatbaarheid. *ONVOLDOENDE BEWIJS* *Gebaseerd op: 3 studies incl, 2 reviews*	A) Een goede gezondheid voorafgaand aan infectie: studies suggereren dat een goede fysieke fitheid vooraf bijdraagt aan een gunstiger beloop van PCS. *ONVOLDOENDE BEWIJS* *Gebaseerd op: 2 studies, waarvan 1 review* B) Gedoseerde bewegingstherapie (rehabilitatie) heeft een positieve invloed op het beloop/herstel *Gebaseerd op: 18 studies, incl 9 SRMA*
Roken	Roken verhoogt de vatbaarheid. *Gebaseerd op: 9 studies incl 1 SRMA*	geen studies
Alcohol gebruik	Studies suggereren dat alcoholgebruik geen invloed heeft op vatbaarheid *ONVOLDOENDE BEWIJS* *Gebaseerd op: 2 studies*	geen studies
Voeding**	Een studie suggereert dat een gezond voedingspatroon alleen geen invloed heeft op vatbaarheid. *ONVOLDOENDE BEWIJS* *Gebaseerd op 1 studie*	A) Studies suggereren een verbetering van diverse symptomen van PCS door uiteenlopende voedingscomponenten *ONVOLDOENDE BEWIJS* *Gebaseerd op 5 studies, een per voedingscomponent* B) Geen studies met dieet interventies.

Leefstijlffactor	Vatbaarheid conclusies	Ziektebeloop/herstel conclusies
Ontspanning**	A) Geen studies beschikbaar over de invloed van ontspanning / ontspannen leefstijl B) Slechte mentale gezondheid (welbevinden, problemen of een psychische stoornis) verhoogt de vatbaarheid. *Gebaseerd op 3 SR(MA)*	A) Uiteenlopende cognitieve gedragstherapieën geven verbetering van diverse symptomen van PSC. Gebaseerd op 1 SR(MA) en 8 studies, waarvan één studie per onderzochte vorm. B) Een studie suggereert dat aromatherapie het energieniveau verbetert. *ONVOLDOENDE BEWIJS: Gebaseerd op 1 studie* C) Geen studies beschikbaar met body-mind therapieën zoals yoga, mindfulness, etc.
Slaap	Voldoende slaap (7-9 uur/dag) vermindert de vatbaarheid. *Gebaseerd op 7 studies*	geen studies
Gecombineerde leefstijlfactoren	Een studie suggereert dat gecombineerde leefstijlfactoren (meer dan 5) de vatbaarheid vermindert. *ONVOLDOENDE BEWIJS Gebaseerd op 1 studie*	geen studies

* Indien veel publicaties beschikbaar zijn voor een onderwerp is de inventarisatie beperkt tot systematische reviews (en/of) meta-analyses vanwege hun hoogste rang in bewijskracht. Als geen/weinig systematische reviews en/of) meta-analyses beschikbaar waren (<3), dan is verder gezocht naar klinische studies (zoals RCT (randomized controlled trial), cohort studies en case control studies (zie Hoofdstuk 2).
** Onderzoek over voeding betreft dieet/voedingspatroon of voedingscomponenten; zie bijlage tabel B4. Voor studies en vormen van interventie bij ontspanning; zie bijlage tabel B5.

Referenties

Afroze, F., Arafat, S.M., Ahmed, C.M., Alam, B., Banu, S., Islam, M.Z., Mahfuz, M., Parvin, I., Ackhter, M.M., Shormi, I., Islam, F., Sultana, M., Chowdhury, A.N., Ur Rahaman, M.F., Khan, A.H., Hasan, M.N., Ahmed, S., Chisti, M.J., Ahmed, T., 2023. Features and risk factors of post-COVID-19 syndrome: findings from a longitudinal study in Bangladesh. Lancet Reg. Heal. - Southeast Asia 11, 100134. https://doi.org/10.1016/j.lansea.2022.100134

Ahmadi Hekmatikar, A.H., Ferreira Júnior, J.B., Shahrbanian, S., Suzuki, K., 2022. Functional and Psychological Changes after Exercise Training in Post-COVID-19 Patients Discharged from the Hospital: A PRISMA-Compliant Systematic Review. Int. J. Environ. Res. Public Health 19, 2290. https://doi.org/10.3390/ijerph19042290

Ahmadi, M.N., Huang, B.H., Inan-Eroglu, E., Hamer, M., Stamatakis, E., 2021. Lifestyle risk factors and infectious disease mortality, including COVID-19, among middle aged and older adults: Evidence from a community-based cohort study in the United Kingdom. Brain. Behav. Immun. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.04.022

Ancona, G., Alagna, L., Alteri, C., Palomba, E., Tonizzo, A., Pastena, A., Muscatello, A., Gori, A., Bandera, A., 2023. Gut and airway microbiota dysbiosis and their role in COVID-19 and long-COVID. Front. Immunol. 14. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1080043

Andersen, C.J., Murphy, K.E., Fernandez, M.L., 2016. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. Adv. Nutr. 7, 66–75. https://doi.org/10.3945/an.115.010207

Appelman, B., Charlton, B.T., Goulding, R.P., Kerkhoff, T.J., Breedveld, E.A., Noort, W., Offringa, C., Bloemers, F.W., van Weeghel, M., Schomakers, B. V., Coelho, P., Posthuma, J.J., Aronica, E., Joost Wiersinga, W., van Vugt, M., Wüst, R.C.I., 2024. Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID. Nat. Commun. 15, 17. https://doi.org/10.1038/s41467-023-44432-3

Aryana, I.G.P.S., Setiati, S., Paulus, I.B., Daniella, D., 2022. Appropriate Timing and Type of Physical Training in Patients with COVID-19 for Muscle Health and Quality of Life: A Systematic Review. J. Nutr. Metab. 2022, 1–9. https://doi.org/10.1155/2022/6119593

Astin, R., Banerjee, A., Baker, M.R., Dani, M., Ford, E., Hull, J.H., Lim, P.B., McNarry, M., Morten, K., O'Sullivan, O., Pretorius, E., Raman, B., Soteropoulos, D.S., Taquet, M., Hall, C.N., 2023. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. Exp. Physiol. 108, 12–27. https://doi.org/10.1113/EP090802

Bailly, M., Pélissier, L., Coudeyre, E., Evrard, B., Bingula, R., Rochette, C., Mériade, L., Blavignac, C., Fournier, A.-C., Bignon, Y.-J., Rannou, F., Dutheil, F., Thivel, D., Duclos, M., 2022. Systematic Review of COVID-19-Related Physical Activity-Based Rehabilitations: Benefits to Be Confirmed by More Robust Methodological Approaches. Int. J. Environ. Res. Public Health 19, 9025. https://doi.org/10.3390/ijerph19159025

Barrea, L., Vetrani, C., Caprio, M., Cataldi, M., Ghoch, M. El, Elce, A., Camajani, E., Verde, L., Savastano, S., Colao, A., Muscogiuri, G., 2022. From the Ketogenic Diet to the Mediterranean Diet: The Potential Dietary Therapy in Patients with Obesity after CoVID-19 Infection (Post CoVID Syndrome). Curr. Obes. Rep. 11, 144–165. https://doi.org/10.1007/s13679-022-00475-z

Berezin, L., Waseem, R., Merikanto, I., Benedict, C., Holzinger, B., De Gennaro, L., Wing, Y.K., Bjorvatn, B., Korman, M., Morin, C.M., Espie, C., Landtblom, A.-M., Penzel, T., Matsui, K., Hrubos-Strøm, H., Mota-Rolim, S., Nadorff, M.R., Plazzi, G., Reis, C., Chan, R.N.Y., Cunha, A.S., Yordanova, J., Bjelajac, A.K., Inoue, Y., Dauvilliers, Y., Partinen, M., Chung, F., 2024. Habitual short sleepers with pre-existing medical conditions are at higher risk of Long COVID. J. Clin. Sleep Med. 20, 111–119. https://doi.org/10.5664/jcsm.10818

Bernal-Utrera, C., Montero-Almagro, G., Anarte-Lazo, E., Gonzalez-Gerez, J.J., Rodriguez-

Blanco, C., Saavedra-Hernandez, M., 2022. Therapeutic Exercise Interventions through Telerehabilitation in Patients with Post COVID-19 Symptoms: A Systematic Review. J. Clin. Med. 11, 7521. https://doi.org/10.3390/jcm11247521

Bogucki, O.E., Sawchuk, C.N., 2022. Cognitive Processing Therapy for Posttraumatic Stress Disorder Due to COVID-19-Related Traumas: A Case Study. Psychol. Serv. 20, 533–537. https://doi.org/10.1037/ser0000630

Bottaccioli, A.G., Bottaccioli, F., Minelli, A., 2019. Stress and the psyche–brain–immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: A concise review. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1437, 31–42. https://doi.org/10.1111/nyas.13728

Boulkrane, M.S., Ilina, V., Melchakov, R., Arisov, M., Fedotova, J., Gozzo, L., Drago, F., Lu, W., Sarapultsev, A., Tseilikman, V., Baranenko, D., 2021. SARS-Cov-2 Damage on the Nervous System and Mental Health. Curr. Neuropharmacol. 20, 412–431. https://doi.org/10.2174/1570159x19666210629151303

Brink, L., Smeets, A.P.-, Stafleu, A., Wolvers, D., 2020. Richtlijnen Schijf van Vijf, Stichting Voedingscentrum Nederland, Den Haag.

