

# Experimenteel onderzoek naar de verschillende behandelresultaten bij COVID-19 patiënten tussen drie interventiegroepen; osteopathie, osteopathie in combinatie met fysiotherapie en fysiotherapie

Afstudeeropdracht voorgedragen ter verkrijging van de titel Diploma in de Osteopathie (D.O.) van het Nederlands Academisch College voor Osteopathie

Auteurs: Jorrit Loomans en Leonore Voets  
Promotor: Rik Hoste, D.O. MSc



## **Samenvatting**

### Doel

SARS-CoV-2 is het virus dat kan leiden tot een COVID-19 infectie, met vaak ernstige ziektesymptomen. Het kenmerkende van dit virus is dat postvirale klachten lang aanhouden. Het doel van ons onderzoek is een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van drie verschillende behandelvormen bij patiënten met langdurige postvirale klachten na een COVID-19 infectie. Het betreft de volgende behandelvormen; osteopathie, osteopathie in combinatie met fysiotherapie en fysiotherapie.

### Methode

In dit onderzoek hebben dertig volwassenen met COVID-19 klachten via zelfselectie deelgenomen aan een behandeling fysiotherapie, osteopathie en fysiotherapie of osteopathie. De duur van het praktische onderzoek was zes weken, waarin de fysiotherapeutische behandelingen tweemaal per week plaats vonden en de osteopathische behandelingen een interval hadden van twee weken met een totaal van drie behandelingen. De osteopathische behandelingen werden uitgevoerd volgens de black-boxmethode. De primaire onderzoeksresultaten zijn vervolgens geanalyseerd uit een gemiddelde symptomenscore van de ABC-CoV tool.

### Resultaten

De resultaten van de subvragen laten het beeld zien dat de interventie fysiotherapie in combinatie met osteopathie het meest significante behandel-effect heeft. Afgezien van één subvraag ('kortademigheid en hoesten') waarin de interventie fysiotherapie in combinatie met osteopathie significant meer behandel-effect had dan fysiotherapie, is er geen significant behandel-effect verschil waargenomen tussen de interventies onderling. Fysiotherapie en osteopathie als solo-interventie laten ook een significant behandel-effect zien bij de meeste subvragen. Het behandel-effect van deze interventies is minder groot dan fysiotherapie in combinatie met osteopathie.

### Conclusie

Uit dit onderzoek zou de voorlopige conclusie kunnen worden getrokken dat een combinatie van osteopathie en fysiotherapie een groter behandel-effect heeft dan fysiotherapie of osteopathie op zichzelf staand. Vanwege de kleine sample size van het onderzoek en de lage significante verschillen tussen de groepen kan deze aanname niet bevestigd worden. Er zou meer onderzoek moeten worden gedaan om de aanname meer validiteit en betrouwbaarheid te geven. Hierbij kan worden gedacht aan een grotere sample size en andere in- en exclusiecriteria.

## **Abstract**

### Goal

SARS-CoV-2 is the virus that can lead to a COVID-19 infection, often with very serious symptomatology. Characteristic for this virus is that post-viral complaints last for a long time. The goal of our study is to address the effectiveness of three different therapeutic interventions with patients suffering from long-term post-viral complaints after COVID-19 infection. The interventions used were: osteopathy, osteopathy combined with physiotherapy, and physiotherapy.

### Method

Thirty adults participated in this study, self-selecting for either a physiotherapeutic, osteopathic, or a combined osteopathic-physiotherapeutic treatment regime. The practical part of the study took place over the course of six weeks, in which physiotherapeutic treatment was performed twice each week and osteopathic treatment was performed once every two weeks for a total of three treatments. The osteopathic treatments adhered to the 'black box method'. Raw data was then analyzed in terms of average symptom score, using the ABC-CoV tool.

### Results

The results of the sub-questions show that a combined physiotherapeutic/osteopathic intervention yields the most significant treatment effect. Apart from one sub-question ('shortness of breath and coughing'), in which the combination of physiotherapy and osteopathy showed a significantly larger treatment effect than just physiotherapy, we found no significant differences between the interventions themselves. Physiotherapy and osteopathy as 'solo interventions' show a significant treatment effect with respect to most sub-questions. The treatment effect of these solo interventions is smaller than that of the combined physiotherapy/osteopathy intervention.

### Conclusions

From this study, we might draw the preliminary conclusion that a combination of physiotherapy and osteopathy leads to a larger treatment effect than either a physiotherapeutic or an osteopathic intervention. Due to a small sample size and small margins of statistical significance between the three treatment groups, we were not able to state this definitively. More research is needed to increase validity and reliability. We suggest increasing sample size and defining other inclusion and exclusion criteria.

## Voorwoord

Deze thesis vormt het eindproduct van zes jaar studie aan College Sutherland te Amsterdam, voor ons beide een persoonlijke reis om nooit te vergeten. Beide afkomstig uit de fysiotherapie, waren wij op zoek naar een completere manier om onze patiënten te helpen. Osteopathie heeft onze ogen geopend en heeft ons laten groeien als therapeuten en zal dat blijven doen. Wij willen met onze thesis een bijdrage leveren aan het vak osteopathie en onze studie afsluiten met een actueel en boeiend onderwerp. De puzzelstukjes vielen in elkaar en zie hier ons eindproduct.

Onze dank gaat uit naar de volgende personen, zonder wie deze thesis niet tot stand had kunnen komen;

Allereerst willen wij onze promotor Rik Hoste (D.O. MSc) bedanken voor zijn inzet en zeer adequate en verfrissende begeleiding.

Robert ten Hove, met wie wij meermaals het statistische aspect van de thesis hebben besproken en waarbij hij de statistische toetsing voor zijn rekening heeft genomen.

Het IMC (integraal medisch centrum) en osteopaat Bernard Versteegh waar wij een gedeelte van de behandelingen konden uitvoeren.

De uitvoering van ons onderzoek had niet plaats kunnen vinden zonder de welwillende longfysiotherapeuten Jolijn Brummelkamp en Tijmen Rensink.

Michaël van den Berg voor zijn inspiratie en advies in de wereld van de wetenschap en zijn kritische blik op de Nederlandse taal.

Als laatste willen wij al onze patiënten bedanken, die vrijwillig en met enthousiasme aan het onderzoek voor de thesis hebben deelgenomen.

## Afkortingenlijst

ACE2	Angiotensine-converting enzyme 2
ANCOVA	Analysis of covariance
ANOVA	Analysis of variance
ARB	Angiotensinereceptorblokkers
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BMI	Body mass index
CAPRI	Care and Public Health Research Institute
CFR	Case fatality rate
COPD	Chronische obstructieve longziekte
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DM	Diabetes Mellitus
ECDC	European centre for disease prevention and control
GPS	Global psychotrauma screen
IC	Intensive care
ICS	Inhalatie corticosteroiden
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
OMT	Osteopathische manipulatieve behandeling
PCR-test	Polymerase chain reaction test
PDS	Prikkelbare darm syndroom
RAAS	Renine-angiotensine-aldosteronsysteem
RNA	Ribonucleïnezuur
ROOCS	Richtlijn Onderzoek Osteopathie College Sutherland
SARS	Severe acute respiratory syndrome
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
WHO	World Health Organization

## Figurenlijst

Figuur 1. Schematische afbeelding van de structuur van het SARS Coronavirus. . . . .	13
Figuur 2. Schematische afbeelding van de structuur van het SARS Coronavirus en de replicatiecyclus. . . . .	14
Figuur 3. Patiëntenpopulatie per interventiegroep . . . . .	35
Figuur 4. Resultaten ‘angst en corona’ in boxplot . . . . .	36
Figuur 5. Spreidingsdiagram resultaten ‘kortademigheid en hoesten’ . . . . .	37
Figuur 6. Boxplot met resultaten ‘kortademigheid en hoesten’ . . . . .	38
Figuur 7. Spreidingsdiagram resultaten ‘activiteiten’ . . . . .	42
Figuur 8. Boxplot met resultaten ‘activiteiten’ . . . . .	43
Figuur 9. Spreidingsdiagram resultaten ‘cognitie en stemming’ . . . . .	45
Figuur 10. Boxplot met resultaten ‘cognitie en stemming’ . . . . .	46
Figuur 11. Boxplot met resultaten ‘vermoeidheid’ . . . . .	49
Figuur 12. Boxplot met resultaten ‘hoofdpijn’ . . . . .	51
Figuur 13. Boxplot met resultaten ‘duizeligheid’ . . . . .	53
Figuur 14. Boxplot met resultaten ‘pijn of drukkend gevoel op de borst’ . . . . .	56
Figuur 15. Boxplot BMI interventiegroepen . . . . .	58

## Tabellenlijst

Tabel 1. Patiëntenpopulatie . . . . .	34
Tabel 2. Resultaten ‘kortademigheid en hoesten’ . . . . .	38
Tabel 3. ANCOVA resultaten ‘kortademigheid en hoesten’ . . . . .	40
Tabel 4. Vergelijking interventiegroepen ‘kortademigheid en hoesten’ . . . . .	40
Tabel 5. Bonferonni correctie ‘kortademigheid en hoesten’ . . . . .	41
Tabel 6. Emmeans test ‘kortademigheid en hoesten’ . . . . .	41
Tabel 7. Resultaten ‘activiteiten’ . . . . .	42
Tabel 8. Resultaten ‘cognitie en stemming’ . . . . .	46
Tabel 9. ANCOVA resultaten ‘cognitie en stemming’ . . . . .	48
Tabel 10. ANCOVA resultaten ‘duizeligheid’ . . . . .	55
Tabel 11. Index BMI voor volwassenen 19-69 jaar . . . . .	57

# Inhoudsopgave

<b>1. Inleiding.....</b>	<b>10</b>
<b>2. Achtergrondinformatie COVID-19 .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 SARS-CoV-2 en COVID-19 .....</b>	<b>12</b>
2.1.1 Epidemiologie.....	12
2.1.2 Pathofysiologie en immuunrespons .....	13
2.1.3 Reactie op SARS-CoV-2.....	15
2.1.4 Langdurige klachten na COVID-19.....	16
2.1.5 Comorbiditeiten en de ernst van COVID-19.....	17
2.1.5.1 Hypertensie.....	17
2.1.5.2 Diabetes Mellitus .....	18
2.1.5.3 Obesitas.....	18
2.1.5.4 COPD.....	18
<b>2.2 Osteopathie en COVID-19.....</b>	<b>19</b>
<b>2.3 Fysiotherapie en COVID-19 .....</b>	<b>21</b>
<b>3. Vraagstelling &amp; hypothese .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1 De vraagstelling van de thesis .....</b>	<b>23</b>
<b>3.2 De hypotheses.....</b>	<b>23</b>
<b>3.3 Subvragen .....</b>	<b>23</b>
<b>4. Organisatie, methoden &amp; materialen .....</b>	<b>24</b>
<b>4.1 Organisatie van het onderzoek .....</b>	<b>24</b>
4.1.1 Verantwoordelijkheden.....	24
4.1.2 Werving patiënten.....	24
4.1.2.1 Aanschrijven fysiotherapiepraktijken .....	24
4.1.3 Dataverzameling.....	25
4.1.4 Dataverwerking .....	25
4.1.5 Kostenanalyse.....	25
4.1.6 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek.....	25
<b>4.2 Methoden.....</b>	<b>26</b>
4.2.1 Doel van het onderzoek.....	26
4.2.2 Onderzoeksmodel.....	27
4.2.3 Indeling patiënten .....	27
4.2.4 Blinderen .....	27
4.2.5 Validiteit en betrouwbaarheid .....	27
4.2.5.1 Validiteit .....	27
4.2.5.2 Betrouwbaarheid.....	28
4.2.6 Onderzoekspopulatie .....	28
4.2.7 Rekrutering.....	28
4.2.8 Inclusiecriteria.....	29
4.2.9 Exclusiecriteria .....	29
4.2.10 Interventie.....	29
<b>4.3 Materialen .....</b>	<b>30</b>

4.3.1 Anamnese/Intakeformulier/Toestemmingsformulier.....	30
4.3.2 Diagnostisch schema.....	30
4.3.3 Behandelruimte .....	30
4.3.4 ABC-CoV tool.....	31
4.3.4.1 ABC-CoV tool ontwikkeling .....	31
4.3.4.2 ABC-CoV tool gebruik tijdens klinisch onderzoek.....	32
<b>5. Resultaten .....</b>	<b>34</b>
<b>5.1 Informatie over de patiënten .....</b>	<b>34</b>
<b>5.2 Resultaten subvragen .....</b>	<b>35</b>
5.2.1 Angst.....	35
5.2.1.1 Inclusie & uitleg data.....	35
5.2.1.2 Statistische toetsing .....	36
5.2.1.3 Conclusie resultaten ‘angst en corona’ .....	37
5.2.2 Kortademigheid & hoesten .....	37
5.2.2.1 Inclusie & uitleg data.....	37
5.2.2.2 Statistische toetsing .....	38
5.2.2.3 Conclusie resultaten ‘kortademigheid en hoesten’ .....	41
5.2.3 Activiteiten .....	42
5.2.3.1 Inclusie & uitleg data.....	42
5.2.3.2 Statistische toetsing .....	43
5.2.3.3 Conclusie resultaten ‘activiteiten’ .....	45
5.2.4 Cognitie & Stemming.....	45
5.2.4.1 Inclusie & uitleg data.....	45
5.2.4.2 Statistische toetsing .....	46
5.2.4.3 Conclusie resultaten ‘cognitie en stemming’ .....	48
5.2.5 Vermoeidheid.....	49
5.2.5.1 Inclusie & uitleg data.....	49
5.2.5.2 Statistische toetsing .....	49
5.2.5.3 Conclusie resultaten ‘vermoeidheid’ .....	51
5.2.6 Hoofdpijn .....	51
5.2.6.1 Inclusie & uitleg data.....	51
5.2.6.2 Statistische toetsing .....	52
5.2.6.3 Conclusie resultaten ‘hoofdpijn’.....	52
5.2.7 Duizeligheid.....	53
5.2.7.1 Inclusie & uitleg data.....	53
5.2.7.2 Statistische toetsing .....	53
5.2.7.3 Conclusie resultaten ‘duizeligheid’ .....	55
5.2.8 Pijn of drukkend gevoel op de borst.....	55
5.2.8.1 Inclusie & uitleg data.....	55
5.2.8.2 Statistische toetsing .....	56
5.2.8.3 Conclusie resultaten ‘pijn of drukkend gevoel op de borst’.....	57
<b>5.3 Overig verzamelde data .....</b>	<b>57</b>
5.3.1 Roken, Body Mass Index(BMI), FEV1(Forced Expiratory Volume) .....	57
5.3.1.2 BMI.....	57
5.3.1.3 FEV1 .....	58
5.3.1.4 Roken .....	58
5.3.2 Andere klachten .....	59



5.3.2 Resultaten Behandelformulier dysfuncties .....	59
<b>6. Discussie .....</b>	<b>60</b>
6.1 Klinisch .....	60
6.2 Resultaten .....	61
6.3 Beperkingen.....	62
<b>7. Conclusie .....</b>	<b>63</b>
7.1 Conclusie onderzoeksproces .....	63
7.2 Conclusie resultaten .....	63
<b>8. Aanbeveling .....</b>	<b>65</b>

# 1. Inleiding

In december 2019 komen de eerste berichten naar buiten over het Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2), dat de ziekte Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) veroorzaakt. Het coronavirus verspreidt zich op dat moment in een razend tempo in de Chinese stad Wuhan; dit leidt tot ingrijpende maatregelen. In januari 2020 besluit de overheid om in volledige lockdown te gaan. De uitbraak lijkt voor ons in Nederland op dat moment ver weg.