Burns, P.B., Rohrich, R.J., Chung, K.C., 2011. The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine. Plast. Reconstr. Surg. 128, 305–310. https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318219c171

Campbell, J.P., Turner, J.E., 2018. Debunking the Myth of Exercise-Induced Immune Suppression: Redefining the Impact of Exercise on Immunological Health Across the Lifespan. Front. Immunol. 9. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00648

Capela Santos, D., Jaconiano, S., Macedo, S., Ribeiro, F., Ponte, S., Soares, P., Boaventura, P., 2023. Yoga for COVID-19: An ancient practice for a new condition – A literature review. Complement. Ther. Clin. Pract. 50, 101717. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2022.101717

Castro, J.P., Kierkegaard, M., Zeitelhofer, M., 2022. A Call to Use the Multicomponent Exercise Tai Chi to Improve Recovery From COVID-19 and Long COVID. Front. Public Heal. 10. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.827645

Castro, P., Palomo, M., Moreno-Castaño, A.B., Fernández, S., Torramadé-Moix, S., Pascual, G., Martinez-Sanchez, J., Richardson, E., Téllez, A., Nicolas, J.M., Carreras, E., Richardson, P.G., Badimon, J.J., Escolar, G., Diaz-Ricart, M., 2022. Is the Endothelium the Missing Link in the Pathophysiology and Treatment of COVID-19 Complications? Cardiovasc. Drugs Ther. 36, 547–560. https://doi.org/10.1007/s10557-021-07207-w

Chakrabarty, K., Chakrabarty, A.S., 2019. Textbook of Nutrition in Health and Disease, 1st ed, Textbook of Nutrition in Health and Disease. Springer Nature Singapore Pte Ltd.2019, New Dehli. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0962-9

Chandan, J.S., Brown, K.R., Simms-Williams, N., Bashir, N.Z., Camaradou, J., Heining, D., Turner, G.M., Rivera, S.C., Hotham, R., Minhas, S., Nirantharakumar, K., Sivan, M., Khunti, K., Raindi, D., Marwaha, S., Hughes, S.E., McMullan, C., Marshall, T., Calvert, M.J., Haroon, S., Aiyegbusi, O.L., 2023. Non-Pharmacological Therapies for Post-Viral Syndromes, Including Long COVID: A Systematic Review. Int. J. Environ. Res. Public Health 20, 3477. https://doi.org/10.3390/ijerph20043477

Chen, H., Shi, H., Liu, X., Sun, T., Wu, J., Liu, Z., 2022. Effect of Pulmonary Rehabilitation for Patients With Post-COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Med. 9. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.837420

Chiuve, S.E., Fung, T.T., Rimm, E.B., Hu, F.B., McCullough, M.L., Wang, M., Stampfer, M.J., Willett, W.C., 2012. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. J. Nutr. 142, 1009–1018. https://doi.org/10.3945/jn.111.157222

Corrado, J., Halpin, S., Preston, N., Whiteside, D., Tarrant, R., Davison, J., Simms, A.D., O'Connor, R.J., Casson, A., Sivan, M., 2022. HEART rate variability biofeedback for long COVID symptoms (HEARTLOC): protocol for a feasibility study. BMJ Open 12, e066044. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066044

Dankers, M., Nelissen-Vrancken, M., Polat, H., Biere-Rafi, S., 2023. Kennisbundeling post-COVID. Instituut Verantwoord Medicijngebruik; C-support, Utrecht.

Dankers, M., Polat, H., Nelissen-Vrancken, M., Berk van den-Bulsink, M., 2021. Supplementen bij COVID-19. Instituut Verantwoord Medicijngebruik, Utrecht.
Desimmie, B.A., Raru, Y.Y., Awadh, H.M., He, P., Teka, S., Willenburg, K.S., 2021. Insights into sars-cov-2 persistence and its relevance. Viruses 13. https://doi.org/10.3390/v13061025
Dhabhar, F.S., 2014. Effects of stress on immune function: The good, the bad, and the beautiful. Immunol. Res. 58, 193–210. https://doi.org/10.1007/s12026-014-8517-0
Dhawan, R.T., Gopalan, D., Howard, L., Vicente, A., Park, M., Manalan, K., Wallner, I., Marsden, P., Dave, S., Branley, H., Russell, G., Dharmarajah, N., Kon, O.M., 2021. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. Lancet Respir. Med. 9, 107–116. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30407-0
Dillen, H., Bekkering, G., Gijsbers, S., Vande Weygaerde, Y., Van Herck, M., Haesevoets, S., Bos, D.A.G., Li, A., Janssens, W., Gosselink, R., Troosters, T., Verbakel, J.Y., 2023. Clinical effectiveness of rehabilitation in ambulatory care for patients with persisting symptoms after COVID-19: a systematic review. BMC Infect. Dis. 23, 419. https://doi.org/10.1186/s12879-023-08374-x
Dinapoli, L., Ferrarese, D., Belella, D., Carnevale, S., Camardese, G., Sani, G., Chieffo, D.P.R., 2023. Psychological treatment of traumatic memories in COVID-19 survivors. Clin. Psychol. Psychother. 30, 225–233. https://doi.org/10.1002/cpp.2771
Dotan, A., Muller, S., Kanduc, D., David, P., Halpert, G., Shoenfeld, Y., 2021. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. Autoimmun. Rev. 20. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792
Estebanez-Pérez, M.-J., Martín-Valero, R., Vinolo-Gil, M.J., Pastora-Bernal, J.-M., 2023. Effectiveness of Digital Physiotherapy Practice Compared to Usual Care in Long COVID Patients: A Systematic Review. Healthcare 11, 1970. https://doi.org/10.3390/healthcare11131970
Evans, P.C., Ed Rainger, G., Mason, J.C., Guzik, T.J., Osto, E., Stamataki, Z., Neil, D., Hoefer, I.E., Fragiadaki, M., Waltenberger, J., Weber, C., Bochaton-Piallat, M.L., Bäck, M., 2020. Endothelial dysfunction in COVID-19: A position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. Cardiovasc. Res. 116, 2177–2184. https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230
Fugazzaro, S., Contri, A., Esseroukh, O., Kaleci, S., Croci, S., Massari, M., Facciolongo, N.C., Besutti, G., Iori, M., Salvarani, C., Costi, S., 2022. Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. Int. J. Environ. Res. Public Health 19, 5185. https://doi.org/10.3390/ijerph19095185
Gasión, V., Barceló-Soler, A., Beltrán-Ruiz, M., Hijar-Aguinaga, R., Camarero-Grados, L., López-del-Hoyo, Y., García-Campayo, J., Montero-Marin, J., 2023. Effectiveness of an amygdala and insula retraining program combined with mindfulness training to improve the quality of life in patients with long COVID: a randomized controlled trial protocol. BMC Complement. Med. Ther. 23, 1–12. https://doi.org/10.1186/s12906-023-04240-0
Gezondheidsraad, 2023. Richtlijnen goede voeding voor mensen met hart- en vaatziekten door atherosclerose, Gezondheidsraad Nr 2023/02.
Gezondheidsraad, 2022. Beweegadvies voor kinderen tot en met vier jaar, Gezondheidsraad Nr. 2022/07. Den Haag.
Gezondheidsraad, 2021. Richtlijnen goede voeding voor mensen met diabetes type 2, Gezondheidsraad Nr 2021/41. Den Haag.
Gezondheidsraad, 2015. Richtlijnen goede voeding 2015, Gezondheidsraad Nr 2015/24.
Hamer, M., Kivimäki, M., Gale, C.R., Batty, G.D., 2020. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. Brain. Behav. Immun. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.059
Harber, M.P., Peterman, J.E., Imboden, M., Kaminsky, L., Ashton, R.E.M., Arena, R., Faghy, M.A., 2023. Cardiorespiratory fitness as a vital sign of CVD risk in the COVID-19 era. Prog. Cardiovasc. Dis. 76, 44–48. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.12.001
Hausswirth, C., Schmit, C., Rougier, Y., Coste, A., 2023. Positive Impacts of a Four-Week

Neuro-Meditation Program on Cognitive Function in Post-Acute Sequelae of COVID-19 Patients: A Randomized Controlled Trial. Int. J. Environ. Res. Public Health 20, 1–16. https://doi.org/10.3390/ijerph20021361

Hawkins, J., Hires, C., Keenan, L., Dunne, E., 2022. Aromatherapy blend of thyme, orange, clove bud, and frankincense boosts energy levels in post-COVID-19 female patients: A randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. Complement. Ther. Med. 67, 102823. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102823

He, J., Lin, J., Sun, W., Cheung, T., Cao, Y., Fu, E., Chan, S.H.W., Tsang, H.W.H., 2023. The effects of psychosocial and behavioral interventions on depressive and anxiety symptoms during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Sci. Rep. 13, 19094. https://doi.org/10.1038/s41598-023-45839-0

Jacobs, E.T., Catalfamo, C.J., Colombo, P.M., Khan, S.M., Austhof, E., Cordova-Marks, F., Ernst, K.C., Farland, L. V., Pogreba-Brown, K., 2023. Pre-existing conditions associated with post-acute sequelae of COVID-19. J. Autoimmun. 135, 102991. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102991

Jimeno-Almazán, A., Buendía-Romero, Á., Martínez-Cava, A., Franco-López, F., Sánchez-Alcaraz, B.J., Courel-Ibáñez, J., Pallarés, J.G., 2023. Effects of a concurrent training, respiratory muscle exercise, and self-management recommendations on recovery from post-COVID-19 conditions: the RECOVE trial. J. Appl. Physiol. 134, 95–104. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00489.2022

Jimeno-Almazán, A., Martínez-Cava, A., Buendía-Romero, Á., Franco-López, F., Sánchez-Agar, J.A., Sánchez-Alcaraz, B.J., Tufano, J.J., Pallarés, J.G., Courel-Ibáñez, J., 2022. Relationship between the severity of persistent symptoms, physical fitness, and cardiopulmonary function in post-COVID-19 condition. A population-based analysis. Intern. Emerg. Med. 17, 2199–2208. https://doi.org/10.1007/s11739-022-03039-0

Karimi, Z., Chenari, M., Rezaie, F., Karimi, S., Parhizgari, N., Mokhtari-Azad, T., 2022. Proposed Pathway Linking Respiratory Infections with Depression. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 20, 199–210. https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.2.199

Kelly, J.D., Curteis, T., Rawal, A., Murton, M., Clark, L.J., Jafry, Z., Shah-Gupta, R., Berry, M., Espinueva, A., Chen, L., Abdelghany, M., Sweeney, D.A., Quint, J.K., 2023. SARS-CoV-2 post-acute sequelae in previously hospitalised patients: systematic literature review and meta-analysis. Eur. Respir. Rev. 32, 220254. https://doi.org/10.1183/16000617.0254-2022

Kharaeva, Z., Shokarova, A., Shomakhova, Z., Ibragimova, G., Trakhtman, P., Trakhtman, I., Chung, J., Mayer, W., De Luca, C., Korkina, L., 2022. Fermented Carica papaya and Morinda citrifolia as Perspective Food Supplements for the Treatment of Post-COVID Symptoms: Randomized Placebo-Controlled Clinical Laboratory Study. Nutrients 14, 2203. https://doi.org/10.3390/nu14112203

Kisiel, M.A., Lee, S., Malmquist, S., Rykatkin, O., Holgert, S., Janols, H., Janson, C., Zhou, X., 2023. Clustering Analysis Identified Three Long COVID Phenotypes and Their Association with General Health Status and Working Ability. J. Clin. Med. 12. https://doi.org/10.3390/jcm12113617

Komiyama, M., Hasegawa, K., 2020. Smoking Cessation as a Public Health Measure to Limit the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. Eur. Cardiol. Rev. 15. https://doi.org/10.15420/ecr.2020.11

Kuut, T.A., Müller, F., Csorba, I., Braamse, A., Aldenkamp, A., Appelman, B., Assmann-Schuilwerve, E., Geerlings, S.E., Gibney, K.B., Kanaan, R.A.A., Mooij-Kalverda, K., Hartman, T.C.O., Pauëlsen, D., Prins, M., Slieker, K., Van Vugt, M., Keijmel, S.P., Nieuwkerk, P., Rovers, C.P., Knoop, H., 2023. Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapy Targeting Severe Fatigue Following Coronavirus Disease 2019: Results of a Randomized Controlled Trial. Clin. Infect. Dis. 77, 687–695. https://doi.org/10.1093/cid/ciad257

Lau, R.I., Su, Q., Lau, I.S.F., Ching, J.Y.L., Wong, M.C.S., Lau, L.H.S., Tun, H.M., Mok, C.K.P., Chau, S.W.H., Tse, Y.K., Cheung, C.P., Li, M.K.T., Yeung, G.T.Y., Cheong, P.K., Chan, F.K.L., Ng, S.C., 2023. A synbiotic preparation (SIM01) for post-acute COVID-19

syndrome in Hong Kong (RECOVERY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Infect. Dis. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00685-0
Lewthwaite, H., Byrne, A., Brew, B., Gibson, P.G., 2023. Treatable traits for long COVID. Respirology 1005–1022. https://doi.org/10.1111/resp.14596
Lin, Y., Saper, R., Patil, S.J., 2022. Long COVID Shared Medical Appointments: Lifestyle and Mind-Body Medicine With Peer Support. Ann. Fam. Med. 20, 383. https://doi.org/10.1370/afm.2817
Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., Henry, B.M., 2023. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? Polish Arch. Intern. Med. https://doi.org/10.20452/pamw.16402
López-Otín, C., Kroemer, G., 2021. Hallmarks of Health. Cell 184, 33–63. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.034
Luo, D., Mei, B., Wang, P., Li, X., Chen, X., Wei, G., Kuang, F., Li, B., Su, S., 2023. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Clin. Microbiol. Infect. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.10.016
Maatschappelijke Impact Team, 2023. Maatschappelijk gevolgen van long covid| 19 juni 2023, Rijksoverheid.
Mazza, M.G., Palladini, M., Poletti, S., Benedetti, F., 2022. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. CNS Drugs 36, 681–702. https://doi.org/10.1007/s40263-022-00931-3
Meijerink, M., Pelle, T., de Frel, D., Bosch-Elberse, K., Bilsen, J. van, 2021. Invloed van leefstijlfactoren op de vatbaarheid, ziektebeloop en herstel van COVID-19, TNO2021 R11918. Utrecht.
Meléndez-Oliva, E., Martínez-Pozas, O., Cuenca-Zaldívar, J.N., Villafañe, J.H., Jiménez-Ortega, L., Sánchez-Romero, E.A., 2023. Efficacy of Pulmonary Rehabilitation in Post-COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomedicines 11, 2213. https://doi.org/10.3390/biomedicines11082213
Mishra, N., Mishra, S., 2024. Impact of Yoga on Immune Response with Special Reference to COVID- 19: A Review of Randomized Controlled Trials. Curr. Tradit. Med. 10. https://doi.org/10.2174/2215083809666230125141650
Molero, P., Reina, G., Blom, J.D., Martínez-González, M.Á., Reinken, A., de Kloet, E.R., Molendijk, M.L., 2023. COVID-19 risk, course and outcome in people with mental disorders: a systematic review and meta-analyses. Epidemiol. Psychiatr. Sci. 32, e61. https://doi.org/10.1017/S2045796023000719
Morgan, N., Irwin, M.R., Chung, M., Wang, C., 2014. The effects of mind-body therapies on the immune system: Meta-analysis. PLoS One 9, 1–14. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100903
NICE Guidelines, 2020. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 - update 2024. NICE Guidel. 1–35.
Nikrah, N., Bahari, F., Shiri, A., 2023. Effectiveness of the acceptance and commitment therapy on resilience and quality of life in patients with post-acute COVID-19 syndrome. Appl. Nurs. Res. 73, 151723. https://doi.org/10.1016/j.apnr.2023.151723
Oddy, W.H., Allen, K.L., Trapp, G.S.A., Ambrosini, G.L., Black, L.J., Huang, R.C., Rzehak, P., Runions, K.C., Pan, F., Beilin, L.J., Mori, T.A., 2018. Dietary patterns, body mass index and inflammation: Pathways to depression and mental health problems in adolescents. Brain. Behav. Immun. 69, 428–439. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.01.002
Ojo, A.S., Balogun, S.A., Williams, O.T., Ojo, O.S., 2020. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. Pulm. Med. 2020, 1–10. https://doi.org/10.1155/2020/6175964
Ortelli, P., Ferrazzoli, D., Sebastianelli, L., Engl, M., Romanello, R., Nardone, R., Bonini, I., Koch, G., Saltuari, L., Quartarone, A., Oliviero, A., Kofler, M., Versace, V., 2021. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. J. Neurol. Sci. 420, 117271. https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271
Palladini, M., Bravi, B., Colombo, F., Caselani, E., Di Pasquasio, C., D'Orsi, G., Rovere-Querini,

P., Poletti, S., Benedetti, F., Mazza, M.G., 2023. Cognitive remediation therapy for post-acute persistent cognitive deficits in COVID-19 survivors: A proof-of-concept study. Neuropsychol. Rehabil. 33, 1207–1224. https://doi.org/10.1080/09602011.2022.2075016

Paul, E., Fancourt, D., 2022. Health behaviours the month prior to COVID-19 infection and the development of self-reported long COVID and specific long COVID symptoms: a longitudinal analysis of 1581 UK adults. BMC Public Health 22, 1716. https://doi.org/10.1186/s12889-022-14123-7

Pérez-López, F.R., Blümel, J.E., Vallejo, M.S., Rodríguez, I., Tserotas, K., Salinas, C., Rodrigues, M.A., Rey, C., Ojeda, E., Ñañez, M., Miranda, C., López, M., Díaz, K., Dextre, M., Calle, A., Bencosme, A., 2024. Anxiety but not menopausal status influences the risk of long-COVID-19 syndrome in women living in Latin America. Maturitas 180, 107873. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107873

Phillips, M., 2021. Healthcare Recommendations: Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Approach, in: Evidence-Based Orthopedics. Wiley, pp. 19–23. https://doi.org/10.1002/9781119413936.ch4

Pollini, E., Lazzarini, S.G., Cordani, C., Furia, M.J. Del, Kiekens, C., Negrini, S., Arienti, C., 2023. Effectiveness of rehabilitation interventions on adults with COVID-19 and post COVID-19 condition. A systematic review with meta-analysis. Arch. Phys. Med. Rehabil. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2023.08.023

Pouliopoulou, D. V., Macdermid, J.C., Saunders, E., Peters, S., Brunton, L., Miller, E., Quinn, K.L., Pereira, T. V., Bobos, P., 2023. Rehabilitation Interventions for Physical Capacity and Quality of Life in Adults With Post–COVID-19 Condition. JAMA Netw. Open 6, e2333838. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.33838

Reinert, G., Müller, D., Wagner, P., Martínez-Pozas, O., Cuenca-Záldivar, J.N., Fernández-Carnero, J., Sánchez Romero, E.A., Corbellini, C., 2022. Pulmonary Rehabilitation in SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis of Post-Acute Patients. Diagnostics 12, 3032. https://doi.org/10.3390/diagnostics12123032

Román-Montes, C.M., Flores-Soto, Y., Guaracha-Basañez, G.A., Tamez-Torres, K.M., Sifuentes-Osornio, J., González-Lara, M.F., León, A.P. de, 2023. Post-COVID-19 syndrome and quality of life impairment in severe COVID-19 Mexican patients. Front. Public Heal. 11. https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1155951

Rombouts, M., Alferink, W., Morren, K., Tuithof, M., 2023. Alcoholgebruik en roken en de relatie met mentale gezondheid onder Nederlandse jongeren, in: Factsheet AF2128. 2023, Trimbos-instituut, Utrecht.