Als de eerste besmettingen in Italië, Frankrijk en Duitsland zich manifesteren, is het wachten op de eerste Nederlander die zich meldt met typische COVID-19 klachten. In een oplopend tempo speelt eenzelfde situatie als in Wuhan zich af in Nederland, inclusief een lockdown. Op 11 maart 2020 wordt door het World Health Organization (WHO) de uitbraak van COVID-19 formeel bestempeld tot pandemie. Corona is het gesprek van de dag geworden, ook hier kunnen wij er niet meer onderuit en worden gegrepen door dit ‘nieuwe’ virus.

Wat wij zagen in de praktijk is dat veel patiënten die een COVID-19 besmetting hebben doorgemaakt in de eerste coronagolf, nog steeds kampen met aanhoudende lichamelijke en psychische klachten. Toch is er ruim anderhalf jaar na dato nog steeds veel onbekend over het virus en de gevolgen. Dit heeft onze interesse gewekt en ons doen besluiten COVID-19 als onderwerp voor onze thesis te kiezen.

In deze thesis wilden wij onderzoeken wat het effect is van verschillende therapeutische interventies bij post-COVID-19 patiënten met postvirale klachten. We belichten de resultaten tussen drie verschillende interventiegroepen: osteopathie, osteopathie in combinatie met fysiotherapie, en fysiotherapie. In totaal werden dertig patiënten geïncludeerd, verdeeld over de drie bovenstaande interventiegroepen. Het meten van de behandelresultaten vond plaats door middel van het invullen van de ‘ABC-CoV tool’ in week 0 en week 6. De studie is uitgevoerd volgens de ‘black-box methode’. Dit houdt in dat men vooral kijkt naar veranderingen als gevolg van de interventie; de specificaties van de interventie zelf zijn minder relevant. Wanneer de patiënt een osteopathische interventie onderging werd een logboek bijgehouden over de gevonden dysfuncties. Tevens werd getracht een beschrijving te geven van een eventuele tendens in dysfuncties die naar voren komen bij patiënten die een COVID-19 besmetting hebben doorgemaakt. Na afloop van de klinische behandel fase van de patiënten werden de resultaten statistisch geanalyseerd, waarna er een uitspraak kon worden gedaan en wij mogelijke conclusies getrokken konden worden uit de behandelresultaten.

Naast het klinische onderzoek verrichtten wij voor de theoretische achtergrond van de thesis een afgebakende literatuurstudie. In de literatuurstudie werd op basis van de pathofysiologie van COVID-19 een antwoord gegeven op de vragen: 1) wat is het effect van een COVID-19 infectie op de immunologische reactie van de patiënt en 2) waarom verschillende postvirale klachten zo langdurig kunnen aanhouden. Deze literatuurstudie is uitgevoerd met behulp van verschillende databases en zoektermen (zie Bijlage 1).

Steeds meer osteopaten zullen in hun praktijk te maken krijgen met post-COVID-19 patiënten die langdurige klachten ervaren. Alle inzichten over de effectiviteit van osteopathie bij deze groep patiënten zijn van belang. Gezien het maatschappelijke belang

en de actualiteit rondom het coronavirus kan deze thesis een beroepsgeoriënteerde bijdrage leveren aan de osteopathie. Het onderzoek kan, gezien de kleine onderzoekspopulatie, gezien worden als een pilot study. Onze thesis is hiermee een eerste aanzet die hopelijk tot een vervolgonderzoek leidt. De methode kan gereproduceerd worden in een groter onderzoek, wat hopelijk resulteert in meer draagkracht voor het beantwoorden van de vraag: wat zijn de behandelresultaten bij post-COVID-19 patiënten met postvirale klachten, tussen de drie interventiegroepen: 1) osteopathie, 2) osteopathie in combinatie met fysiotherapie en 3) fysiotherapie?

## 2. Achtergrondinformatie COVID-19

### 2.1 SARS-CoV-2 en COVID-19

Eind december 2019 worden verschillende casussen van een onverklaarbare longontsteking gerapporteerd in Wuhan (China). Enkele dagen later wordt de veroorzaker van deze mysterieuze longontsteking door verschillende laboratoria beschreven als een nieuw coronavirus (He et al, 2020). In februari 2020 geeft het International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) het virus de naam SARS-CoV-2 vanwege de vele overeenkomsten met het SARS-CoV virus (Santacrose, Charitos, Carretta, De Nitto, & Lovero, 2021).

SARS-CoV-2 veroorzaakt de ziekte COVID-19, zoals beschreven door de World Health Organization (WHO, 2020) <sup>1</sup>. SARS-CoV-2 is het zevende lid van de familie van coronavirussen dat mensen kan infecteren. Bij mensen zullen infecties met een humaan coronavirus (HCoV) normaliter resulteren in een milde bovenste luchtweginfectie, zoals een verkoudheid. Dit in tegenstelling tot de CoV's die verantwoordelijk zijn voor Severe Acute Respiratory Syndrome' (SARS) en Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Deze aandoeningen hebben de laatste twaalf jaar wereldwijde bekendheid gegenereerd vanwege hun vermogen om ernstige infecties onder grote populaties te verspreiden (V'kovski, Kratzel, Steiner, Stalder, & Thiel, 2021).

Sinds de start van de pandemie is duidelijk geworden dat COVID-19 kan leiden tot ernstige longontstekingen en eventueel Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), wat kan leiden tot aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Het sterftecijfer, de case fatality rate (CFR) kan oplopen tot 6,6% (Morris et al., 2020). ARDS veroorzaakt een uitgebreide ontsteking, celdood, alveolaire schade en oedeem <sup>2</sup>. Oedeem zorgt voor een verminderde capaciteit voor gasuitwisseling in de longen, met een hypoxische toestand tot gevolg die vaak intubatie en ventilatie vereist. Hoewel de CFR die werd toegeschreven aan SARS aanzienlijk hoger was en volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) mogelijk meer dan 15% bedroeg, is het absolute aantal mensen dat tot op heden aan COVID-19 is overleden groter dan aan SARS en MERS samen. Dit is vooral te wijten aan een veel hogere transmissiesnelheid, het feit dat het virus zich richt op andere weefsels (weefsel-tropisme), en aan significante veranderingen in het genoom en de eiwitstructuur in vergelijking met de andere virussen (Morris et al., 2020).

De hogere transmissiesnelheid van SARS-CoV-2 is waarschijnlijk het gevolg van de actieve virale replicatie in de bovenste luchtwegen in de presymptomatische en symptomatische fasen (Osuchowski et al., 2021).

#### 2.1.1 Epidemiologie

Officiële cijfers over het aantal bevestigde patiënten met COVID-19, de geografisch verspreiding, de epi curve en de nieuwe inzichten worden dagelijks bijgehouden door het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) en de WHO. Op 27 februari 2020 werd de eerste patiënt met COVID-19 in Nederland gemeld. De

---

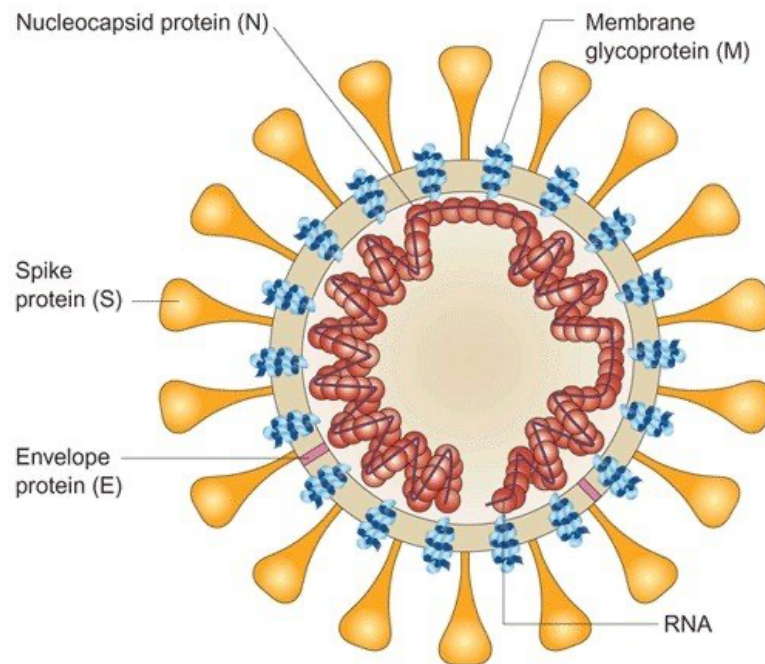
<sup>1</sup> Zie [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1).

<sup>2</sup> Zie <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/>.

epidemiologische situatie in Nederland wordt door het RIVM bijgehouden en iedere dinsdag bijgewerkt. Deze informatie is te vinden op de website van het RIVM <sup>3</sup>.

### 2.1.2 Pathofysiologie en immuunrespons

Het coronavirus is een positive sense single strand RNA virus zoals te zien is in figuur 1 (Peiris, Guan, Yuen, 2004). Het RNA-virus heeft als genetisch materiaal ‘positieve’, enkelvoudige strengen ribonucleïnezuur (RNA)<sup>4</sup>. Het virus lijkt op SARS-CoV-1, dat in 2003 verantwoordelijk was voor een uitbraak van SARS, en op MERS-CoV, dat in 2012 MERS veroorzaakte. Beide zijn zoönotische coronavirussen <sup>5</sup>.



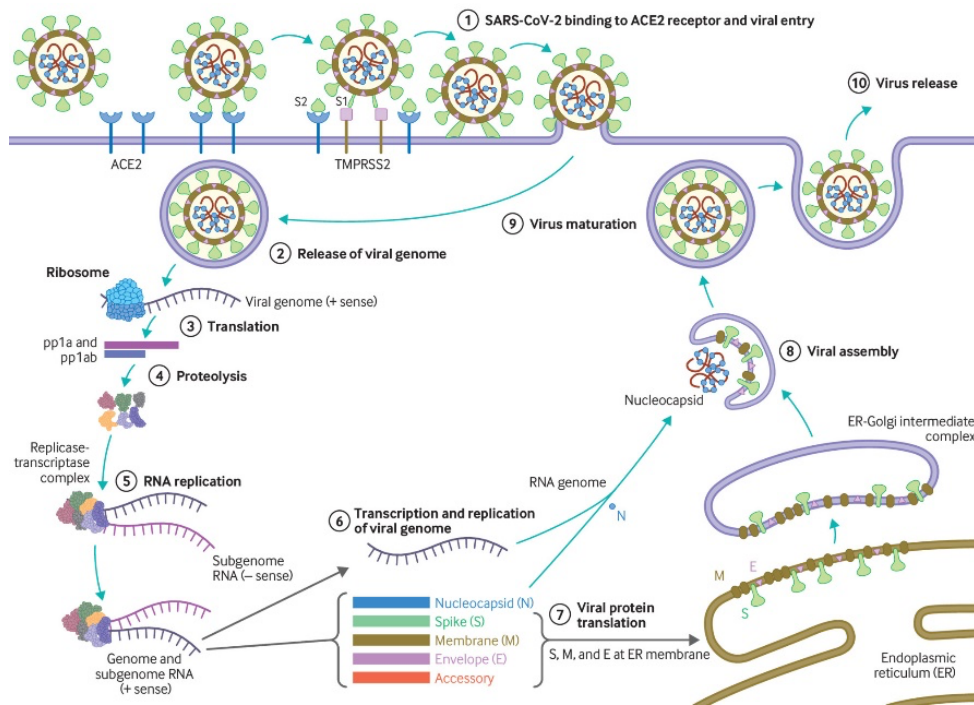
*Figuur 1. Schematische afbeelding van de structuur van het SARS Coronavirus, herdrukt van “Severe acute respiratory syndrome”, by Peiris, Guan, Yuen, 2004, Nature Medicine.*

SARS-CoV-2 gebruikt het enzym Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) om de cel binnen te dringen, zie figuur 2 (Cevik, Kuppalli, Kindrachuk, Peiris, 2020). Een virus heeft immers een gastheer nodig om zich te kunnen reproduceren. Het virus is omhuld met een eiwitmantel die gecoat is met een laag lipiden. Het meest kenmerkend is de aanwezigheid van spike-eiwitten (S-eiwitten) op het oppervlak van het virus. Deze S-eiwitten spelen een cruciale rol bij het binnendringen van het virus in de gastheer cel. Het S-eiwit bestaat uit een S1-unit en een S2-unit. De S1-unit is het gedeelte dat uit het virusoppervlak steekt en de S2-unit ligt in de membraan van het virus. De S1-unit bevat het Receptor binding domain (RBD) waarmee het virus ACE2 herkent en eraan bindt. De S2-unit is verantwoordelijk voor de fusie van het virus met de gastheer cel zodat het virus de cel kan binnendringen (Walls et al., 2020).

<sup>3</sup> Zie <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/actueel/wekelijkse-update-epidemiologische-situatie-covid-19-in-nederland>.

<sup>4</sup> Zie <https://nl.wikipedia.org/wiki/Ribonucle%C3%AFnezuur>.

<sup>5</sup> Een zoönose is een ziekte of infectie die van nature overdraagbaar is van gewervelde dieren op mensen. Zie <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses>.



*Figuur 2. Schematische afbeelding van de structuur van het SARS Coronavirus en de replicatiecyclus, herdrukt van "Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2", by Cevik, Kuppalli, Kindrachuk, Peiris, 2020, British Medical Journal (BMJ).*

ACE2 is een oppervlakte-eiwit dat tot expressie wordt gebracht op het oppervlak van verschillende pulmonale en extra pulmonale celtypen, waaronder hartcellen, niercellen, darm- en endotheelcellen. Feitelijk is het zowel een enzym als een receptor (Albini, Di Guardo, Noonan, & Lombardo, 2020; Xu et al., 2020). SARS-CoV-2 heeft een significant hogere bindingsaffiniteit voor ACE2 dan SARS-CoV-1 (Medina-Enríquez et al., 2020; J. Shang et al., 2020), en richt zich met name op het longepitheel (Wang et al., 2020).

ACE2 speelt een rol bij het op peil houden van de bloeddruk in het hele lichaam, een proces dat wordt geregeld door het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS). Het RAAS controleert de bloeddruk door middel van regulatie van de vasodilatatie en vasoconstrictie. ACE2 zorgt binnen dit systeem voor een cascade aan reacties die invloed hebben op de bloeddruk. Daarnaast houdt ACE2 het stofje bradykinine onder controle. Bradykinine zorgt voor een verhoogde vasculaire permeabiliteit, met mogelijk het lekken van bloedvaten tot gevolg. Bij COVID-19 verdwijnen de ACE2 receptoren van de longcellen door het naar binnen brengen van het virus, waardoor bradykinine vrij spel heeft en de kleine bloedvaten massaal gaan lekken op de plaats van infectie (van de Veerdonk et al., 2020).