Salfi, F., Amicucci, G., Corigliano, D., Viselli, L., D'Atri, A., Tempesta, D., Ferrara, M., 2023. Poor sleep quality, insomnia, and short sleep duration before infection predict long-term symptoms after COVID-19. Brain. Behav. Immun. 112, 140–151. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.06.010

Sampasa-Kanyinga, H., Sampasa-Kanyinga, H., Colman, I., Colman, I., Goldfield, G.S., Goldfield, G.S., Janssen, I., Wang, J., Wang, J., Podinic, I., Podinic, I., Tremblay, M.S., Saunders, T.J., Sampson, M., Chaput, J.P., Chaput, J.P., 2020. Combinations of physical activity, sedentary time, and sleep duration and their associations with depressive symptoms and other mental health problems in children and adolescents: A systematic review. Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act. 17, 1–16. https://doi.org/10.1186/s12966-020-00976-x

Sánchez-García, J.C., Rentero Moreno, M., Piqueras-Sola, B., Cortés-Martín, J., Liñán-González, A., Mellado-García, E., Rodriguez-Blanque, R., 2023. Physical Therapies in the Treatment of Post-COVID Syndrome: A Systematic Review. Biomedicines 11, 2253. https://doi.org/10.3390/biomedicines11082253

Schilling, C., Nieters, A., Schredl, M., Peter, R.S., Rothenbacher, D., Brockmann, S.O., Göpel, S., Kindle, G., Merle, U., Steinacker, J.M., Kern, W., 2023. Pre-existing sleep problems as a predictor of post-acute sequelae of <scp>COVID</scp> -19. J. Sleep Res. https://doi.org/10.1111/jsr.13949

Seiler, A., Fagundes, C.P., Christian, L.M., 2020. The Impact of Everyday Stressors on the

Immune System and Health, in: Stress Challenges and Immunity in Space. Springer International Publishing, Cham, pp. 71–92. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16996-1_6
Shah, K., Adhikari, C., Sharma, S., Saha, S., Saxena, D., 2022. Yoga, Meditation, Breathing Exercises, and Inflammatory Biomarkers with Possible Implications in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Evidence-Based Complement. Altern. Med. 2022, 1–28. https://doi.org/10.1155/2022/3523432
Skilbeck, L., 2022. Patient-led integrated cognitive behavioural therapy for management of long COVID with comorbid depression and anxiety in primary care - A case study. Chronic Illn. 18, 691–701. https://doi.org/10.1177/17423953221113605
Storz, M.A., 2021. Lifestyle Adjustments in Long-COVID Management: Potential Benefits of Plant-Based Diets. Curr. Nutr. Rep. 10, 352–363. https://doi.org/10.1007/s13668-021-00369-x
Taams, L.S., 2019. Neuroimmune interactions: how the nervous and immune systems influence each other. Clin. Exp. Immunol. 197, 276–277. https://doi.org/10.1111/cei.13355
Torres, G., Gradidge, P.J., 2023. The quality and pattern of rehabilitation interventions prescribed for post-COVID-19 infection patients: A systematic review and meta-analysis. Prev. Med. Reports 35, 102395. https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2023.102395
Tosato, M., Calvani, R., Picca, A., Ciciarello, F., Galluzzo, V., Coelho-Júnior, H.J., Di Giorgio, A., Di Mario, C., Gervasoni, J., Gremese, E., Leone, P.M., Nesci, A., Paglionico, A.M., Santoliquido, A., Santoro, L., Santucci, L., Tolusso, B., Urbani, A., Marini, F., Marzetti, E., Landi, F., 2022. Effects of l-Arginine Plus Vitamin C Supplementation on Physical Performance, Endothelial Function, and Persistent Fatigue in Adults with Long COVID: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. Nutrients 14, 4984. https://doi.org/10.3390/nu14234984
Tsampasian, V., Elghazaly, H., Chattopadhyay, R., Debski, M., Naing, T.K.P., Garg, P., Clark, A., Ntatsaki, E., Vassiliou, V.S., 2023. Risk Factors Associated With Post−COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern. Med. 183, 566. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750
Tziolos, N.-R., Ioannou, P., Baliou, S., Kofteridis, D.P., 2023. Long COVID-19 Pathophysiology: What Do We Know So Far? Microorganisms 11, 2458. https://doi.org/10.3390/microorganisms11102458
Valverde-Martínez, M.Á., López-Liria, R., Martínez-Cal, J., Benzo-Iglesias, M.J., Torres-Álamo, L., Rocamora-Pérez, P., 2023. Telerehabilitation, A Viable Option in Patients with Persistent Post-COVID Syndrome: A Systematic Review. Healthcare 11, 187. https://doi.org/10.3390/healthcare11020187
van den Brink, W., van Bilsen, J., Salic, K., Hoevenaars, F.P.M., Verschuren, L., Kleemann, R., Bouwman, J., Ronnett, G. V., van Ommen, B., Wopereis, S., 2019. Current and Future Nutritional Strategies to Modulate Inflammatory Dynamics in Metabolic Disorders. Front. Nutr. 6. https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00129
Vassiliou, A.G., Vrettou, C.S., Keskinidou, C., Dimopoulou, I., Kotanidou, A., Orfanos, S.E., 2023. Endotheliopathy in Acute COVID-19 and Long COVID. Int. J. Mol. Sci. 24. https://doi.org/10.3390/ijms24098237
Vieira, A.G. da S., Pinto, A.C.P.N., Garcia, B.M.S.P., Eid, R.A.C., Mól, C.G., Nawa, R.K., 2022. Telerehabilitation improves physical function and reduces dyspnoea in people with COVID-19 and post-COVID-19 conditions: a systematic review. J. Physiother. 68, 90–98. https://doi.org/10.1016/j.jphys.2022.03.011
Vlieg-Boerstra, B., Groetch, M., Vassilopoulou, E., Meyer, R., Laitinen, K., Swain, A., Durban, R., Benjamin, O., Bottse, R., Grimshaw, K., Netting, M., O'Mahony, L., de Jong, N., Skypala, I.J., 2023. The immune-supportive diet in allergy management: A narrative review and proposal. Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 78, 1441–1458. https://doi.org/10.1111/all.15687
Wang, C., Ramasamy, A., Verduzco-Gutierrez, M., Brode, W.M., Melamed, E., 2023. Acute and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a review of risk factors and social

determinants. Virol. J. 20, 124. https://doi.org/10.1186/s12985-023-02061-8
Wang, S., Li, Y., Yue, Y., Yuan, C., Kang, J.H., Chavarro, J.E., Bhupathiraju, S.N., Roberts, A.L., 2023. Adherence to Healthy Lifestyle Prior to Infection and Risk of Post–COVID-19 Condition. JAMA Intern. Med. 183, 232. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6555
WHO, 2021. WHO Factsheet Post Covid-19. Educ. All Times Cris. 181–194. https://doi.org/10.4324/9781003155591-16
Wong, M.C.-S., Huang, J., Wong, Y.-Y., Wong, G.L.-H., Yip, T.C.-F., Chan, R.N.-Y., Chau, S.W.-H., Ng, S.-C., Wing, Y.-K., Chan, F.K.-L., 2023. Epidemiology, Symptomatology, and Risk Factors for Long COVID Symptoms: Population-Based, Multicenter Study. JMIR Public Heal. Surveill. 9, e42315. https://doi.org/10.2196/42315
Xue, P., Merikanto, I., Chung, F., Morin, C.M., Espie, C., Bjorvatn, B., Cedernaes, J., Landtblom, A.-M., Penzel, T., De Gennaro, L., Holzinger, B., Matsui, K., Hrubos-Strøm, H., Korman, M., Leger, D., Mota-Rolim, S., Bolstad, C.J., Nadorff, M., Plazzi, G., Reis, C., Chan, R.N.Y., Wing, Y.K., Yordanova, J., Bjelajac, A.K., Inoue, Y., Partinen, M., Dauvilliers, Y., Benedict, C., 2023. Persistent short nighttime sleep duration is associated with a greater post-COVID risk in fully mRNA-vaccinated individuals. Transl. Psychiatry 13, 32. https://doi.org/10.1038/s41398-023-02334-4
Yang, A.C., Kern, F., Losada, P.M., Agam, M.R., Maat, C.A., Schmartz, G.P., Fehlmann, T., Stein, J.A., Schaum, N., Lee, D.P., Calcuttawala, K., Vest, R.T., Berdnik, D., Lu, N., Hahn, O., Gate, D., McNerney, M.W., Channappa, D., Cobos, I., Ludwig, N., Schulz-Schaeffer, W.J., Keller, A., Wyss-Coray, T., 2021. Publisher Correction: Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19 (Nature, (2021), 595, 7868, (565-571), 10.1038/s41586-021-03710-0). Nature 598, E4. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04080-3
Yeun, Y.R., Kim, S.D., 2021. Effects of yoga on immune function: A systematic review of randomized controlled trials. Complement. Ther. Clin. Pract. 44, 101446. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101446
Zakia, H., Pradana, K., Iskandar, S., 2023. Risk factors for psychiatric symptoms in patients with long COVID: A systematic review. PLoS One 18, e0284075. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284075
Zeng, N., Zhao, Y.-M., Yan, W., Li, C., Lu, Q.-D., Liu, L., Ni, S.-Y., Mei, H., Yuan, K., Shi, L., Li, P., Fan, T.-T., Yuan, J.-L., Vitiello, M. V, Kosten, T., Kondratiuk, A.L., Sun, H.-Q., Tang, X.-D., Liu, M.-Y., Lalvani, A., Shi, J., Bao, Y.-P., Lu, L., 2023. A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. Mol. Psychiatry 28, 423–433. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01614-7
Zheng, C., Chen, X.-K., Sit, C.H.-P., Liang, X., Li, M.-H., Ma, A.C.-H., Wong, S.H.-S., 2024. Effect of Physical Exercise–Based Rehabilitation on Long COVID: A Systematic Review and Meta-analysis. Med. Sci. Sport. Exerc. 56, 143–154. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000003280
Zheng, Y.B., Zeng, N., Yuan, K., Tian, S.S., Yang, Y.B., Gao, N., Chen, X., Zhang, A.Y., Kondratiuk, A.L., Shi, P.P., Zhang, F., Sun, J., Yue, J.L., Lin, X., Shi, L., Lalvani, A., Shi, J., Bao, Y.P., Lu, L., 2023. Prevalence and risk factor for long COVID in children and adolescents: A meta-analysis and systematic review. J. Infect. Public Health 16, 660–672. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.03.005
Zielinski, M.R., Gibbons, A.J., 2022. Neuroinflammation, Sleep, and Circadian Rhythms. Front. Cell. Infect. Microbiol. 12. https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.853096
ZonMw, Bos, V., 2023. Kennisagenda biomedisch onderzoek post-COVID. Den Haag.