Er bestaat controverse over de rol van de zogenaamde cytokinestorm bij de pathofysiologie van COVID-19. Dat er een verhoogde respons van TNF-alfa en de interleukines IL-6- en IL-8 optreedt bij COVID-19 staat buiten kijf. Maar het niveau van de cytokines is aanmerkelijk minder verhoogd dan de concentraties bij patiënten met ARDS en septische shock (Kox, Waalders, Kooistra, Gerretsen, & Pickkers, 2020; Monneret et al., 2021).

We zullen hier daarom verder spreken over een verhoogde cytokinenrespons en niet van een cytokinenstorm.

Het verloop van COVID-19 kan ingedeeld worden in verschillende fasen:

1. De vroege fase (fase 1) kenmerkt zich over het algemeen door koorts en hoest, veroorzaakt door robuuste virale replicatie waarbij het aangeboren immuunsysteem in actie komt.;
2. De pulmonale fase (fase 2) wordt gekenmerkt door een toenemende hypoxie;
3. De hyperinflatiefase (fase 3) wordt gekenmerkt door een cascade van reacties waarbij pro-inflammatoire chemokinen en cytokinen vrijkomen (de eerder genoemde verhoogde cytokinenrespons).

De verhoogde cytokinenrespons zorgt voor een afwijkende, ongecontroleerde reactie en daarmee een ernstig ziekteverloop. Dit kan in de hyperinflatiefase zorgen voor het ontwikkelen van ARDS, Cytokine Release Syndrome (CRS), septische shock of hartcomplicaties (Khadke et al., 2020; Lucas et al., 2020; Mulchandani, Lyngdoh, & Kakkar, 2021).

Het wordt steeds duidelijker dat COVID-19 als een systeemziekte moet worden gezien. Inflammatoire veranderingen komen het meest voor in de longen, het hart, de nieren en de hersenen (Schurink et al., 2020).

### **2.1.3 Reactie op SARS-CoV-2**

De humorale respons op SARS-CoV-2 lijkt evenredig te zijn met de ernst van COVID-19: bij ernstige en langdurige gevallen ziet men een stijging van de antilichaamspiegel, in tegenstelling tot de lage of niet-detecteerbare antilichamen bij patiënten met milde of asymptomatische COVID-19 (Osuchowski et al., 2021). Ongeveer 80% van de patiënten met COVID-19 ontwikkelt een mild tot matig ziektebeeld, 15% ontwikkelt zich tot ernstige stadia die zuurstofondersteuning nodig hebben, en 5% ontwikkelt kritieke ziekte, waaronder ARDS, septische shock of multiorgaanfalen.

Het belangrijkste symptoom van een longontsteking door COVID-19 is hypoxemie (zuurstoftekort), die kan verergeren en zich kan ontwikkelen tot verschillende stadia van ARDS (Wei, 2020).

Een ongebruikelijk fenomeen dat voorkomt bij COVID-19 is stille hypoxemie. Patiënten lijken hierbij op het eerste gezicht niet veel ademhalingsproblemen of dyspnoe te ervaren, terwijl er wel een kritiek lage partiële zuurstofdruk ( $\text{PaO}_2$ ) gemeten wordt (Dhont, Derom, Van Braeckel, Depuydt, & Lambrecht, 2020). Ook longfibrose, coagulopathie en endotheliale schade komen veelvuldig voor bij COVID-19 patiënten (Edler et al., 2020).

Sinds het begin van de pandemie is er daarnaast frequente melding gemaakt van arteriële en veneuze trombo-embolie, een hoger percentage dan bij chirurgische patiënten op de intensive care (IC) (Klok et al., 2020). We kunnen dus concluderen dat COVID-19 moet worden gezien als een nieuwe entiteit met een eigen karakteristieke en duidelijke pathofysiologie. Verder onderzoek naar de pathofysiologie van COVID-19 is van groot belang, omdat er op dit moment geen consensus bestaat over de oorzaak van de ernst van de ziekte (en de variatie in de ernst).

Observationele onderzoeken hebben robuuste antilichaam- en T-celreacties aangetoond bij een aanzienlijk deel van de patiënten na infectie met SARS-CoV-2 (Ni et al., 2020), maar de

kwaliteit en de duur van de immuniteit tegen SARS-CoV-2 is op het moment van schrijven nog onduidelijk.

#### **2.1.4 Langdurige klachten na COVID-19**

De meeste patiënten herstellen volledig na een COVID-19 infectie, maar een aanzienlijk deel van de patiënten blijft last houden van langdurige klachten. Dit betekent dat deze patiënten na COVID-19 niet binnen een aantal weken herstellen. De klachten blijven langer aanhouden, ook wel 'langdurig COVID-19' of 'long COVID' genoemd. Post-COVID-19-patiënten kunnen tot 6 maanden na infectie verschillende symptomen ervaren (Sanchez-Ramirez, Normand, Zhaoyun, & Torres-Castro, 2021).

De meest voorkomende langdurige symptomen waren chronische vermoeidheid, kortademigheid, pijn op de borst, hoofdpijn, verlies van geur- en smaakzin, spier- en gewrichtspijn, gevolgd door depressie, angst, slapeloosheid, jeuk over het lichaam, hartkloppingen, tachycardie, anorexia, tintelende vingertoppen en een mistig hoofd (brain fog) (Salamanna, Veronesi, Martini, Landini, & Fini, 2021).

Binnen het spectrum aan langdurige symptomen, is chronische vermoeidheid onmiskenbaar de meest voorkomende bij milde tot kritieke COVID-19-patiënten. Dit komt overeen met eerder onderzoek dat gedaan is na de epidemieën SARS en het Ebolavirus, waar veel aantallen patiënten last hadden van postinfectieuze vermoeidheid (Salamanna et al., 2021).

De vermoeidheid wordt mogelijk veroorzaakt door spierzwakte, ademhalingssymptomen en algemene deconditionering. Ook wordt gesuggereerd dat het coronavirus postvirale vermoeidheidssyndromen kan veroorzaken. Verder onderzoek is nodig om de oorzaak van vermoeidheid bij post-COVID-19-patiënten op te helderen en wat de beste manier is om deze te behandelen (Sanchez-Ramirez et al., 2021). De longen lijken de organen te zijn die het meest worden aangetast, ongeacht het feit dat SARS-CoV-2 in meerdere organen werd gedetecteerd. Inmiddels is in tal van onderzoeken aangetoond dat milde tot ernstige COVID-19-patiënten te maken hebben met longschade; meer dan een derde van hen zelfs met longweefselsterfte en zichtbare littekens, tot zes maanden na het begin van de symptomen.

Veel onderzoeken tonen ook aan dat bij milde COVID-19-patiënten aanhoudende geheugenproblemen en psychotische symptomen voorkwamen, gedurende maximaal vijf maanden na het begin van de ziekte. De meest voorkomende neurologische lange termijn symptomen bij deze patiënten waren myalgie, artralgie, slaapproblemen en hoofdpijn. Bovendien zag men ook een algemeen cognitief verval, dat wil zeggen een verminderde concentratie, kortetermijngeheugen en apraxie gedurende maximaal zes maanden na COVID-19.

Schurink et al. (2020) hebben aangetoond dat bij Sars-CoV-2 patiënten een uitgebreide ontstekingsreactie wordt gezien in de hersenen, zonder dat daar SARS-CoV-2 geïnfecteerde cellen worden gevonden. De ontstekingsreactie is het meest uitgesproken in de bulbus olfactorius en de medulla oblongata. Mogelijk is dit een verklaring voor het frequent voorkomende symptoom van reuk- en smaakverlies. De medulla oblongata speelt een rol bij de regulatie van het ademhalingssysteem en een ontstekingsreactie kan daardoor mogelijk zorgen voor een verstoring van de ademhaling (Schurink et al., 2020).



Er is nog veel onbekend over de risicofactoren en de prevalentie. De ernst van het ziektebeloop zegt niets over het risico om langdurige COVID-19 klachten te krijgen. Wel blijkt uit onderzoek dat patiënten die in de eerste week meer dan vijf symptomen vertonen een groter risico vormen om langdurige klachten te ontwikkelen (Sudre et al., 2021).

Bij de onderzoeken moet rekening worden gehouden met het gebrek aan lange termijngegevens, en dat de patiëntengroepen in aantal niet groot zijn, dat er geen vergelijkingsgroepen zijn en dat de pandemie nog steeds voortduurt. Wel kan inmiddels met redelijke grote zekerheid gesteld worden dat veel patiënten tot zes maanden na de SARS-CoV-2 infectie last hebben van langdurige klachten, zowel bij matige als bij ernstige zieke patiënten. Opvallend is dat vrouwen in de leeftijd van 40-50 jaar meer last hebben van langdurige klachten, en dus meer risico lopen op blijvende schade. Dit komt mogelijk doordat bij vrouwen in de menopauze vaker auto-immuunziekten voorkomen (Salamanna et al., 2021).

### **2.1.5 Comorbiditeiten en de ernst van COVID-19**

In verschillende artikelen worden comorbiditeiten toegelicht die kunnen resulteren in een ernstiger verloop van COVID-19. Het mannelijk geslacht is bijvoorbeeld een risicofactor. Een hogere leeftijd met reeds bestaande aandoeningen, zoals diabetes, hart- en nierziekten, chronische obstructieve longziekten, kanker en immuunziekten, leiden tot een hogere mortaliteit (Gallo Marin et al., 2021; Haitao et al., 2020) <sup>6</sup>.

#### **2.1.5.1 Hypertensie**

Onder patiënten die IC-zorg nodig hadden was de prevalentie van hypertensie significant hoger dan diegene die niet op de IC werden opgenomen. Hierbij moet uiteraard rekening worden gehouden met het feit dat de prevalentie van hypertensie bij ouderen sowieso hoog is (Gao et al., 2021). Veel artikelen halen aan dat een slecht gereguleerde bloeddruk een groot risico vormt voor alle cardiovasculaire sterfgevallen, en tevens een risicofactor is voor mortaliteit als gevolg van COVID-19. Er is desalniettemin geen hard bewijs voor een hogere ziektelast of mortaliteit, en er bestaat geen consensus (Li et al., 2021; Zheng et al., 2020).

Bij hypertensie wordt medicatie als ACE2-remmers en angiotensine-receptorblokkers (ARB's) gebruikt voor de behandeling. Experimentele studies tonen aan dat ACE2 remmers een krachtig ontstekingsremmend middel zijn dat longschade en nierschade vermindert. Er wordt gesuggereerd dat patiënten met hypertensie die ACE2 remmers gebruiken een gunstiger COVID-19-belooop kennen. Dit bewijs is niet hard te maken. Wel wordt aanbevolen om bij mensen met hypertensie de bloeddruk te normaliseren, om zodoende de ziektelast bij COVID-19 te verminderen (Ejaz et al., 2020; Fang, Karakiulakis, & Roth, 2020; Ssentongo et al., 2020). Volgens de hartstichting is hypertensie op zichzelf geen risicofactor voor een ernstiger verloop van COVID-19 <sup>7</sup>.

---

<sup>6</sup> Zie ook: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/>

<sup>7</sup> Zie <https://www.hartstichting.nl/nieuws/is-coronavirus-reden-tot-zorg-voor-hartpatiënten/risicofactoren-en-coronavirus/hoge-bloeddruk-en-corona>.

### 2.1.5.2 Diabetes Mellitus

Mensen met diabetes mellitus (DM) lopen een verhoogd risico op infecties, met name griep en longontsteking. Bij SARS en MERS werd DM gezien als een belangrijke risicofactor voor sterfte bij patiënten die besmet waren met deze virussen. Verschillende systematische-reviews en meta-analyses tonen aan dat mensen met DM een hoger risico hebben op een ernstig ziekteverloop en een hogere mortaliteit bij COVID-19. Vaak gaat dit gepaard met een hogere of verstoorde bloedglucosewaarde (Ejaz et al., 2020; Parohan et al., 2020; Singh et al., 2020; Tian et al., 2020; Wu, Tang, & Cheng, 2021; Zaki, Alashwal, & Ibrahim, 2020).

De literatuur is echter verdeeld, er zijn ook artikelen waarin wordt gesuggereerd dat de kans op opname en overlijden groter is, maar niet als onafhankelijke factor. Het is niet geheel duidelijk of DM het risico op SARS-CoV-2-infectie zou verhogen. Vast staat wel dat DM een veelvoorkomende onderliggende ziekte is bij patiënten met COVID-19 (Shang et al., 2020; van den Oever, Raaijmakers, Theunissen, Houts, & Frenken, 2020).

### 2.1.5.3 Obesitas

Mensen met obesitas lijken een hoger risico te hebben op een ziekenhuisopname, met name patiënten onder de 60 jaar (Földi et al., 2020; Gao et al., 2021; Huang et al., 2020; Yang, Hu, & Zhu, 2021).

Volwassenen met obesitas die zijn opgenomen in het ziekenhuis met COVID-19 hadden een grotere kans om ademondersteuning te krijgen maar geen grotere kans om te overlijden (Longmore et al., 2021).

### 2.1.5.4 COPD

Chronische obstructieve longziekte (COPD) openbaart zich vaak op latere leeftijd en gaat meestal gepaard met verschillende co-morbiditeiten zoals hart- en vaatziekten. Uit verschillende onderzoeken komt naar voren dat patiënten met COPD een slechtere prognose hebben als ze COVID-19 krijgen. COPD zorgt voor een verhoogde gevoeligheid voor virale infecties of een reeds bestaande verminderde longfunctie (Higham, Mathioudakis, Vestbo, & Singh, 2020).

Longfibrose kenmerkt zich door een verminderde ACE2-expressie. Dit kan leiden tot ongecontroleerde longontsteking en vervolgens tot ernstiger ziekte. COPD wordt gekenmerkt door verhoogde ACE2-expressie in het bronchiale epitheel. Hoewel dit kan helpen bij het voorkomen van een deel van de ontsteking die een ernstige ziekte zou kunnen veroorzaken, biedt het ook meer receptoren voor virale toegang, waardoor de virale belasting mogelijk toeneemt en de patiënt ernstiger ziek wordt. Een verhoogde virale belasting in combinatie met hypoxie bij aanvang kan leiden tot een verslechtering van de longproblemen bij getroffen patiënten.

Het is onduidelijk of het gebruik van inhalatiecorticosteroiden (ICS) bij COPD een gunstig of negatief effect heeft op het verloop van COVID-19. Wel wordt geadviseerd het gebruik van ICS, als dit als onderhoudsmedicatie wordt gebruikt, door te zetten wanneer deze patiënten COVID-19 krijgen <sup>8</sup>.

Het is duidelijk dat COPD-patiënten een vergrote kans op IC-opname en intensieve beademing hadden. Over het daadwerkelijke stijgen van de mortaliteit is nog geen consensus, hierin spreken de onderzoeken en de wetenschappelijke literatuur elkaar tegen.

---

<sup>8</sup> Zie <https://www.ntvg.nl/artikelen/nieuws/inhalatiecorticosteroiden-bij-covid-19/volledig>.

Zoals voor alles geldt dat betrekking heeft op SARS-CoV-2 en COVID-19, is nog veel onderzoek nodig om meer inzicht te krijgen in het ontstaan en beloop van de ziekte (Alqahtani et al., 2020; Attaway, Zein, & Hatipoğlu, 2020; Gold et al., 2020).