Ondertekening

TNO Healthy Living & Work Leiden, 3 mei 2024

ValidSigned by Daan Kloet
on 2026-05-12 14:03:03

Daan Kloet
Research Manager

ValidSigned by Suzan Wopereis
on 2026-05-13 08:49:23

Suzan Wopereis
Auteur

Bijlage A
Gebruikte PubMed Syntaxen

Tabel A1: gebruikte PubMed Syntaxen

long covid	"COVID-19 sequela*" OR (("COVID-19" OR "Sars-CoV-2" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2") AND sequela*) OR "post acute sequelae of Sars-CoV-2" OR ("PASC" AND ("COVID-19" OR "Sars-CoV-2" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2")) OR "post acute sequelae of COVID" OR (("post-intensive care syndrome" OR "postintensive care syndrome") AND ("COVID-19" OR "Sars-CoV-2" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2")) OR "post COVID condition*" OR ("PCC" AND ("COVID-19" OR "Sars-CoV-2" OR "2019 Novel Coronavirus" OR "2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2")) OR "convalescent COVID-19" OR "long haul COVID" OR "COVID long haul*" OR "long COVID" OR "long term COVID" OR "COVID-19 survivor*" OR "post COVID-19 symptom*" OR "chronic COVID syndrome" OR "post COVID syndrome" OR "post COVID-19 neurological syndrome" OR "post acute COVID-19" OR "post-acute COVID-19 syndrome" OR "COVID-19 post-intensive care syndrome"
Beweging	Exercise [Mesh]
Roken	Smoking [Mesh]
Alcohol	Alcohol [Mesh]
Voeding	("Diet"[Mesh] OR "Diet, Western"[Mesh] OR "Diet, Paleolithic"[Mesh] OR "Diet, High-Fat"[Mesh] OR "Diet, Ketogenic"[Mesh] OR "Diet, Gluten-Free"[Mesh] OR "Diet, Carbohydrate-Restricted"[Mesh] OR "Diet, Mediterranean"[Mesh] OR "Diet, Protein-Restricted"[Mesh] OR "Diet, Fat-Restricted"[Mesh] OR "Diet Records"[Mesh] OR "Diet, Macrobiotic"[Mesh] OR "Diet, Vegetarian"[Mesh] OR "Diet, Sodium-Restricted"[Mesh] OR "Diet, Reducing"[Mesh] OR "Diet, Cariogenic"[Mesh] OR "Diet, Atherogenic"[Mesh] OR "Diet Therapy"[Mesh] OR "Diet Surveys"[Mesh] OR "Diet Fads"[Mesh] OR "Immunonutrition Diet"[Mesh] OR "Diet, High-Protein Low-Carbohydrate"[Mesh] OR "Diet, High-Protein"[Mesh] OR "Diet, Healthy"[Mesh] OR "Diet, Carbohydrate Loading"[Mesh] OR "Diet, Vegan"[Mesh] OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh] OR "Artificially Sweetened Beverages"[Mesh] OR "Food, Formulated"[Mesh] OR "Caloric Restriction"[Mesh] OR "Feeding Behavior"[Mesh] OR "Dietary Approaches To Stop Hypertension"[Mesh] OR "Elimination Diets"[Mesh] OR "diet therapy" [Subheading])

	"Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]
Slaap	Sleep [Mesh]
Ontspanning	("Mind-Body Therapies"[Mesh]) OR "Behavior Therapy"[Mesh]) a)

"Mind-Body Therapies"[Mesh]	Behavior Therapy"[Mesh]	Spiritual Therapies [MESH] **NOT included.**
Aromatherapy Biofeedback, Psychology Neurofeedback Breathing Exercises Qigong Hypnosis Autogenic Training Suggestion + Imagery, Psychotherapy Laughter Therapy Meditation Mental Healing Psychodrama Role Playing Relaxation Therapy Tai Ji Therapeutic Touch Yoga	Anger Management Therapy Applied Behavior Analysis Aversive Therapy Biofeedback, Psychology Feedback, Sensory Neurofeedback Cognitive Behavioral Therapy Acceptance and Commitment Therapy Cognitive Restructuring Mindfulness Cognitive Remediation Desensitization, Psychologic Eye Movement Desensitization Reprocessing Implosive Therapy Virtual Reality Exposure Therapy Dialectical Behavior Therapy Relaxation Therapy Meditation Sleep Phase Chronotherapy	Faith Healing Magic Medicine, African Traditional Meditation Mental Healing Radiesthesia Shamanism Therapeutic Touch Witchcraft Yoga

a) In het huidige literatuuronderzoek naar de invloed van ontspanning in PCS zijn op basis van de indeling in PubMed onderzoeken meegenomen over ontspanningstherapieën (yoga meditatie etc.), cognitieve gedragstherapieën en onderzoek naar energie balans, spirituele therapieën zoals *faith, witch craft* zijn niet meegenomen. De MESH term “Relaxation” (rest) leverde geen hits op.

Bijlage B
Tabellen met geïncludeerde studies

Tabel B1: Studies geïncludeerd in kennisbundel m.b.t. de invloed van **bewegen** op Post-COVID syndroom.

Onderwerp	Studie type	SR(MA) zoek datum	Doel	Inclusie studie type	Nr. Studies	Nr. Pts	Conclusie (+kort resultaat)	Associatie	Referentie
Vatbaarheid	R	n.v.t.	Geef overzicht van huidige kennis rondom cardiorespiratoire fitheid met betrekking tot langdurige PCS.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	Er is een grote behoefte om de rol van cardiorespiratoire fitheid te bepalen en de rol die het speelt bij het voorkomen en ontwikkelen van langdurige gevolgen na COVID-19.	n.v.t.	(Harber et al., 2023) https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.12.001
Vatbaarheid	R	n.v.t.	Overzicht van de bevindingen van een online conferentie van de Physiological Society.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	Er is een mogelijke rol voor vatbaarheid vanwege een verminderde prevalentie van langdurige COVID-symptomen bij atleten en militairen.	n.v.t.	(Astin et al., 2023) https://doi.org/10.1113/ep090802
Vatbaarheid	S	n.v.t.	Onderzoek of specifieke gezondheidsgedragingen vooraf aan de COVID-19-infectie dienen als risicofactoren voor langdurige PCS.	n.v.t.	n.v.t.	1581	Lichaamsbeweging werd niet geassocieerd met het risico om langdurige COVID te ontwikkelen.	nee	(Paul and Fancourt, 2022) https://doi.org/10.1186/s12889-022-14123-7
Beloop/herstel	SRMA	mrt-23	Uitvoeren van een meta-analyse naar revalidatie-interventies voor cardiorespiratoire fitheid en longfunctie.	Experimentele en observationele studies	32	1886	Revalidatie-interventies verbeteren de cardiorespiratoire fitheid en longfunctie. (Verbetering in 6MWT (51,7m), % van voorspelde geforceerde vitale capaciteit in één seconde (8%), %	ja	(Torres and Gradidge, 2023) https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2023.102395

Onderwerp	Studie type	SR(MA) zoek datum	Doel	Inclusie studie type	Nr. Studies	Nr. Pts	Conclusie (+kort resultaat)	Associatie	Referentie
							voorspelde geforceerde vitale capaciteit (3,5%)).		
Beloop/ herstel	SRMA	feb-23	Onderzoeken of respiratoire training gebaseerde revalidatie-interventies geassocieerd zijn met verbeterde functionele oefencapaciteit bij PCS.	RCT	14	1244	Revalidatie-interventies zijn geassocieerd met verbeteringen in functionele oefencapaciteit (SMD -0,56), 6MWT (35,8m) en kwaliteit van leven (SMD -0,41), met een grote kans op verbetering in vergelijking met de huidige standaardzorg.	ja	(Pouliopoulou et al., 2023) https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.33838
Beloop/ herstel	SRMA	jan-23	Onderzoek naar de effectiviteit van revalidatie op de kortademigheid, fysieke functie, kwaliteit van leven, psychologische uitkomsten en vermoeidheid.	RCT, quasi-experimenteel en observationeel	34	1970	Longrevalidatie heeft het potentieel om gezondheidsresultaten te verbeteren. (Matige tot grote effecten op kortademigheid, fysieke functie, kwaliteit van leven en depressieve symptomen, individueel onderzocht bij RCT of observationele studies).	ja	(Meléndez-Oliva et al., 2023) https://doi.org/10.3390/biomedicines11082213
Beloop/ herstel	SR	dec-22	Onderzoek het bewijs van digitale fysiotherapie therapie bij patiënten met PCS	RCT	6	540	Digitale fysiotherapie is een geschikte interventie voor patiënten met PCS.	ja	(Estebanez-Pérez et al., 2023) https://doi.org/10.3390/healthcare11131970
Beloop/ herstel	SR	nov-22	Beschrijf de effectiviteit van telerevalidatie om de symptomen van het PCS te verlichten	Niet gespecificeerd	6	140	Het gebruik van telerevalidatie kan een effectief hulpmiddel zijn voor de behandeling van PCS.	ja	(Valverde-Martínez et al., 2023) https://doi.org/10.3390/healthcare11020187

Onderwerp	Studie type	SR(MA) zoek datum	Doel	Inclusie studie type	Nr. Studies	Nr. Pts	Conclusie (+kort resultaat)	Associatie	Referentie
Beloop/ herstel	SRMA	nov-22	Onderzoek de effecten van op fysieke oefening-gebaseerde revalidatie op PCS.	Niet gespecificeerd	23	1579	Revalidatie, gebaseerd op fysieke oefening, is een potentieel therapeutische strategie voor PCS. gunstige effecten op langdurige COVID-gerelateerde symptomen gekenmerkt door kortademigheid, vermoeidheid en depressie, evenals op de 6 minuten looptest, het geforceerde uitademings-volume in 1 s/geforceerde vitale capaciteit en de kwaliteit van leven.	ja	(Zheng et al., 2024) https://doi.org/10.1249/mss.0000000000003280
Beloop/ herstel	SRMA	okt-22	Onderzoek de effectiviteit van longrevalidatie bij patiënten met PCS	RCT en observationele studies	11	677	Longrevalidatie is effectief in het verbeteren van de fysieke functie, het verminderen van kortademigheid en het verbeteren van de kwaliteit van leven bij patiënten met PCS. (Matige tot grote effecten op kortademigheid, fysieke functie, kwaliteit van leven en depressieve symptomen, individueel onderzocht bij RCT of observationele studies).	ja	(Reinert et al., 2022) https://doi.org/10.3390/diagnostics12123032
Beloop/ herstel	SR	sep-22	Analyseer de huidige situatie en effectiviteit van telerevalidatie bij patiënten met COVID-19 gevolgen	RCT of longitudinale studies	5	277	Therapeutische oefeningen gebaseerd op gemengde protocollen van aerobe, ademhalings- en lage-belasting krachtoefeningen lijken een effectieve en veilige strategie te zijn voor herstel.	ja	(Bernal-Utrera et al., 2022) https://doi.org/10.3390/jcm11247521
Beloop/ herstel	SR	mrt-22	Onderzoek hoe effectief en veilig telerevalidatie is voor mensen met COVID-19 en PCS.	RCT	6	323	Telerevalidatie kan de functionele capaciteit (6MWT SMD 62m), kortademigheid (Multidimensional	ja	(Vieira et al., 2022) https://doi.org/10.1016/j.jphys.2022.03.011

Onderwerp	Studie type	SR(MA) zoek datum	Doel	Inclusie studie type	Nr. Studies	Nr. Pts	Conclusie (+kort resultaat)	Associatie	Referentie
							Dyspnoea-12 (MD –1.8), prestaties en fysieke componenten van de kwaliteit van leven verbeteren (SF-12 vragenlijst SMD 3.97), zonder aanzienlijke toename van nadelige gebeurtenissen.		
Beloop/ herstel	SRMA	dec-21	Evalueer de effectiviteit van revalidatie-interventies voor volwassenen met COVID-19 en PCS.	RCT of niet-gerandomiseerde studies	40	2445	Onduidelijk bewijs over het effect van longrevalidatie en zelfstandige activiteiten op de oefencapaciteit.	nee	(Pollini et al., 2023) https://doi.org/10.1016/j.apmr.2023.08.023
Beloop/ herstel	SRMA	dec-21	Onderzoek de effecten van programma's voor fysieke activiteit op het herstel van PCS.		35	2906	Duidelijk effect van revalidatie op gezondheidsvoordelen, inclusief fysieke activiteit bij het herstel na COVID-19, ongeacht de oefenvormen.	ja	(Bailly et al., 2022) https://doi.org/10.3390/ijerph19159025
Beloop/ herstel	SR	nov-21	Onderzoek naar de effectiviteit van revalidatie-interventies voor individuen met PCS.	RCT	5	512	Positief over revalidatie-interventies om de problemen als gevolg van PCS te verminderen.	ja	(Fugazzaro et al., 2022) https://doi.org/10.3390/ijerph19095185
Beloop/ herstel	SR	okt-21	Evalueer de effectiviteit van niet-farmacologische interventies bij het postvirale syndroom (PVS), zoals PCS	RCT en observationele studies	5	255	Pilates, telerevalidatie, weerstandsoefeningen en neuromodulatie toonden enige ondersteuning in de behandeling van PVS bij sommige patiënten. Bewijs is echter matig.	± ja	(Chandan et al., 2023) https://doi.org/10.3390/ijerph20043477
Beloop/ herstel	SRMA	okt-21	Evalueer het effect van longrevalidatie op longschade bij patiënten met PCS.	RCT, quasi-RCT en gecontroleerde studies	3	233	Longrevalidatie zou de oefencapaciteit kunnen verbeteren bij patiënten met milde tot matige longbeperking na COVID-19. De interpretatie van effecten op longfunctie (6MWT 50,4m), kortademigheid en kwaliteit van	± ja	(Chen et al., 2022) https://doi.org/10.3389/fmed.2022.837420

Onderwerp	Studie type	SR(MA) zoek datum	Doel	Inclusie studie type	Nr. Studies	Nr. Pts	Conclusie (+kort resultaat)	Associatie	Referentie
							leven moet voorzichtig zijn vanwege ontoereikende en tegenstrijdige gegevens gerapporteerd in verschillende studies.		
Beloop/ herstel	SRMA	jan-21	Evalueer het effect van weerstands- of aerobe oefeningen bij post-COVID-19 patiënten	Alle studies (humaan)	7	286	Oefenprogramma's bestaande uit weerstandsoefeningen in combinatie met aerobe oefeningen kunnen de functionele capaciteit en kwaliteit van leven verbeteren bij post-COVID-19 patiënten.	ja	(Ahmadi Hekmatikar et al., 2022) https://doi.org/10.3390/ijerph19042290
Beloop/ herstel	SR	2023	Identificeer de verschillende therapieën die bestaan voor het PCS en hun doeltreffendheid.	RCT en casestudies	12	749	Fysieke therapieën verminderen vermoeidheid en kortademigheid, evenals andere symptomen die verband houden met de kwaliteit van leven.	ja	(Sánchez-García et al., 2023) https://doi.org/10.3390/biomedicines11082253
Beloop/ herstel	S	n.v.t.	Onderzoek naar de effectiviteit van lichamelijke oefening, training van de ademhalingsspieren en de aanbevelingen voor zelfmanagement van de WHO op het herstel van de fysieke conditie, kwaliteit van leven en symptoomstatus bij mensen met PCS	n.v.t.	n.v.t.	80	Individuele en begeleide training met of zonder training van de ademhalingsspieren was veilig en effectiever dan WHO aanbevelingen.	ja	(Jimeno-Almazán et al., 2023) https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00489.2022
Beloop/ herstel	SR	onbekend	Onderzoek naar fysieke training voor spiergezondheid en de kwaliteit van leven bij patiënten met COVID-19	RCT of observationeel	6	349	Fysieke training verbeterde de resultaten van patiënten met PCS	ja	(Aryana et al., 2022) https://doi.org/10.1155/2022/6119593
Beloop/ herstel	S	n.v.t.	Bepaal de relatie tussen fysieke fitheid, cardiopulmonale functie en door de patiënt	n.v.t.	n.v.t.	72	Het behouden van een betere cardiopulmonale gezondheid en fysieke conditie gedurende de ziekte	ja	(Jimeno-Almazán et al., 2022)

Onderwerp	Studie type	SR(MA) zoek datum	Doel	Inclusie studie type	Nr. Studies	Nr. Pts	Conclusie (+kort resultaat)	Associatie	Referentie
			gerapporteerde ernst van symptomen bij mensen met PCS				- zelfs bij milde gevallen - was gerelateerd aan een lagere intensiteit van symptomen.		https://doi.org/10.1007/s11739-022-03039-0
Beloop/ herstel	S	n.v.t.	Onderzoek of specifieke gezondheidsgedragingen vooraf aan de SARS-Cov-2-infectie dienen als risicofactoren voor langdurige PCS.	n.v.t.	n.v.t.	1581	Weinig lichaamsbeweging (<3h/dag) werd geassocieerd met moeite om voor jezelf te zorgen (zoals douchen en aankleden) bij patiënten met PCS.	ja	(Paul and Fancourt, 2022) https://doi.org/10.1186/s12889-022-14123-7

SRMA: systematische review meta-analysis, SR: systematische review, R: review, S: clinical study, RCT: randomized controlled trial.