## 2.2 Osteopathie en COVID-19

Op dit moment is er weinig tot geen concrete literatuur te vinden over osteopathische behandelingen na een SARS-CoV-2 infectie. De meeste artikelen die te vinden zijn in de verschillende databases komen uit Amerika. Daar zijn osteopaten in verreweg de meeste gevallen ook reguliere artsen, en dit is terug te zien in de literatuur – er wordt weinig tot geen aandacht besteed aan zaken die in Europa als specifiek osteopathisch worden beschouwd. De artikelen beschrijven veelal het belang van het correct rapporteren van osteopathische zorg bij mensen na een SARS-CoV-2 infectie. Daarnaast zijn er een aantal artikelen die beschrijven op welke manier osteopathie invloed zou kunnen hebben op het ziekteverloop, bijvoorbeeld op een longontsteking, onderbouwd door oudere artikelen die betrekking hebben op symptomen die voorkomen bij COVID-19. Hierbij ligt de nadruk op de vermeende positieve invloed van osteopathie op het immuunsysteem.

Zoals beschreven door de American Osteopatic Association bestaat Osteopathic Manipulative Treatment (OMT) uit verschillende praktische technieken uitgevoerd door osteopathische artsen (DO's)<sup>9</sup>. De technieken worden gebruikt voor diagnostiek en behandeling. Een aantal artikelen (waarin deze term wordt gebruikt) zullen we hieronder nader toelichten.

Volgens Martinez and Redding (2020) is bewezen dat OMT effectief kan zijn bij patiënten met luchtweginfecties. Zij beweren dat OMT kan helpen met het uitbreiden van de aangeboren immuunrespons door meer immuuncellen naar de infectie te transporteren. Hierdoor verbetert de circulatie en worden structurele beperkingen die de optimale werking van het autonome zenuwstelsel belemmeren, gecorrigeerd (Martinez & Redding, 2020).

Marin et al. (2020) beschrijven dat onderzoek en behandeling van het bindweefsel van de respiratoire-, digestieve-, cardiovasculaire-, renale systemen en het centrale zenuwstelsel de hoogste prioriteit heeft. Dit wordt met verschillende onderzoeken onderbouwd (Marin, Maxel, Robin, & Stubbe, 2021).

Draper-Rodi et al. (2021) schrijven in een ingezonden brief dat het artikel van Marin et al. (2020) in twijfel moet worden getrokken. De effecten en effectiviteit van het gebruik van OMT bij COVID-19 patiënten zijn slecht onderbouwd, en het artikel van Marin et al. (2020) bevat volgens Draper-Rodi et al. (2021) veel wetenschappelijke fouten en 'over' interpretaties (Draper-Rodi, Vaucher, & Thomson, 2021).

Danto (2020) beschrijft dat thoracale pomptechnieken vanwege de intermitterende belasting op de ribbenkast kunnen resulteren in een verhoogde intrapulmonale druk. Hierdoor zouden beschadigde eptitheliale cellen in de longen nog verder beschadigd kunnen worden. OMT wordt wel aangeraden om de thoracale mobiliteit te verbeteren bij patiënten die COVID-19 hebben gehad, om zo de intrapulmonale druk te verlagen. Met name bij oudere mensen is dit van belang; gezien hun leeftijd hebben zij een verminderde mobiliteit van de thorax (Danto, 2020).

---

<sup>9</sup> Zie <https://osteopathic.org/what-is-osteopathic-medicine/osteopathic-manipulative-treatment/>.

In Nederland zijn er bijna 585.000 mensen met de aandoening COPD. De belangrijkste symptomen van deze aandoening zijn vergelijkbaar met die van COVID-19 (dyspnoe, hoesten en sputumproductie). Uit de literatuur blijkt dat OMT toegepast op COPD-patiënten de longfunctionaliteit lijkt te verbeteren, met significante verbeteringen van de bloedgassen, toename van de totale longcapaciteit en afname van het restvolume. Het gebruik van OMT heeft bijgedragen aan een verbetering van de symptomen bij COPD-patiënten en kan dus mogelijk een vergelijkbaar gunstig effect hebben bij COVID-19-patiënten (Howell, Allen, & Kappler, 1975; Marin et al., 2020; Zanotti et al., 2012).

Uit onderzoek is verder gebleken dat COVID-19 patiënten last hebben van spijsverteringssymptomen als diarree, braken of buikpijn (Pan et al., 2020; Xu et al., 2020). Prikkelbare darm syndroom (PDS) wordt gekenmerkt door episodes van buikpijn, misselijkheid en diarree, allemaal symptomen die vergelijkbaar zijn met wat beschreven is bij patiënten met COVID-19. Een systematische review door Müller et al. (2014) concludeert dat er voorlopig bewijs is dat OMT een gunstig effect heeft op de symptomen van PDS en daarmee de kwaliteit van leven verbetert van deze patiënten (Müller, Franke, Resch, & Fryer, 2014). Een kanttekening is wel dat er weinig onderzoek beschikbaar is en dat de steekproefomvang klein is.

Gray et al. (2020) beschrijven verschillende OMT-technieken bij zwangere vrouwen die COVID-19 hebben gehad en daar nog klachten van ondervinden. OMT is veilig en effectief voor verschillende symptomen die bij COVID-19 voorkomen en kan gedurende de zwangerschap een voordeel opleveren. Het is nog niet duidelijk of zwangere vrouwen een hogere kans hebben op ernstige complicaties en een hogere mortaliteit. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of de effectiviteit van OMT zorgt voor vermindering van de mortaliteit en morbiditeit bij zwangere vrouwen met COVID-19 (Gray, Murphy, & Buckner, 2020).

Stenta (2020) beschrijft een techniek voor ribmobilisatie voor zowel pomp- als hengseldysfuncties. Dit zorgt ervoor dat de thorax beter kan expanderen, met een verbeterde lymfatische drainage van de longen tot gevolg (Stenta, 2020). Deze techniek zou zinvol kunnen zijn bij patiënten met COVID-19 symptomen om te voorkomen dat ze beademd moeten worden. Uiteraard moet meer onderzoek gedaan worden naar de effectiviteit van deze techniek om te kijken of hierna daadwerkelijk minder patiënten beademd moeten worden.

Vanacore (2021) beschrijft dat er verschillende studies zijn gedaan naar de effectiviteit van OMT bij oudere patiënten die opgenomen zijn in het ziekenhuis met een longontsteking (Vanacore, 2021). Er zijn geen clinical trials te vinden over de effectiviteit van OMT bij patiënten met een longontsteking door COVID-19. Het belang hiervan stipt Vanacore nogmaals aan. Tevens refereert Vanacore aan de literatuurstudie van Marin et al. (2021), die speculeren of OMT effectief is bij patiënten met COVID-19, maar dat aanvullende klinische onderzoeken een vereiste zijn om dit te onderbouwen.

In een tabel die is opgenomen in de bijlage (zie Bijlage 2) wordt toegelicht om wat voor soort artikel het gaat. Niet alle artikelen zijn even valide maar om een zo'n compleet mogelijk beeld te geven van de literatuur wat betreft osteopathie en COVID-19 zijn ze wel benoemd.

### 2.3 Fysiotherapie en COVID-19

In Nederland is een grootschalig onderzoek gestart om de paramedische herstellzorg na COVID-19 in kaart te brengen. Op de site <https://covidparamedischonderzoek.nl/> is te vinden welke onderzoekers en instanties deelnemen aan het onderzoek. Het doel van het onderzoek is om de paramedische herstellzorg te evalueren. Er worden gedurende één jaar minimaal 1.315 nieuwe patiënten gevolgd die op of na 29 maart 2021 met paramedische zorg zijn gestart. Door middel van vragenlijsten en fysieke metingen wordt het beloop van hun herstel in kaart gebracht. Dit onderzoek loopt op het moment van schrijven nog.

Gezien het korte bestaan van het virus is het moeilijk een uitspraak te kunnen doen over het effect van fysiotherapie bij post-COVID-19 patiënten. Er zijn weinig tot geen gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar over het effect van fysiotherapie na COVID-19, met als gevolg dat de meeste onderzoeken nu gebaseerd zijn op een mening, of dat het effect van fysiotherapie bij andere luchtwegaandoeningen wordt aangedragen om tevens COVID-19 patiënten op die manier te behandelen.

Het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) heeft een protocol 'Fysiotherapie bij patiënten met COVID-19' geschreven<sup>10</sup>. De laatste versie is van 3 juni 2020. In dit protocol staat de aanbeveling voor fysiotherapie op afstand via e-health, gedurende de eerste zes weken na ziekenhuisontslag of thuis doorgemaakte COVID-19, en vanaf zes weken na de COVID-19 infectie. De therapie richt zich op het bevorderen van Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen (ADL), spierkracht en balans, uithoudingsvermogen en ontspanning, zo nodig aangevuld met ademhalingstherapie.

Het is belangrijk om aan de hand van de hulpvraag van de patiënt en het fysieke functioneren behandeldoelen op te stellen. Dit kan tevens met behulp van verschillende klinimetrische bepalingen. Tijdens de beginfase in de eerste zes weken na infectie dient men langzaam op te bouwen met een maximale Borgscore 'kortademigheid en vermoeidheid' van 4 (0-10). Adviseren en informeren is belangrijk, evenals het screenen op rode en gele vlaggen.

Tijdens fysieke inspanning na zes weken van COVID-19-infectie wordt aan de hand van de Borgschaal (0-10) 'kortademigheid en vermoeidheid' de trainingsintensiteit afgeleid, met een maximale score van 6. Een intensiteit van 60-80% op basis van de maximale fietsbelasting, de score op de 6MWT (minuten wandel test) of 1RM (repetition maximum). Patiënten met een doorgemaakte COVID-19-infectie die ernstig ziek zijn geweest kunnen laag belastbaar zijn. De fysiotherapeut kan een belangrijke rol spelen in het herstel van deze patiënten die een blijvende beperking ondervinden in het dagelijks leven en het bewegend functioneren.

Er zijn nog veel vragen onbeantwoord wat betreft COVID-19, zoals de impact op het fysiek functioneren, de mate van fysieke trainbaarheid van de patiënt en de optimale (fysiotherapeutische) zorg. Het KNGF-protocol is een leidraad en geen behandelrichtlijn.

Smondack et al. (2020) beschrijven dat de revalidatie van het respiratoire en motorische aspect en het vroegtijdig voorkomen van complicaties belangrijk zijn. Het onderzoek richt

---

<sup>10</sup> Zie

<https://www.kngf2.nl/binaries/content/assets/kennisplatform/onbeveiligd/coronavirus/kngf-standpunt-covid-19-versie-2.0.pdf>.

zich met name op de patiënten die op de intensive care unit liggen of daarvan afkomen. Patiënten die thuis in quarantaine moeten hebben baat bij online fysiotherapeutische zorg. Fysiotherapie speelt een essentiële rol bij de revalidatie op de lange termijn. En de revalidatie moet allesomvattend zijn door met verschillende zorgmedewerkers samen te werken. Het doel is een snel en functioneel herstel en het beperken van langdurige klachten na COVID-19. (Smondack et al., 2020).

Een klein onderzoek van een Italiaanse COVID-19 revalidatie-eenheid laat zien dat veel patiënten al bij geringe inspanning last hebben van dyspnoe. Deze patiënten waren nauwelijks in staat de 6MWT uit te lopen (Curci et al., 2020). Vroegtijdige revalidatie is van belang om dyspnoe te verminderen, spierkracht te verbeteren en ADL activiteiten weer zelfstandig uit te voeren. Het revalidatieprotocol bestond uit 2x 30 minuten per dag activiteit gedurende 2 à 3 weken. Bedlegerige patiënten zullen gebaat zijn bij actieve en passieve bewegingen om de ROM te verbeteren en rekoefeningen. Pulmonale revalidatie bestaat uit ademhalingsoefeningen voor een goede buikademhaling en juist gebruik van het diafragma tijdens ademen.

Battaglini et al. (2020) beschrijven dat fysiotherapie effectief is gebleken voor het verbeteren van het fysieke functioneren op de lange termijn bij patiënten die op de IC hebben gelegen. COVID-19 kan leiden tot langdurige mechanische beademing op de IC, daarom is het vroegtijdig starten met fysiotherapie belangrijk om herstel te bevorderen. Fysiotherapie die zich specifiek richt op de thorax, zoals sputumevacuatie, houdingsdrainage, en fysiotherapie uitgevoerd op de borst als tappotage zijn wel beschreven bij patiënten die op de IC hebben gelegen en zijn bewezen effectief. Dit is echter nog niet aangetoond voor COVID-19-patiënten (Battaglini et al., 2020). Dixit et al. (2021) geven in hun onderzoek aan dat er behoefte is aan zorgprofessionals die COPD- en astmapatiënten kunnen begeleiden tijdens de revalidatie na COVID-19. Er moet een individueel op maat gemaakt revalidatietraject aangeboden worden om de chronische symptomen en complicaties bij patiënten met luchtwegaandoeningen te verbeteren. Hierbij ligt de nadruk op het vrijmaken van de luchtwegen (Dixit, Borghi-Silva, & Bairapareddy, 2021).

Uit onderzoek blijkt dat patiënten na COVID-19 een verminderde lichamelijke en fysieke gesteldheid hebben. Rooney et al. (2020) concluderen dat lichaamsbeweging de fysieke functie en inspanningsvermogen na infectie kan verbeteren. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of dit ook geldt voor patiënten na COVID-19.

### 3. Vraagstelling & hypothese

#### 3.1 De vraagstelling van de thesis

Wat zijn de behandelresultaten van osteopathie bij COVID-19 patiënten in vergelijking tot fysiotherapie in combinatie met osteopathie, en in vergelijking tot fysiotherapie?

#### 3.2 De hypothesen

##### (Nulhypothese) $H_0$ :

Er is geen significant verschil in klachtenafname op de ziektelastmeter bij COVID-19 patiënten tussen de interventiegroep osteopathie, de interventiegroep osteopathie en fysiotherapie, en de interventiegroep fysiotherapie.

##### (Alternatieve hypothese) $H_1$ :

Er is een significant verschil in klachtenafname op de ziektelastmeter bij COVID-19 patiënten tussen de interventiegroep osteopathie, de interventiegroep osteopathie en fysiotherapie, en de interventiegroep fysiotherapie.

#### 3.3 Subvragen

Om een zo betrouwbaar en duidelijk mogelijk antwoord te geven op de vraagstelling is de verkregen data van de ABC-CoV tool opgedeeld in acht subvragen met gekoppelde vragen van de ABC-CoV tool.

Hieronder zijn de bijbehorende subvragen beschreven:

Is er een significant verschil in afname op 'angst en corona' (vraag 1,2,3,4,5) na de behandelingen tussen de drie interventiegroepen?

Is er een significant verschil in afname op 'kortademigheid en hoesten' (vraag 12,13,16,17) na de behandelingen tussen de drie interventiegroepen?

Is er een significant verschil in afname op 'activiteiten' (vraag 18,19,20,21) na de behandelingen tussen de drie interventiegroepen?