Tabel B2: Studies geïncludeerd in kennisbundel m.b.t. de invloed van **roken** op Post-COVID syndroom.

Onderwerp	Studie type	Doel	Nr. Pts	Conclusie (+kort resultaat)	Associatie	Referentie
Vatbaarheid	SRMA	Onderzoek of demografische kenmerken en comorbiditeiten in verband te staan met een verhoogd risico op het ontwikkelen van PCS.	860783	Roken wordt geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van PCS (OR=1.10; 95% CI, 1.07-1.13).	ja	(Tsampasian et al., 2023) https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750
Vatbaarheid	S	Beschrijf de prevalentie, kenmerken en impact op de kwaliteit van leven (QoL) bij PCS.	246	De frequentie van aantal rokers in de PCS groep was hoger dan patiënten zonder PCS (37 vs. 4%).	ja	(Román-Montes et al., 2023) https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1155951
Vatbaarheid	S	Onderzoek naar de prevalentie van symptomen van langdurige COVID, de patronen van symptomen en de risicofactoren ervan.	2712	In de multivariate regressieanalyse werd roken geassocieerd met ernstige langdurige PCS (OR=1.55, 95% CI 1.17-2.05).	ja	(Wong et al., 2023) https://doi.org/10.2196/42315
Vatbaarheid	S	Onderscheid maken tussen verschillende fenotypen van langdurige COVID en voorspellende factoren identificeren voor ernstige langdurige COVID	506	Roken was een voorspellende factor voor een ernstig type langdurige post-COVID-19 conditie (OR=3.519, 95%CI 2.31-5.396).	ja	(Kisiel et al., 2023) https://doi.org/10.3390/jcm12113617
Vatbaarheid	S	Onderzoek de prevalentie, incidentie en evolutie in de loop van de tijd en risicofactoren van PCS	362	Roken was een van de onafhankelijk factoren geassocieerd met de neurologische aandoeningen bij PCS (OR=1.69, 95% CI 1.05-2.73).	ja	(Afroze et al., 2023) https://doi.org/10.1016/j.lansea.2022.100134
Vatbaarheid	S	Onderzoek de relatie tussen gezonde leefstijlfactoren vóór de SARS-CoV-2-infectie en het risico op PCS.	1981	Roken was niet significant geassocieerd met het risico op PCS in de multivariate analyse (OR varieert, afhankelijk van model. Bij alle modellen overlapt 95% CI de OR=1 grens).	nee	(S. Wang et al., 2023) https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6555
Vatbaarheid	S	Onderzoek vooraf bestaande aandoeningen die iemand vatbaar maken voor het ontwikkelen van PCS.	1224	Er werd geen significant verschil waargenomen in de ontwikkeling van PCS op basis van rookgeschiedenis (frequentie verdeling: wel/niet PCS vs. wel/niet roken, P>0.05)	nee	(Jacobs et al., 2023) https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102991
Vatbaarheid	S	Om socio-demografische en klinische factoren te bestuderen die geassocieerd zijn met PCS	347	In een multivariabel logistiek model was roken niet geassocieerd met PCS (OR=1,28 95% CI 0,76-2,15)	nee	(Pérez-López et al., 2024) https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107873

SRMA: systematische review meta-analysis, SR: systematische review, R: review, S: clinical study, RCT: randomized controlled trial.

Tabel B3: Studies geïncludeerd in kennisbundel m.b.t. de invloed van **alcohol** op Post-COVID syndroom.

Onderwerp	**Studie type**	**Doel**	**Nr. Pts**	**Conclusie** **(+kort resultaat)**	**Associatie**	**Referentie**
Vatbaarheid	S	Onderzoek de relatie tussen gezonde leefstijlfactoren vóór de SARS-CoV-2-infectie en het risico op PCS.	1981	In een model waarbij werd gecorrigeerd voor leefstijlfactoren, werd er geen verband gevonden tussen alcoholgebruik en PCS (OR varieert, afhankelijk van model. Bij alle modellen overlapt 95% CI de OR=1 grens).	Nee	(S. Wang et al., 2023) https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6555
Vatbaarheid	S	Onderzoek of specifieke gezondheidsfactoren, vooraf aan de infectie met COVID-19 fungeren als risicofactoren voor langdurige PCS.	1581	Geen verband tussen alcoholgebruik en langdurige PCS (OR varieert, afhankelijk van model. Bij alle modellen overlapt 95% CI de OR=1 grens).	Nee	(Paul and Fancourt, 2022) https://doi.org/10.1186/s12889-022-14123-7

SRMA: systematische review meta-analysis, SR: systematische review, R: review, S: clinical study, RCT: randomized controlled trial.

Tabel B4: Studies geïncludeerd in kennisbundel m.b.t. de invloed van **voeding** op post-COVID19 syndroom.

Onderwerp	Studie type	SR(MA) zoek datum	Doel	Inclusie studie type	Nr. Studies	Nr. Pts	Conclusie (+kort resultaat)	Associatie	Referentie
Vatbaarheid	SR	n.v.t.	Onderzoek naar het verband tussen gezonde leefstijlfactoren vóór SARS-CoV-2-infectie en het risico op PCS	prospectieve cohort studie	1	1981	Het hebben van een kwalitatief goed dieetpatroon alleen is onvoldoende. Een combinatie van meerdere leefstijlfactoren (voeding, bewegen, niet roken, matige alcoholinname, adequaat slaappatroon en gezonde BMI) is geassocieerd met een substantieel lager risico op PCS. Een gezonde BMI vertoonde wel een onafhankelijke associatie met het risico op PCS.	niet	(S. Wang et al., 2023) https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6555
Beloop	S	n.v.t.	Effectiviteit van gefermenteerde Carica-papaja en Morinda citrifolia als voedingssupplementen voor de behandeling van PCS symptomen	RCT	n.v.t.	188	Suppletie resulteert in verbetering van hart- en longfuncties en heeft een positieve invloed op de perceptie van diverse gezondheidsproblemen in PCS t.o.v.de placebogroep. Alle patiënten ondergingen ook de standaard rehabilitatie procedures waaronder beweging en psychotherapie.	ja	(Kharaeva et al., 2022) https://doi.org/10.3390/nu14112203
Beloop/ herstel	S	n.v.t.	Effect van l-arginine plus vitamine C-suppletie op fysieke prestaties, endotheel functie en aanhoudende vermoeidheid bij volwassenen met PCS	RCT	n.v.t.	46	Suppletie met L-arginine plus vitamine C verbeterde de looprestaties, spierkracht, endotheel functie en verminderde het aantal deelnemers met vermoeidheid (aantal mensen met vermoeidheid was 8.7% bij suppletie t.o.v. 80.1 in de placebogroep).	ja	(Tosato et al., 2022) https://doi.org/10.3390/nu14234984
Beloop/ herstel	SR	Mei 2022	Bewijs verzamelen over de effecten van revalidatiebehandelingen die toepasbaar zijn in de ambulante zorg.	niet gespecificeerd	4	onbekend	Onderzoek naar de werking van diverse voedingssupplementen op PCS symptomen, kwaliteit van leven is zeer zwak. Bewijs voor enkele gunstige effecten op sommige uitkomsten was minimaal. Supplementen: (palmitoythanolamide, luteoline, systemische enzymen (ImmunoSEB) en probiotica, en acetyl-carnitine.	ja	(Dillen et al., 2023) https://doi.org/10.1186/s12879-023-08374-x

SRMA: systematische review meta-analysis, SR: systematische review, R: review, S: clinical study, RCT: randomized controlled trial

Tabel B5: Studies geïncludeerd in kennisbundel m.b.t. de invloed van **ontspanning** op post-COVID19 syndroom

Onderwerp	**Studie type**	**SR (MA) Zoek datum**	**Doel**	**Inclusie studietype**	**Nr. Studies**	**Nr. Pts**	**Conclusie (+kort resultaat)**	**Associatie**	**referentie**
Vatbaarheid	SR	Juni 2023	Vatbaarheid, ernst van ziekte en uitkomst van COVID-19C infectie, waaronder PCS en sterfte bij mensen met angst, depressie, neurologische stoornissen en stoornissen in het schizofreniespectrum- en middelengebruiksstoornissen	cross-sectional prospectieve studies. En in het Engels, Duits, Frans, Spaans, Arabisch of Nederlands.	81	302275904	Eenmaal geïnfecteerd lopen mensen met reeds bestaande psychische stoornissen een verhoogd risico op een ernstig COVID 19 ziektebeloop met meer kans op PCS en sterfte vergeleken met mensen zonder reeds bestaande psychische stoornissen. Ondanks dat het infectierisico niet significant is toegenomen.	ja	(Molero et al., 2023) https://doi.org/10.1017/s2045796023000719
Vatbaarheid	SRMA	Dec 2022	Bepalen van de prevalentie en risicofactoren voor PCS onder kinderen en adolescenten.	Alle studies	40	12424	Kinderen met slechte geestelijke gezondheid (emotionele en gedrag en kwaliteit van leven), naast slechte lichamelijke gezondheid, hogere leeftijd, vrouw, een ernstige infectie of meerdere symptomen hadden een grotere kans op PCS.	ja	(Zheng et al., 2023) https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.03.005
Vatbaarheid	SR	Okt 2021	Overzicht van psychiatrische symptomen bij PCS patiënten en risicofactoren die verband houden met de ontwikkeling van die symptomen.	Studies in het Engels. Cohort studie, case-control, cross-sectional of case series	23	281612	De meest voorkomende gerapporteerde psychiatrische symptomen (in aflopende mate) waren: angst, depressie, posttraumatische stressstoornis (PTSS), slechte slaapkwaliteit , somatische symptomen en cognitieve problemen. Risicofactoren voor de ontwikkeling van de gerapporteerde symptomen zijn vrouw en eerdere psychiatrische diagnoses.	ja	(Zakia et al., 2023) https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284075
Beloop/ herstel	SRMA	feb-22	Meta-analyse naar het effect van psychosociale en gedragsinterventies op depressie en angst tijdens de COVID-19-pandemie	RCTs	35	5457	Psychosociale en gedragsinterventies hadden een statistisch significant effect op depressie en vooral op angst in de algemene bevolking én in COVID overlevenden. Echter in de publicatie is onduidelijk hoe COVID overlevenden zijn gedefinieerd.	ja	(He et al., 2023) https://doi.org/10.1038%2Fs41598-023-45839-0

Onderwerp	Studie type	SR (MA) Zoek datum	Doel	Inclusie studietype	Nr. Studies	Nr. Pts	Conclusie (+kort resultaat)	Associatie	referentie
Beloop/ herstel	S	n.v.t.	Effectiviteit van de acceptatie- en commitment-therapie (ACT) op de veerkracht en gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven.	RCT	n.v.t.	30	ACT kan de veerkracht en de kwaliteit van leven van PCS-patiënten aanzienlijk verbeteren, zelfs drie maanden na de interventie. Gemeten effect is een verschil in score van de veerkracht of score QoL tussen de behandelings- en wachtlijstgroepen.	ja	(Nikrah et al., 2023) https://doi.org/10.1016/j.apnr.2023.151723
Beloop/ herstel	S	n.v.t.	Effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) gericht op ernstige vermoeidheid na Corona infectie.	RCT	n.v.t.	114	CGT was effectief in het verminderen van ernstige vermoeidheid, vooral bij patiënten die niet in het ziekenhuis waren opgenomen. Het positieve effect was ook aanwezig na zes maanden.	ja	(Kuut et al., 2023) https://doi.org/10.1093/cid/ciad257
Beloop/ herstel	S	n.v.t.	De effectiviteit van een neuro-meditatie programma (mindfulness-based program) gericht op cognitieve problemen.	RCT	n.v.t.	34	Neurometditatie vermindert de cognitieve problemen, fysieke en mentale vermoeidheid, spier- en gewrichtspijn, symptomen van depressie en angst, stemmingsstoornissen, en verbeterde de slaapkwaliteit. Effecten gemeten op 1-2, en 7-8 dagen na behandeling.	ja	(Hausswirth et al., 2023) https://doi.org/10.3390/ijerph20021361
Beloop/ tbelherstel	S	n.v.t.	Proof of concept studie naar het effect van Cognitive remediation therapy bij aanhoudende cognitieve problemen.	proof of concept/case-control studie	n.v.t.	73	Cognitieve remediëringstherapie (CRT) gedurende 2 maanden verbeterde significant symptomen van het globale cognitieve functioneren in 15 PCS patiënten t.o.v. de andere controle onbehandelde PCS patiënten.	Ja gebaseerd op abstract	(Palladini et al., 2023) https://doi.org/10.1080/09602011.2022.2075016
Beloop/ herstel	S	n.v.t.	Het effect van cognitieve verwerkingstherapie voor PTSS (Cognitive Processing Therapy) in een PSC patiënt.	case studie	n.v.t.	1	De PCS patiënt rapporteerde een klinisch significante verbetering in de PTSS-symptomen.	ja	(Bogucki and Sawchuk, 2022) https://doi.org/10.1037/ser0000630
Beloop/ herstel	S	n.v.t.	Beschrijven van de behandeling met Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR). van de traumatische herinneringen in COVID overlevenden.	Studie zonder controle	n.v.t.	12	Verbetering op de schaal voor subjectieve lijden veroorzaakt door traumatische gebeurtenissen.	Ja gebaseerd op abstract	(Dinapoli et al., 2023) https://doi.org/10.1002/cpp.2771

Onderwerp	Studie type	SR (MA) Zoek datum	Doel	Inclusie studietype	Nr. Studies	Nr. Pts	Conclusie (+kort resultaat)	Associatie	referentie
Beloop/ herstel	S	n.v.t.	Een case studie met patiënt gestuurde geïntegreerde cognitieve gedragstherapie voor de behandeling PCS met comorbide depressie en angst in de eerstelijnszorg.	case studie	n.v.t.	1	Aan het einde van de therapie was er significante verandering in somatische symptomen, depressie en angstsymptomen, en een verbeterde kwaliteit van leven.	yes	(Skilbeck, 2022) https://doi.org/10.1177/17423953221113605
Beloop/ herstel	S	n.v.t.	Effect van inhalatie met een gepatenteerd mengsel van etherische oliën op het energie niveau	RCT	n.v.t.	40	Aromatherapie verbeterde het energieniveau van vrouwelijke PCS patiënten met vermoeidheid 5 maanden na de infectie met COVID 19.	ja	(Hawkins et al., 2022) https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102823

SRMA: systematische review meta-analysis, SR: systematische review, R: review, S: clinical study, RCT: randomized controlled trial.

Tabel B6: Studies geïncludeerd in kennisbundel m.b.t. de invloed van **slaap** op post-COVID19 syndroom.

Onderwerp	Studie type	Doel	Nr. Pts	Conclusie	Associatie	Referentie
Vatbaarheid	S	Onderzoek naar de rol van de kwaliteit en duur van slaap vóór infectie en de ernst van slapeloosheid bij het optreden van PCS	1046	Er is een verband tussen een lage slaapkwaliteit en -hoeveelheid en het optreden van PCS. (Een toename van één eenheid in slaap-scores, en een vermindering van één uur in de slaapduur, voorspelde een toename van 7 tot 9%, 4,9 tot 5,4 % en 13 tot 17% in het aantal symptomen 1 tot 3 maand(en) respectievelijk na infectie.)	ja	(Salfi et al., 2023) https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.06.010
Vatbaarheid	S	Om te onderzoeken of slaapgezondheid vóór en tijdens de COVID-19-pandemie, voorafgaand aan SARS-CoV-2-infectie, verband hield met het risico op PCS	1979	Een gezonde slaapkwaliteit en voldoende slaapuren (ochtendmens, 7-8 uur per dag, weinig slapeloosheid, geen snurken) waren geassocieerd met een lager risico op PCS in vergelijking met een slechte slaapkwaliteit (RR=0,70 95%CI 0,52-0,94).	ja	(S. Wang et al., 2023) https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6555
Vatbaarheid	S	Onderzoek of (zelf gerapporteerde) bestaande slaapstoornissen een onafhankelijke risicofactor zouden kunnen zijn voor de ontwikkeling van PCS	11710	Vooraf bestaande slaapstoornissen bleken een onafhankelijke voorspeller te zijn van latere PCS (OR=2,7 95%CI 2,27 – 3,24)	ja	(Schilling et al., 2023) https://doi.org/10.1111/jsr.13949
Vatbaarheid	S	Vaststellen of de kans op PCS afhankelijk is van de slaaptijd	2508	Er was geen significant verhoogd risico op PCS voor zowel lang- als kortslapers (vs. gemiddelde slaper) bij patiënten zonder vooraf bestaande aandoeningen (OR=1,18 95%CI 0,31-4,47 en 1,34 95%CI 0,54-3,34 respectievelijk).	nee	(Berezin et al., 2024) https://doi.org/10.5664/jcsm.10818
Vatbaarheid	S	Onderzoek onder gevaccineerde personen of mensen die korter (<6 uur) of langer (>9 uur) dan normaal 's nachts slapen een hoger risico op PCS hebben dan mensen met een normale slaapduur	5918	Korte en lange slapers vertoonden een groter risico op post-COVID dan normale slapers in gevaccineerde individuen (OR=1,56 95%CI 1,29-1,88).	ja	(Xue et al., 2023) https://doi.org/10.1038/s41398-023-02334-4
Vatbaarheid	S	Onderzoek de relatie tussen gezonde leefstijlfactoren vóór SARS-CoV-2-infectie en het risico op PCS	32249	In een model dat gecorrigeerd was voor leefstijlfactoren, werd slaap onafhankelijk geassocieerd met het risico op PCS (RR=0,83 95%CI 0,72-0,95).	ja	(S. Wang et al., 2023) https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6555
Vatbaarheid	S	Onderzoek naar specifieke gezondheidsgedragingen in de maand voorafgaand aan een infectie met COVID-19 en achterhalen of dat risicofactoren zijn voor PCS	1581	Slechte kwaliteit van slaap verhoogde de kans op PCS (gemiddelde of slechte slaap kwaliteit vs. goede slaap: OR 2,44 95%CI 1,44-4,12 en OR 3,53 95%CI 2,01- 6,21 respectievelijk)	ja	(Paul and Fancourt, 2022) https://doi.org/10.1186/s12889-022-14123-7

SRMA: systematische review meta-analysis, SR: systematische review, R: review, S: clinical study, RCT: randomized controlled trial.

Healthy Living & Work

Sylviusweg 71
2333 BE Leiden
www.tno.nl

TNO innovation for life