Is er een significant verschil in afname op 'cognitie en stemming' (vraag 14,15,22,23,24) na de behandelingen tussen de drie interventiegroepen?

Is er een significant verschil in afname op 'vermoeidheid' (vraag 25) na de behandelingen tussen de drie interventiegroepen?

Is er een significant verschil in afname op 'hoofdpijn' (vraag 26) na de behandelingen tussen de drie interventiegroepen?

Is er een significant verschil in afname op 'duizeligheid' (vraag 27) na de behandelingen tussen de drie interventiegroepen?

Is er een significant verschil in afname op 'pijn of drukkend gevoel op de borst' (vraag 28) na de behandelingen tussen de drie interventiegroepen?

## **4. Organisatie, methoden & materialen**

Dit hoofdstuk is bedoeld om dieper in te gaan op de totstandkoming van het onderzoek en als advies voor een eventueel reproduceerbaar en/of vergelijkbaar onderzoek.

### **4.1 Organisatie van het onderzoek**

De organisatie van het onderzoek vond vanaf het begin van het jaar 2021 plaats met het aanschrijven van de verschillende fysiotherapiepraktijken. Om bekendheid aan het onderzoek te geven is tevens gebruik gemaakt van sociale media.

#### **4.1.1 Verantwoordelijkheden**

De onderzoekers zijn verantwoordelijk voor de gehele organisatie van dit onderzoek. De opzet, het rekruteren van patiënten, het behandelen en het vastleggen van alle informatie lag bij de onderzoekers die dit onderzoek gestart zijn. Mochten er zich tijdens het onderzoek problemen voordoen, dan kon altijd een beroep gedaan worden op de begeleider van het onderzoek.

#### **4.1.2 Werving patiënten**

Voor het rekruteren van patiënten is tevens gekozen voor sociale media, vanwege de grote reikwijdte en snelle bekendheid. Voor de advertentie was het van belang dat deze werd gericht op de juiste doelgroep en dat gebruik werd gemaakt van passend taalgebruik. Een advertentie moet niet te lang zijn want de lezer zal snel afdwalen als deze te veel woorden bevat. Ook is het van belang dat de titel kort en doeltreffend is.

In de advertentie die gebruikt is voor de rekrutering van patiënten voor dit onderzoek is het aantal woorden ruimschoots overschreden. Dit kan geleid hebben tot een lage respons op de advertentie. Daarnaast kan het zijn dat de juiste doelgroep niet is bereikt via deze online platforms. De advertentie bleek gedeeld te zijn met verschillende mensen maar bleek niet het gewenste resultaat opgeleverd te hebben. De aanmeldingen via de sociale platforms waren niet toereikend om de gewenste omvang van de patiëntenpopulatie te bereiken. In de bijlage (zie Bijlage 3) staat onze advertentie die geplaatst is op facebook en LinkedIn. Bij interesse voor het onderzoek ontvingen mensen een informatiebrief (zie Bijlage 4).

##### **4.1.2.1 Aanschrijven fysiotherapiepraktijken**

Er zijn verschillende fysiotherapiepraktijken aangeschreven met een specialisatie op het gebied van longfysiotherapie. De patiënten werden gerekruteerd via verschillende fysiotherapiepraktijken die aangesloten zijn bij Luchtwerk. Dit is een dekkend netwerk van fysiotherapiepraktijken in de regio Haaglanden die nauw samenwerken met longverpleegkundigen en longartsen, en die jaarlijks verschillende scholingen en trainingen volgen om patiënten met verschillende vormen van longproblematiek te behandelen. De fysiotherapiepraktijken waren bereid mee te werken en zo nodig patiënten door te verwijzen. Vanwege de grote hoeveelheid aanmeldingen van COVID-19 patiënten bij de fysiotherapiepraktijk waar één van de onderzoekers werkzaam is, was het niet meer nodig om gebruik te maken van de andere praktijken.

Dit had als voordeel dat in de praktijk een uniform beleid werd gehanteerd ten aanzien van het behandelen van patiënten na COVID-19.



### **4.1.3 Dataverzameling**

Voor de dataverzameling is gebruik gemaakt van Google Forms, waarin wij de ABC-CoV tool hebben geïmplementeerd. Op deze wijze was het voor de patiënt mogelijk om online de ABC-CoV tool op ieder gewenst tijdstip in te vullen.

Voor aanvang van de behandelingen werd de vragenlijst opgestuurd naar de patiënt in kwestie en ingevuld, en aan het einde van de behandelingen werd de vragenlijst nogmaals opgestuurd.

Uit Google Forms is een spreadsheet te halen die in een duidelijk overzicht de ontvangen antwoorden weergeeft.

Naast de ingevulde ABC-CoV tool werd bij iedere patiënt vooraf aan de behandeling een korte anamnese afgenomen. Deze informatie vertelt ons meer over het ziekteverloop, nevenpathologie, medische verrichtingen en medicatiegebruik van de patiënt.

Voor de behandelingen van de patiënten werd een formulier ontwikkeld om de gevonden dysfuncties in aan te geven en de te behandelen structuren te noteren.

Dit is door de onderzoekers zelf ingevuld en geanalyseerd middels Excel.

### **4.1.4 Dataverwerking**

Alle data is handmatig nagekeken en zo nodig aangevuld. Vooraf is er in samenspraak met een statisticus gekeken naar de mogelijkheden voor het verwerken van de data. De statisticus heeft een format gecreëerd waarin wij de data handmatig hebben ingevoerd zodat de output functioneel te verwerken was naar statistische tabellen. Op deze manier werd voorkomen dat er onjuiste data input en verwerking plaats zou vinden. Zodoende werd de betrouwbaarheid gewaarborgd.

### **4.1.5 Kostenanalyse**

De twintig patiënten die een drietal behandelingen ondergingen, ontvingen deze van de onderzoekers, waardoor dit kosteloos heeft plaatsgevonden. Er zou een kostenplaatje gemaakt kunnen worden van 90 euro voor een consult, maal zestig behandelingen, resulterend in een bedrag van 5400 euro. Tevens werd er kosteloos gebruik gemaakt van een behandelkamer in een osteopathiepraktijk. De kosten voor het transport naar de praktijk zijn verwaarloosbaar.

De kosten voor de statisticus, drukwerken, portokosten, en communicatiemiddelen als telefoongebruik tezamen hebben geresulteerd in een totaalbedrag van 1000 euro voor het realiseren van dit onderzoek.

### **4.1.6 Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek**

De Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) bestaat sinds 1998. De wet is ingevoerd om proefpersonen bij medisch-wetenschappelijk onderzoek te beschermen. In Nederland mag medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen uitsluitend worden uitgevoerd als een erkende en onafhankelijke medisch-ethische commissie dit onderzoek daarop heeft beoordeeld.

Er zijn twee soorten toetsingscommissies: een erkende Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Deze toetsingscommissies zijn zelfstandige bestuursorganen en maken deel uit van de overheid.

De wet WMO geeft helaas geen duidelijke definitie van het begrip medisch-ethisch wetenschappelijk onderzoek. Daardoor is het op voorhand niet altijd duidelijk of een onderzoeksprotocol op grond van de wet dient te worden beoordeeld door een medisch-ethische toetsingscommissie. De algemene regel is dat onderzoek valt onder de WMO als aan de volgende twee voorwaarden is voldaan:

- Er is sprake van medisch-wetenschappelijk onderzoek. “Medisch-wetenschappelijk onderzoek is onderzoek dat als doel heeft het beantwoorden van een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid, met name met betrekking tot de etiologie, pathogenese, symptomen, diagnose, preventie, uitkomst of behandeling van ziekte, door het op systematische wijze vergaren en bestuderen van gegevens. Het onderzoek beoogt bij te dragen aan medische kennis die ook geldend is voor populaties buiten de directe onderzoekspopulatie”.
- Personen worden aan handelingen onderworpen of aan hen worden gedragsregels opgelegd. “Dit is van toepassing als er inbreuk wordt gemaakt op de lichamelijke en of psychische integriteit van de proefpersoon. Vooropgesteld dat de proefpersoon zelf bij het onderzoek betrokken is.”

Bij een gerandomiseerd onderzoek worden proefpersonen op basis van toeval toegewezen aan een van de interventiegroepen. Door deze randomisatie krijgen de proefpersonen bepaalde gedragsregels opgelegd. Er zijn aan onze patiënten geen gedragsregels opgelegd. Tevens hebben in ons onderzoek de patiënten zelf een keuze gemaakt voor een bepaalde interventie en hebben zij informatie verkregen over de betreffende interventies en de verschillen daartussen. Dit is de reden waarom dit onderzoek niet getoetst hoefde te worden aan de hand van de WMO.

## **4.2 Methoden**

### **4.2.1 Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van het onderzoek luidde:

Het onderzoeken van de effectiviteit van de verschillende behandelvormen (in het bijzonder osteopathie) bij COVID-19 patiënten.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen zijn drie verschillende interventiegroepen opgezet om onderling met elkaar te kunnen vergelijken. De interventiegroepen bestonden uit; 1) osteopathie, 2) osteopathie in combinatie met fysiotherapie en 3) een groep met fysiotherapie.

In de wetenschappelijke literatuur is nog weinig bekend over de eventuele effectiviteit van osteopathie bij patiënten die kampen met langdurige klachten na COVID-19. Er konden daarom voorafgaand aan het onderzoek geen verwachtingen uitgesproken worden over een eventuele uitkomst.

Als secundair doel wilden wij met dit onderzoek bereiken dat er een fundering wordt gelegd voor vervolgonderzoek. Hoe meer ‘wetenschappelijk’ onderzoek in de osteopathische beroepsgroep wordt uitgevoerd, des te beter wordt de onderbouwing van de osteopathie.

#### **4.2.2 Onderzoeksmodel**

Een experimentele klinische studie naar de individuele evolutie van COVID-19 patiënten met postvirale klachten, geanalyseerd over 3 interventiegroepen. Gezien het aantal patiënten, betreft het een pilotstudie.

Er werd een kwantitatieve data-analyse verricht van de uitkomsten van de ABC-CoV tool. Zoals eerder beschreven werd, is de vraagstelling verdeeld in verschillende deelvragen om een goed beeld te schetsen van de verschillende subcategorieën en om antwoord te kunnen geven op de vraagstelling.

#### **4.2.3 Indeling patiënten**

De patiënten die deel hebben genomen aan dit onderzoek hebben de vrije keuze gehad om te kiezen aan welke interventie zij wilden participeren. Ze konden kiezen uit drie verschillende interventiegroepen, waarop verder zal worden ingegaan in de paragraaf 4.2.10 Interventie.

Dit is in het belang van de ethische eisen die bij een praktisch onderzoek horen.

Randomisatie is bij een wetenschappelijk onderzoek gewenst om alle andere factoren die effect kunnen hebben op de therapie door toeval te verdelen over de verschillende groepen. Dit zorgt ervoor dat het effect van bekende en onbekende (prognostische) factoren at random wordt verdeeld over beide studiemethoden. Gezien de WMO die nader is toegelicht, was dit niet mogelijk.

#### **4.2.4 Blinderen**

Dit onderzoek is geen geblindeerd onderzoek. De gekozen klinische setting van het praktisch onderzoek maakt het niet mogelijk om te blinderen.

Voor de betrouwbaarheid van het onderzoek heeft blinding wel een meerwaarde. Door te blinderen zal bewuste of onbewuste bias in de opzet en uitvoering van een onderzoek te vermijden en te voorkomen zijn.

Bij dit onderzoek waren de behandelaar en de patiënt op de hoogte van de vorm van de behandeling die werd gegeven, dan wel ontvangen. De onderzoekers voerden ook zelf de behandelingen uit. De relatie tussen de onderzoekers en de patiënten, die wellicht op de hoogte waren van het gegeven dat hun behandelaar ook de onderzoekers zijn, kan gevolgen hebben voor de aanpak van de behandelaars, perceptie en/of reactie van de patiënten, die daarin dus afweek van een gebruikelijke klinische setting.

#### **4.2.5 Validiteit en betrouwbaarheid**

De begrippen validiteit en betrouwbaarheid zijn belangrijk in een klinisch experimenteel onderzoek. Deze waarden bepalen mede de geloofwaardigheid en impact van een onderzoek. Bij de opzet van het onderzoek zijn deze begrippen uitvoerig onderzocht en er is getracht het onderzoek op te zetten met een zo hoog mogelijke validiteit en betrouwbaarheid. In deze thesis worden in verschillende paragrafen de termen validiteit en betrouwbaarheid genoemd, en gezien het belang hiervan worden de termen hieronder toegelicht.

##### **4.2.5.1 Validiteit**

De interne validiteit in het onderzoek werd bepaald door veel verschillende factoren. De sample size speelde hierbij de grootste rol. Door de relatief kleine sample size was er geen harde uitspraak te doen over de juistheid van de resultaten. Mocht de sample size groter zijn geweest, dan was er met meer zekerheid te zeggen dat de resultaten juist zijn. Daarnaast spelen er in een osteopathische interventie veel cofactoren mee: er kan onder

andere gediscussieerd worden over de inhoudsvaliditeit<sup>11</sup> en de ecologische validiteit<sup>12</sup> van dit onderzoek. Voor zover mogelijk is het onderzoek protocollair opgezet, met in- en exclusiecriteria en een meetinstrument dat tot op heden het meest valide en betrouwbaarste meetinstrument is dat beschikbaar is voor deze patiëntengroep. De externe validiteit is door de kleine sample size en de beperkingen van het onderzoek niet groot genoeg voor het generaliseren van de resultaten. Er is wel een aanname mogelijk, zoals te lezen is in hoofdstuk 7 de conclusie.

#### **4.2.5.2 Betrouwbaarheid**

De betrouwbaarheid van de resultaten is voornamelijk bepaald door de opzet van het onderzoek. Door protocollair te werken en ons te houden aan afspraken is er bij elke patiënt hetzelfde stappenplan uitgevoerd. De collega-fysiotherapeuten zijn hierin voorgelicht. Hierdoor is er alles aan gedaan om de intra- en interbeoordelaarsbetrouwbaarheid zo hoog mogelijk te krijgen. Eén van de factoren die meespeelt is dat beide onderzoekers in het zesde jaar van de studie zitten en dus recent precies dezelfde opleiding hebben genoten. Dit zorgt voor uniformiteit in de gebruikte onderzoeks- en behandeltechnieken.

#### **4.2.6 Onderzoekspopulatie**

Alle patiënten die deelnamen aan dit onderzoek zijn gerekruteerd via fysiotherapiepraktijken. Middels sociale media is er getracht bekendheid te genereren voor het onderzoek maar helaas is daar weinig tot geen respons op gekomen. De patiënten voldeden aan de in- en exclusiecriteria die zijn opgesteld voor dit onderzoek. En alle patiënten hebben een met een PCR-test bewezen SARS-CoV-2 infectie doorgemaakt. De verdeling qua geslacht, leeftijd en datum van de deelnemers na COVID-19 berust op toeval, hier is geen invloed op uitgeoefend.

#### **4.2.7 Rekrutering**

In de pré-inclusiefase werd al gewerkt aan het rekruteren van patiënten. Dit was het belangrijkste aspect van de onderzoeksopzet. Via sociale media is er, zoals eerder benoemd, geen reactie gekomen op het verzoek om deelname aan het onderzoek. Via de fysiotherapiepraktijken zijn er in totaal 25 aanmeldingen gekomen, waarvan er 5 zijn afgevallen die niet voldeden aan de in- en exclusiecriteria. Verder zijn er via externe contacten en netwerken nog twaalf aanmeldingen gekomen, waarvan er twee zijn afgevallen. De onderzoekers zijn na het behalen van het gewenste patiënten aantal van 30 gestopt met actief rekruteren.

Voor de aanmelding werd een email-adres aangemaakt, [coronaosteopathie@gmail.com](mailto:coronaosteopathie@gmail.com), waar patiënten zich hebben aangemeld. Tijdens het onderzoek zijn er geen patiënten afgevallen.

---

<sup>11</sup> Deze soort validiteit zegt iets over of het onderzoeksinstrument meet wat het moest meten.

<sup>12</sup> Deze soort validiteit zegt iets over of de testomstandigheden overeenkwamen met de dagelijkse praktijk.

#### 4.2.8 Inclusiecriteria

- Gender-type: volledige inclusie.
- Leeftijd: tussen 18-85 jaar.
- Positief resultaat op de PCR-test (polymerase chain reaction test) of een verwijzing van de huisarts met een bevestiging van de diagnose COVID-19.
- Patiënt kan alle vragen van het triage stappenplan met 'nee' beantwoorden.

#### 4.2.9 Exclusiecriteria

- Diabetes met gebruik van medicatie.
- Hartaandoeningen (uitgezonderd hypertensie).
- COPD met gebruik van inhalatiemedicatie.
- Nierfalen met gebruik van medicatie of nierdialyse.
- Rode vlaggen.
- Patiënt is zwanger.
- Patiënt ondergaat al een paramedische behandeling.
- Patiënt heeft een kwaadaardige ziekte.

#### 4.2.10 Interventie

De onderzoekspopulatie bestond uit dertig patiënten met een bewezen SARS-CoV-2 infectie die last hebben van postvirale klachten na COVID-19.

De dertig patiënten zijn onderverdeeld in drie groepen van tien patiënten;

Groep A: in een periode van zes weken, behandelingen fysiotherapie als interventie.

Groep B: in een periode van zes weken, behandelingen fysiotherapie en osteopathie als interventie.

Groep C: in een periode van zes weken, behandeling osteopathie als interventie.

##### **Groep A**

Deze groep kreeg gedurende zes weken fysiotherapie. De behandelingen vonden tweemaal per week plaats onder begeleiding van een longfysiotherapeut. De fysiotherapeutische behandeling bestond uit een anamnese en onderzoek aan de hand van het COVID-19 protocol, die in kaart brengt waar de patiënt nog het meeste last van heeft. Hieruit volgde of er gericht getraind zou worden op spierkracht of spieruithoudingsvermogen. Als duidelijk werd dat de ademhaling een cruciale rol speelde en de patiënt een dysfunctionele ademhaling had ontwikkeld, werden ademhalingsoefeningen doorgenomen. De patiënt kreeg een persoonlijke inlogcode voor het programma Physitrack zodat er naast de fysiotherapeutische behandelingen thuis getraind kon worden. Physitrack is een onlineprogramma waarmee de fysiotherapeut patiëntgerichte huiswerk oefeningen kan opsturen. De oefeningen worden middels een video, begeleidend spreken en met tekst uitgelegd. De patiënt kan de PhysiApp downloaden en zo op de telefoon waar men wil de oefeningen uitvoeren.

De longfysiotherapeut heeft verschillende Webinars gevolgd over COVID-19. In het beginstadium van de pandemie zijn er verschillende Webinars gevolgd over de symptomen en fysieke klachten na COVID-19 zowel bij opname als bij geen opname. In een later stadium, toen meer bekend werd over de fysieke langdurige gevolgen, zijn er Webinars gevolgd over fysiotherapeutische begeleiding van COVID-19 patiënten.

Het KNGF heeft een protocol ontwikkeld met aanbevelingen voor fysiotherapie bij patiënten na ontslag uit het ziekenhuis of patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt in de thuissituatie. Dit protocol bevat algemene informatie over COVID-19, gele en rode vlaggen, klinimetrie en verschillende therapievormen. Alle longfysiotherapeuten van dit onderzoek hebben gebruik gemaakt van dit protocol tijdens de behandelperiode.

### **Groep B**

Deze groep kreeg gedurende zes weken fysiotherapie als hierboven beschreven, met als aanvulling drie behandelingen osteopathie.

De osteopathie behandelingen werden gegeven door de onderzoekers van deze thesis. De onderzoekers hebben samengewerkt tijdens de co-therapie periode en hanteren eenzelfde onderzoeksmethode: de Richtlijn Onderzoek Osteopathie College Sutherland (ROOCS). Voor deze onderzoeksmethode is een diagnostisch schema opgesteld waarin de bevindingen genoteerd konden worden (zie Bijlage 7).

De technieken die gebruikt zijn om de gevonden dysfuncties te behandelen, worden onderwezen aan College Sutherland te Amsterdam. Hierdoor waren onderzoek en behandelwijze van beide onderzoekers vrij identiek. Tijdens het behandelen werd de black-boxmethode toegepast, waarbij enkel begin- en eindsituatie vergeleken worden.

De drie osteopathiebehandelingen werden gegeven met een interval van twee weken; in week 0, week 2 en in week 4 kreeg de patiënt een osteopathische behandeling.

### **Groep C**

Deze groep kreeg als interventie drie behandelingen osteopathie met een interval van twee weken zoals hierboven beschreven.

## **4.3 Materialen**

### **4.3.1 Anamnese/intakeformulier/toestemmingsformulier**

Voorafgaand aan het onderzoek is er een intakeformulier opgestuurd naar de patiënten, of afgenomen door de fysiotherapeut, om zoveel mogelijk relevante informatie vooraf te verzamelen. Tevens kon direct beoordeeld worden of de patiënten voldeden aan de in- en exclusiecriteria. Voor de start van het onderzoek heeft elke patiënt een toestemmingsformulier ondertekend (zie Bijlage 5).

### **4.3.2 Diagnostisch schema**

Voor het onderzoek is op 1 A4 een schema gemaakt om de gevonden dysfuncties te noteren. De dirigerende dysfuncties konden ook genoteerd worden, net als het uiteindelijke behandelplan. Met de term 'dirigerende dysfunctie' wordt een dysfunctie bedoeld die in dominante relatie staat tot één of meer andere dysfuncties. Deze dirigerende dysfunctie wordt gezien als beginpunt van een compensatieketen. Men neemt aan dat als de dirigerende dysfunctie behandeld wordt, de dysfuncties verder in de compensatieketen mogelijk oplossen.

### **4.3.3 Behandelruimte**

De onderzoekers van de thesis hadden beide alle examens gehaald op het moment dat het onderzoek van start ging. Het enige dat nog rest voor het verkrijgen van de titel D.O. is een met een voldoende cijfer afgeronde thesis. Officieel mogen beide onderzoekers als zelfstandig osteopaat aan het werk als zij de titel D.O hebben ontvangen. Dit was op het

moment van het onderzoek niet het geval waardoor tijdens de behandelingen supervisie nodig was van een osteopaat D.O.

Beide onderzoekers hebben een praktijkruimte weten te vinden waar gewerkt is onder supervisie van de aanwezige osteopaten.

Jorrit heeft gebruik gemaakt van de praktijkruimte op het IMC te Amsterdam onder supervisie van het IMC.

Leonore heeft gebruik gemaakt van de praktijkruimte op de Appelstraat te Den Haag onder supervisie van Bernard Versteegh.

#### **4.3.4 ABC-CoV tool**

De tool (zie bijlage 6) is als online vragenlijst geïntegreerd in het programma Google Forms. Deze vragenlijst is naar de e-mailadressen verstuurd van de deelnemende patiënten. De patiënt kon online de vragenlijst invullen. Via Google Forms kon van de data een spreadsheet gemaakt worden, die gebruikt kon worden voor de statistische analyse.

##### **4.3.4.1 ABC-CoV tool ontwikkeling**

Er is een ontwikkelingsstudie opgezet om een online tool te ontwikkelen voor de beoordeling van de ziektelast door COVID-19 bij patiënten, de ABC-CoV tool. Dit onderzoek is opgezet en uitgevoerd door een team van specialisten van de Longstichting Nederland, de Dutch Long Alliance, van het Care and Public Health Research Institute (CAPHRI), van het opleidingsziekenhuis Franciscus Gasthuis en Vlietland, het academisch ziekenhuis Erasmus MC en het eHealth-bedrijf Curavista.

De ABC-CoV tool is de enige tool in Nederland die zich specifiek heeft toegespitst op klachten na COVID-19. Wij hebben deze tool gebruikt voor ons onderzoek, ondanks dat hij in de kinderschoenen staat en nog verder geëvalueerd en gevalideerd zal moeten worden. Op dit moment is de ABC-CoV tool het meest toepasbare meetinstrument.

Er bestaat een veelgebruikte tool voor mensen met chronisch obstructieve longziekten (COPD), de ABC-tool. Deze tool, ontwikkeld in 2014, meet de integrale gezondheidstoestand van een individuele patiënt met COPD. De tool wordt gebruikt voor de monitoring en zorg van mensen met COPD. Slok et al. (2016) beschrijft de ABC-tool als een valide en betrouwbaar meetinstrument.

De bovengenoemde ABC-tool is gekozen om aan te passen tot ABC-CoV tool voor het gebruik bij post-COVID-19 patiënten. Deze tool is om vier redenen gekozen boven de COPD-beoordelingstool of de COPD-controlevragenlijst.

- Ten eerste omdat patiënten met COPD vaak gestimuleerd worden om actief betrokken te zijn en zelfmanagement te tonen naar aanleiding van hun chronische longaandoening. Er vindt vaak een verschuiving plaats van arts gestuurde zorg naar patiëntgerichte zorg. De tool houdt dan ook rekening met symptomen en levensstijl.
- Ten tweede biedt de ABC-tool een sterke grafische visualisatie vanwege de ballonnen die met verschillende kleuren aangeven wat de score op een bepaald item is.
- Ten derde is deze tool al eerder aangepast voor andere aandoeningen zoals astma, diabetes en hartfalen Slok et al. (2016).
- Tenslotte wordt de tool al regelmatig in Nederland gebruikt door artsen en specialisten om patiënten met COPD te monitoren.

Begin april 2020 is er een gericht literatuuronderzoek gedaan door het CAPRHI instituut van de universiteit van Maastricht om de ABC-tool aan te passen aan post-COVID-19 patiënten. Er is gezocht op symptomen, klachten en ziektelast op basis van eerdere uitbraken van het coronavirus, het severe acute respiratory syndrome (SARS) en het Middle East Respiratory Syndrome (MERS) en COVID-19 meldingen.

COVID-19 patiënten vertonen vergelijkbare symptomen als patiënten na SARS en MERS. De studies van Ngai et al (2010), Lam et al(2009) naar SARS en Hui et al(2018) naar MERS beschrijven dat de langetermijneffecten die het meest naar voren komen bij SARS en MERS, chronische vermoeidheid en longfibrose zijn, resulterend in kortademigheid, droge hoest en verminderde fysieke en mentale gezondheid.

Het Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding. (2020). *COVID-19 Richtlijn* [richtlijn]. Verkregen van: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19> beschrijft dat er bij COVID-19 patiënten aanvullend op MERS en SARS-klachten, de volgende klachten regelmatig aanwezig zijn; koorts, hoofdpijn en pijn op de borst.

De ABC-tool omvat de belangrijkste symptomen hiervan. De niet pulmonale symptomen hierboven beschreven zijn aan de ABC-CoV tool toegevoegd.

Om extra inzicht te krijgen in de impact van COVID-19 op de geestelijke gezondheid van de patiënten zijn er een vijftal vragen toegevoegd, om te bepalen of patiënten een traumatische ervaring hebben gehad. Deze vijf vragen komen uit het Global Psychotrauma Screen (GPS) en dienen om het ontwikkelen van een posttraumatische stressstoornis te evalueren of uit te sluiten. Wordt de eerste vraag met 'nee' beantwoord dan hoeven de overige vragen niet beantwoord te worden. Het onderzoek van Olff et al. (2020) laat zien dat de GPS een betrouwbaar en valide meetinstrument is.

Er is slechts één item, exacerbatie, van de originele ABC-tool voor COPD uitgesloten. In de literatuur is daar niets over beschreven na COVID-19. Leefstijl is daarentegen wel opgenomen in de ABC-CoV tool omdat dit een belangrijke risicofactor vormt voor een eventuele ziekenhuisopname, zoals beschreven door Hamer, Kivimäki, Gale and Batty (2020).

Er zijn een online platform en een app gelanceerd om de ABC-CoV tool in te kunnen laten vullen door patiënten. De tool is gelanceerd op 7 mei 2020 en vanaf die tijd hebben ruim 2500 mensen van de tool gebruik gemaakt.

Mensen die COVID-19 symptomen hebben en zichzelf willen monitoren om hun progressie te volgen kunnen zich aanmelden via de website <https://coronaplein.nu>. Het is voor iedereen mogelijk om hier gebruik van te maken, maar op dit moment krijgen deelnemers geen herinnering waardoor de vragenlijst meestal slechts eenmaal is ingevuld. Het doel van ABC-CoV-tool is om patiënten met COVID-19 te ondersteunen. Het is een voorlopig instrument dat in de toekomst gevalideerd en geëvalueerd moet worden. Een beter inzicht in de COVID-19 symptomen verkregen door deze patiënt-gerapporteerde uitkomsten kan mogelijk meer inzicht geven in de lange-termijn-impact en ziektelast na COVID-19.

#### **4.3.4.2 ABC-CoV tool gebruik tijdens klinisch onderzoek**

Zoals eerder beschreven hebben wij Google Forms gebruikt om de ABC-CoV tool af te nemen onder de deelnemers van ons onderzoek.

De onderzoekers hebben contact gehad met mw. van Noort van Curavista om de tool via hun platform in te laten vullen. De kosten die eraan verbonden zijn om je als zorgverlener



aan te melden en gebruik te maken van de ABC-CoV tool via Curavista bedragen 50 euro. Dit betekent dat wij alle ingevulde vragenlijsten in konden zien van ‘onze’ deelnemers. De deelnemer kan een account aanmaken op zijn of haar mobiel of op de computer en de vragenlijst hierop invullen. Dit hebben wij in eerste instantie zelf gedaan om de gebruiksvriendelijkheid te testen. Het nadeel hiervan vonden wij dat wij de patiënt extra belasten door een account te moeten aanmaken, en op de telefoon is het overzicht kleiner. De uitkomstmaten die worden aangegeven in gekleurde ballonnen staan erg dicht op elkaar wat het uiteindelijke doel van de grafische visualisatie tenietdoet. Dit werd ook als kritisch punt aangegeven door mw. van Noort. De onderzoekers hebben besloten om Google Forms te gebruiken en de ABC-CoV tool in te laten vullen via dit medium, mede omdat de uitkomsten via Google Forms in een spreadsheet worden getoond. De validiteit blijft hetzelfde vanwege het behoud van de vragen die gesteld zijn in de ABC-CoV tool, opgezet in Google Forms.

## 5. Resultaten

De data van de thesis zijn statistisch geanalyseerd. Hiervoor is gebruik gemaakt van verschillende toetsingsmethodes. Er werden analyses gemaakt naar significantie om de verschillen tussen de groepen en behandelingseffect te analyseren. Het uiteindelijke doel was om met de verkregen resultaten na de statistische analyse een zo duidelijk en objectief mogelijk antwoord te geven op onze vraagstelling. Dit wordt gedaan aan de hand van de resultaten van de subvragen en deze daarna te analyseren in een conclusie.

### 5.1 Informatie over de patiënten

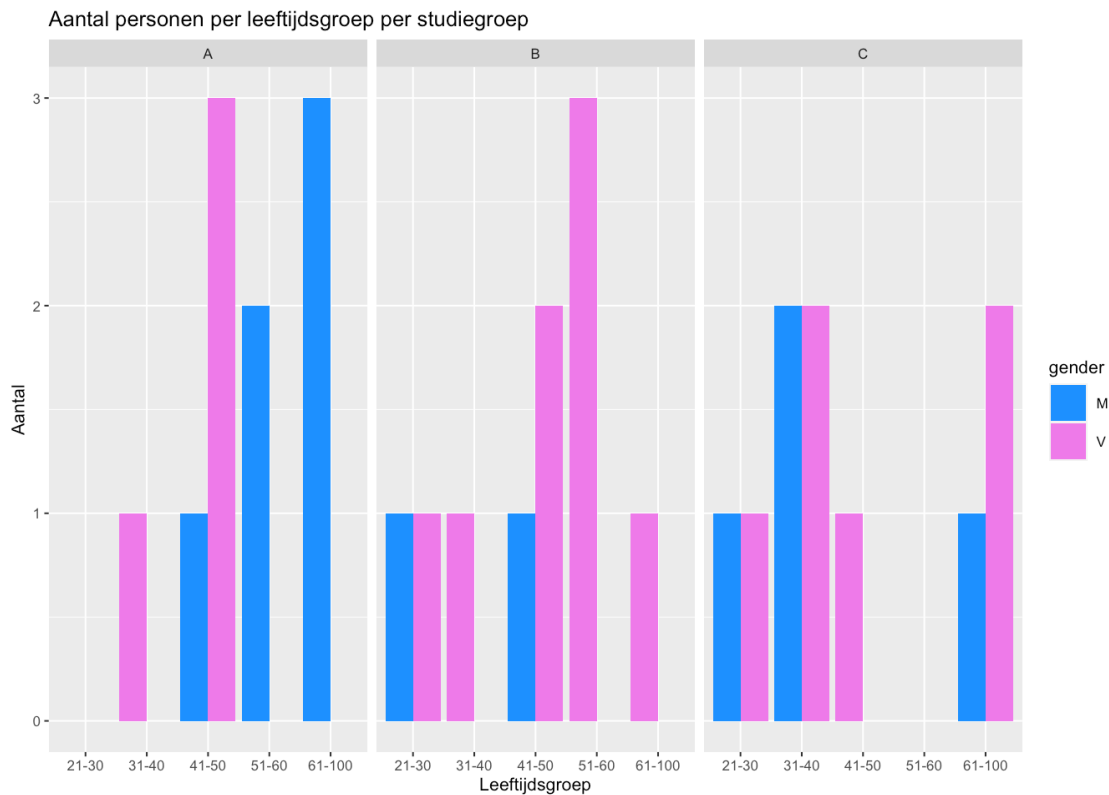
In onderstaande tabel is de patiëntenpopulatie weergegeven. Er zijn in totaal 30 deelnemers, waarvan 12 mannen en 18 vrouwen. Elke behandelingsgroep (A, B & C) heeft 10 deelnemers.

In de tabel komt naar voren dat er meer vrouwen geïncludeerd zijn dan mannen. In de leeftijdsgroepen is te zien dat er bij de vrouwen een meerderheid is in de groep 41-50 jaar en bij de mannen is er een meerderheid in de groep 61-100 jaar.

gender	leeftijdsgroep	n	count	T	per
M	21-30	2	12		16.67%
V	21-30	2	18		11.11%
M	31-40	2	12		16.67%
V	31-40	4	18		22.22%
M	41-50	2	12		16.67%
V	41-50	6	18		33.33%
M	51-60	2	12		16.67%
V	51-60	3	18		16.67%
M	61-100	4	12		33.33%
V	61-100	3	18		16.67%

*Tabel 1. Patiëntenpopulatie*

De verdeling per behandelgroep is in onderstaand figuur te zien. Hier valt op dat vooral in groep B meer vrouwen geïncludeerd zijn dan mannen. Daarnaast is in groep A relatief een oudere groep patiënten geïncludeerd in vergelijking tot groep B en C.



*Figuur 3. Patiëntenpopulatie per interventiegroep*

## 5.2 Resultaten subvragen

Er zijn acht subvragen geformuleerd om een zo duidelijk en objectief antwoord te geven op de vraagstelling. Per sub-vraag werden de resultaten van de interventie besproken en de vergelijking tussen de interventiegroepen geanalyseerd. Er wordt uitgelegd hoe er statistische toetsing is gedaan om tot de resultaten te komen.

### 5.2.1 Angst

Is er een significant verschil in afname op ‘angst en corona’ (vraag 1,2,3,4,5) na de behandelingen tussen de 3 interventiegroepen?

#### 5.2.1.1 Inclusie & uitleg data

Voor het beantwoorden van de sub-vraag is de data verzameld van de patiënten die in week 0 en week 6 ‘Ja’ hebben geantwoord op de vraag: “Heeft u de corona-infectie als beangstigend, verschrikkelijk of traumatisch ervaren?”.

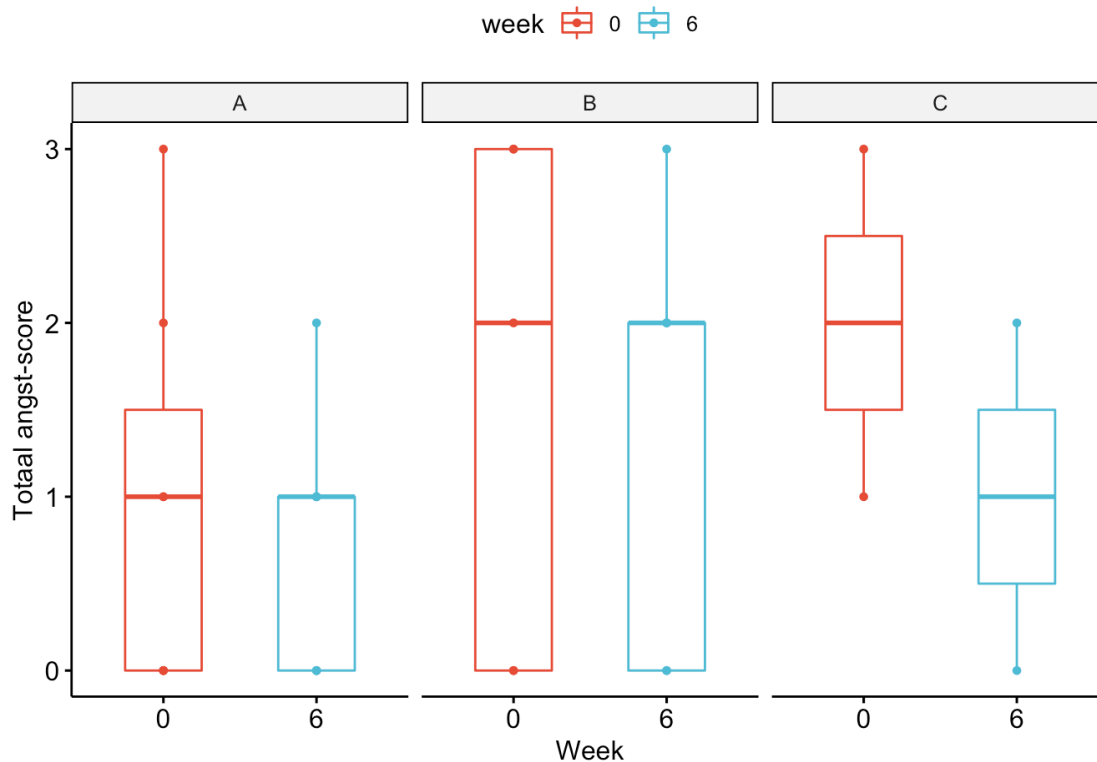
Met ‘Ja’ beantwoord:

- Groep A, 7 van de 10.
- Groep B, 5 van de 10.
- Groep C, 2 van de 10.

Groep C heeft maar twee patiënten en is te klein voor een statistische analyse. Deze groep wordt niet meegenomen in de analyse.

Patiënten A6, B3 en C8 hebben in week 0 en 6 verschillend geantwoord (ene week 'Ja', andere week 'Nee') en worden hier ook buiten de analyse gehouden.

De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande boxplot. Te zien is dat alleen in groep C (de groep die niet meegenomen is in de statistische analyse) de gemiddelde score in week 6 gedaald is.



Figuur 4. Resultaten 'angst en corona' in boxplot

### 5.2.1.2 Statistische toetsing

Een analyse werd gedaan om de vraag te beantwoorden of de 'angst en corona' score in de verschillende interventiegroepen significant lager is in week 6 in vergelijking tot week 0.

**H<sub>0</sub>:** De 'angst en corona' score in interventiegroep A, B en C in week 6, is gelijk aan de 'angst en corona' score in week 0.

**H<sub>1</sub>:** De 'angst en corona' score in interventiegroep A, B en C in week 6, is significant lager vergeleken met de 'vermoeidheid' score in week 0.

Voor het berekenen of de nulhypothese verworpen kan worden werd een gepaarde T-test gebruikt. De uitkomst van de gepaarde T-test:

De p-waarde bij Groep A is 0.2842856, wat hoger is dan de significantie grens  $\alpha = .05$ . De nulhypothese is niet verworpen en er kan geconcludeerd worden dat de gemiddelde 'angst en corona' score van groep A patiënten niet significant verminderd is na fysiotherapie.

De p-waarde bij Groep B is 0.1869505, wat hoger is dan de significantie grens  $\alpha = .05$ . De nulhypothese is niet verworpen en er kan geconcludeerd worden dat de gemiddelde 'angst en corona' score van groep B patiënten niet significant verminderd is na fysiotherapie in combinatie met osteopathie.

### 5.2.1.3 Conclusie resultaten 'angst en corona'

In groep A en B was geen significant behandelingseffect waarneembaar in week 6. Groep C heeft een te klein aantal resultaten voor de statistische analyse.

## 5.2.2 Kortademigheid & hoesten

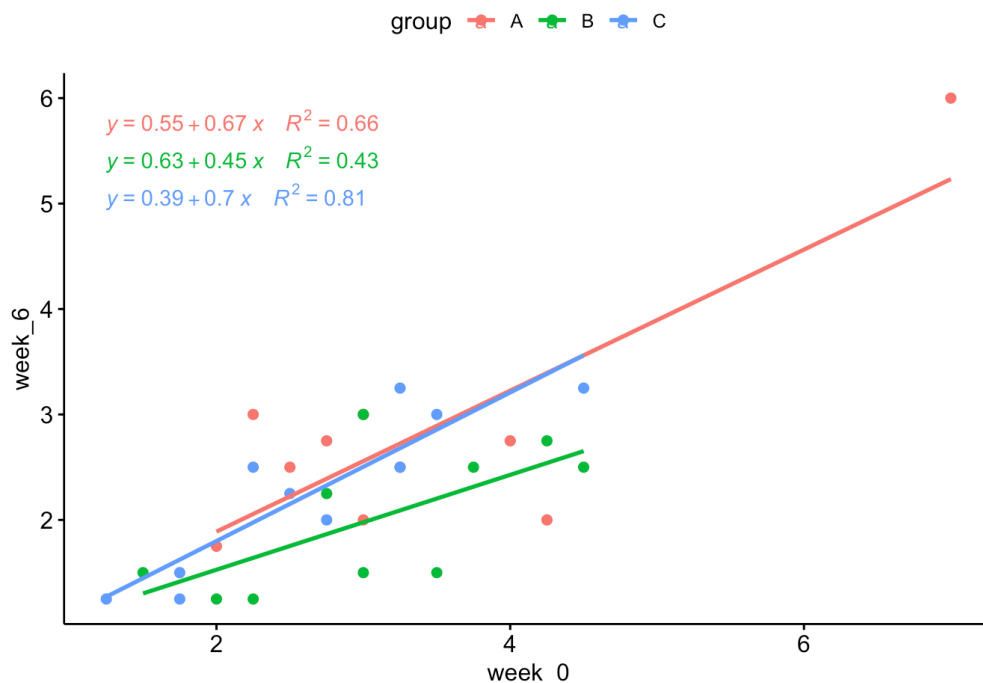
Is er een significant verschil in afname op 'kortademigheid en hoesten' (vraag 12,13,16,17) na de behandelingen tussen de 3 interventiegroepen?

### 5.2.2.1 Inclusie & uitleg data

Voor het beantwoorden van de sub-vraag en de statistische analyse is het gemiddelde genomen van de uitkomsten van de 4 vragen. De antwoorden verschilden van 1 (= nooit) tot 7 (=altijd).

De spreidingsdiagram is gemaakt tussen de co-variabele (week 0) en de uitkomstvariabele (week 6). Er zijn regressielijnen toegevoegd. Zo is de vergelijking te zien tussen de twee variabelen, ook is de correlatiecoëfficiënt ( $R^2$ ) berekend, deze ligt idealiter zo dicht mogelijk bij de 1.

Af te lezen uit het spreidingsdiagram is dat er geen of een zwakke relatie bestaat tussen de co-variabele (week 0) en de uitkomstvariabele (week 6) voor de interventiegroepen.



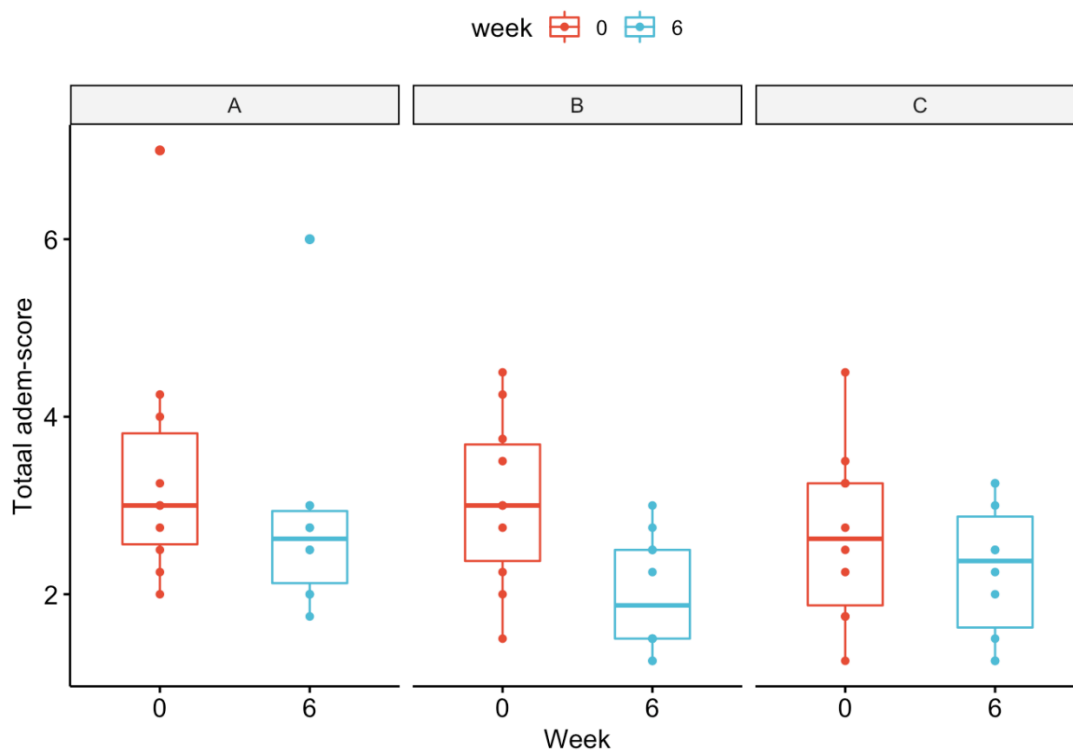
Figuur 5. Spreidingsdiagram resultaten 'kortademigheid en hoesten'

In de onderstaande tabel is te zien dat in groep A en B de score voor ‘kortademigheid en hoesten’ het meeste afneemt tussen week 0 en week 6, in groep C minder.

group	mean_score_before	sd_score_before	mean_score_after	sd_score_after
A	3.400	1.4491377	2.825	1.1963486
B	3.050	0.9703951	2.000	0.6666667
C	2.675	0.9792996	2.275	0.7678433

Tabel 2. Resultaten ‘kortademigheid en hoesten’

Dit is nogmaals af te lezen in de boxplot.



Figuur 6. Boxplot met resultaten ‘kortademigheid en hoesten’

### 5.2.2.2 Statistische toetsing

Een analyse werd gedaan om de vraag te beantwoorden of de ‘kortademigheid en hoesten’ score in de verschillende interventiegroepen significant lager is in week 6 in vergelijking tot week 0.

**H<sub>0</sub>:** De ‘kortademigheid en hoesten’ score in interventiegroep A, B en C in week 6, is gelijk aan de ‘kortademigheid en hoesten’ score in week 0.

**H<sub>1</sub>:** De ‘kortademigheid en hoesten’ score in interventiegroep A, B en C in week 6, is significant lager vergeleken met de ‘kortademigheid en hoesten’ score in week 0.

### **Groep A**

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6. Dit is nodig om te bepalen of er niet te veel afwijkende resultaten in de data aanwezig zijn. Als de data normaal verdeeld is kan de nulhypothese niet worden verworpen, bij niet normaal verdeelde data wordt de nulhypothese verworpen.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep A is een p-waarde van 0.6992337, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep A de p-waarde 0.0611632 is, dit is boven het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan niet worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'kortademigheid en hoesten' score niet significant verminderd is in week 6 in groep A.

### **Groep B**

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep B is een p-waarde van 0.4312288, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en de data normaal verdeeld zijn. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep B de p-waarde 0.0014403 is, dit is minder dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'kortademigheid en hoesten' score significant verminderd is in week 6 in groep B.

### **Groep C**

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep C is een p-waarde van 0.8412155, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep C de p-waarde 0.0191429 is, dit is minder dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'kortademigheid en hoesten' score significant verminderd is in week 6 in groep C.

Om te onderzoeken wat het verschil in behandelingseffect tussen de groepen is, wordt er gebruik gemaakt van een ANCOVA (Analysis of Covariance). Hiervoor worden de volgende variabelen gebruikt:

- De interventiegroep (A, B of C) = de onafhankelijke variabele
- De week 0 meting = covariabele
- De week 6 meting = reactievariabele

Er moet gecontroleerd worden of de veronderstellingen die nodig zijn voor de ANCOVA daadwerkelijk zo zijn:

- De co-variabele en interventie zijn onafhankelijk. Er moet gecontroleerd worden dat de co-variabele (meting week 0) en de interventiegroep (groep A, B en C) onafhankelijk van elkaar zijn. Dit omdat het toevoegen van een co-variabele in een statistisch model alleen zin heeft als deze allebei onafhankelijk kunnen zijn ten opzichte van de reactievariabele (week 6).
- Homogeniteit van de variantie. Er moet gecontroleerd worden dat de variantie onder de groepen gelijk is.

Om te controleren dat de co-variabele en interventiegroep onafhankelijk zijn, is een ANOVA (Analysis of variance) uitgevoerd. Voor de ANOVA is de week 0 meting als reactievariabele gebruikt en de interventiegroep als voorspellende variabele. Uit de ANOVA komt een p-waarde = 0,386, deze is groter dan 0,05. Hieruit blijken de Week 0 meting en interventiegroep onafhankelijk te zijn.

Voor het controleren van de homogeniteit van de variantie wordt gebruik gemaakt van een Levene's test. De p-waarde die uit deze test komt = 0,9641847, wat indiceert dat de variantie onder de groepen gelijk zijn.

	Sum Sq	Df	F value	Pr(>F)
(Intercept)	1.155173	1	3.713300	6.497547e-02
group	2.118456	2	3.404885	4.859728e-02
week_0	14.099142	1	45.321644	3.828256e-07
Residuals	8.088358	26	NA	NA

Tabel 3. ANCOVA resultaten 'kortademigheid en hoesten'

In de bovenstaande tabel is te zien dat de p-waarde net aan significant is, namelijk: ( $p = 0.04860$ ). Dit houdt in dat de interventiegroep een klein significant verschil heeft op de 'hoest en kortademigheid' score. Na het onderzoeken van de significantie op de interventie via de ANCOVA is de volgende stap om te onderzoeken wat de verschillen zijn specifiek per interventiegroep ten opzichte van een andere interventiegroep, dit wordt gedaan met post-hoc testen.

In de onderstaande tabel is af te lezen dat er alleen een significant verschil is tussen groep A en B: 0.0075075. Tussen de groepen B-C en A-C is geen significant verschil aanwezig.

Group	diff	lwr	upr	p adj
B-A	-0.825	- 1.4448211	-0.20517892	0.0075075
C-A	-0.550	- 1.1698211	0.06982108	0.0891105
C-B	0. 275	- 0.3448211	0.89482108	0.5211170

Tabel 4. Vergelijking interventiegroepen 'kortademigheid en hoesten'



Er wordt een Bonferonni correctie uitgevoerd om de vals-positieven tegen te gaan. Het is belangrijk om een correctie uit te voeren omdat er een grotere kans op vals-positieven is bij het testen van meervoudige hypothesen.

	term	.y.	group1	group2	df	statistic	p	p.adj	p.adj.signif
1	week_0*group	week_6	A	B	26	2.4090177	0.02337656	0.07012969	ns
2	week_0*group	week_6	A	C	26	0.3728034	0.71231674	1.00000000	ns
3	week_0*group	week_6	B	C	26	- 2.0235890	0.05340417	0.16021252	ns

Tabel 5. Bonferonni correctie 'kortademigheid en hoesten'

Bovenstaand de gecorrigeerde data van de Bonferonni. Hierin is de significantie tussen groep A en groep B (0,02337657). nog steeds zichtbaar.

week_0	group	emmean	se	df	conf.low	conf.high	method
3.041667	A	2.600770	0.1794950	26	2.231812	2.969727	Emmeans test
3.041667	B	1.994785	0.1763793	26	1.632232	2.357338	Emmeans test
3.041667	C	2.504445	0.1796404	26	2.135189	2.873701	Emmeans test

Tabel 6. Emmeans test 'kortademigheid en hoesten'

Bovenstaand is de data gecorrigeerd voor het gemiddelde +/- standaard error. De gemiddelde score voor 'kortademigheid en hoesten' was significant groter voor groep A (2.60 +/- 0.18) vergelijkend tot groep B (1.99 +/- 0.18), maar niet tot groep C (2.50 +/- 0.18),  $p < 0.05$ .

### 5.2.2.3 Conclusie resultaten 'kortademigheid en hoesten'

Concluderend op de sub-vraag is dat interventiegroep B een significant verschil in afname op de 'kortademigheid en hoesten' score heeft ten opzichte van interventiegroep A, dit is ook zo na controle op de week 0 score voor de interventiegroepen. In zowel groep B als C is een significante afname te zien op de 'kortademigheid en hoesten' score in week 6.

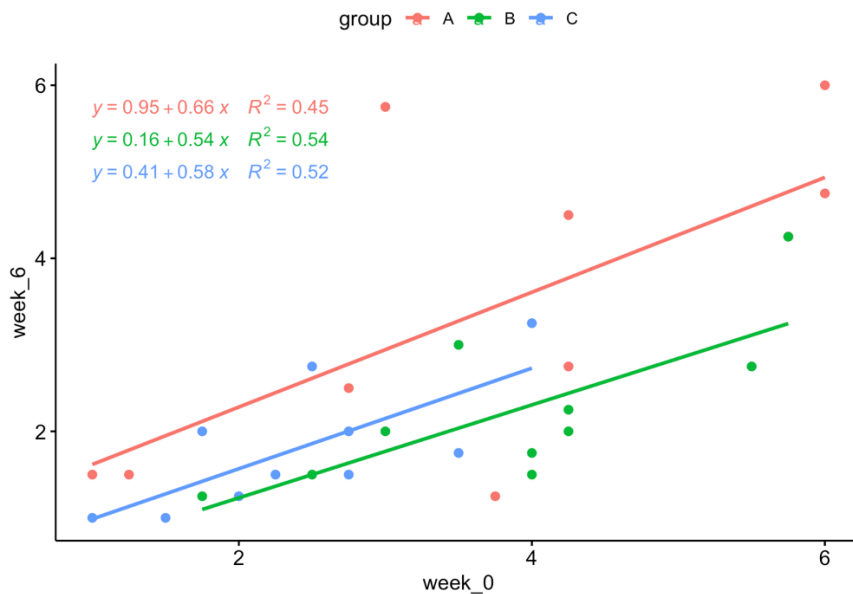
### 5.2.3 Activiteiten

Is er een significant verschil in afname op ‘activiteiten’ (vraag 18,19,20,21) na de behandelingen tussen de 3 interventiegroepen?

#### 5.2.3.1 Inclusie & uitleg data

Voor het beantwoorden van de sub-vraag en de statistische analyse is het gemiddelde genomen van de uitkomsten van de 4 vragen. De antwoorden verschilden van 1 (=nooit) tot 7 (=altijd).

Het spreidingsdiagram laat vergelijkbare scores zien in de interventiegroepen A, B en C.



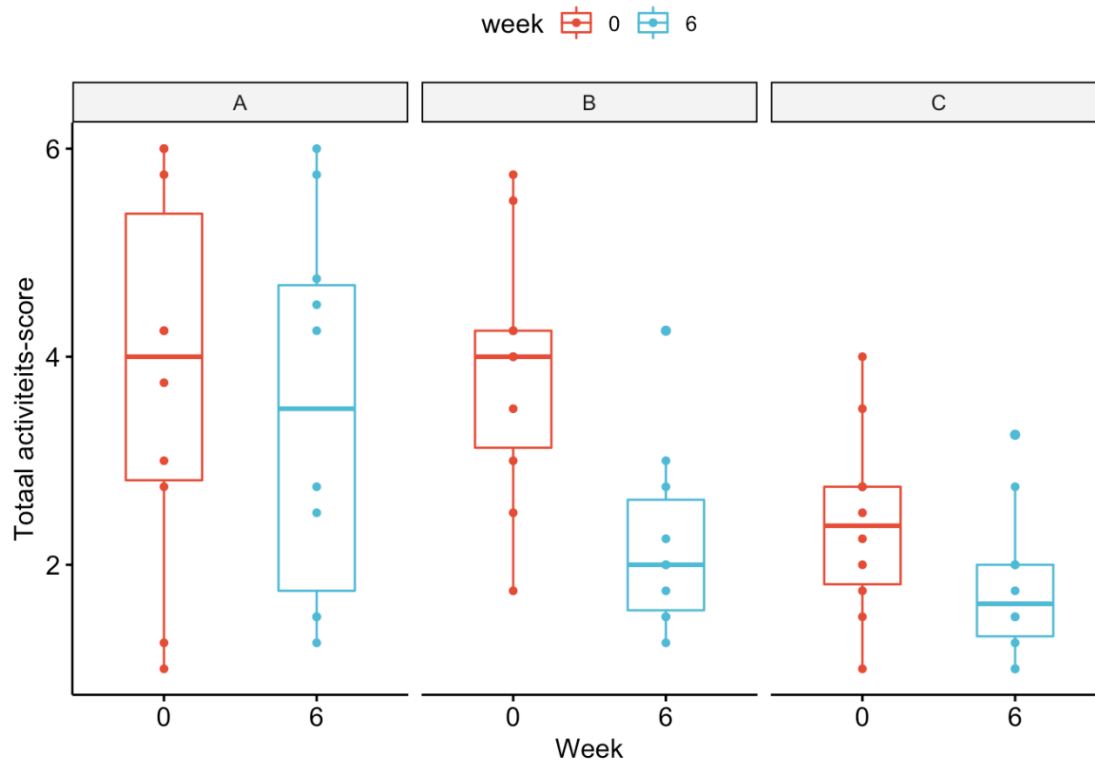
Figuur 7. Spreidingsdiagram resultaten ‘activiteiten’

group	mean_score_before	sd_score_before	mean_score_after	sd_score_after
A	3.80	1.8249810	3.475	1.7967950
B	3.85	1.2371562	2.225	0.9010025
C	2.40	0.9067647	1.800	0.7340905

Tabel 7. Resultaten ‘activiteiten’

In de bovenstaande tabel is te zien dat de gemiddelde score in alle drie de interventiegroepen naar beneden gaat tussen week 0 en week 6. In groep A is dit effect het kleinst.

Duidelijk te zien in de onderstaande boxplot is dat interventiegroep B de meeste afname in activiteitscore heeft. Wat verder opvalt is dat groep C al laag in de ‘activiteiten’ score begint in week 0 en niet veel lager kan in week 6 (1 is de laagste score).



Figuur 8. Boxplot met resultaten ‘activiteiten’

### 5.2.3.2 Statistische toetsing

Een analyse werd gedaan om de vraag te beantwoorden of de ‘activiteiten’ score in de verschillende interventiegroepen significant lager is in week 6 in vergelijking tot week 0.

**H<sub>0</sub>:** De ‘activiteiten’ score in interventiegroep A, B en C in week 6, is gelijk aan de ‘activiteiten’ score in week 0.

**H<sub>1</sub>:** De ‘activiteiten’ score in interventiegroep A, B en C in week 6, is significant lager vergeleken met de ‘activiteiten’ score in week 0.

#### Groep A

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep A is een p-waarde van 0.480844, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep A de p-waarde 0.5000624 is, dit is boven het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan niet worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde ‘activiteiten’ score niet significant verminderd is in week 6 in groep A.

## Groep B

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep A is een p-waarde van 0.2782024, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep B de p-waarde 1.6850035<sup>-4</sup> is, dit is minder dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'activiteiten' score significant verminderd is in week 6 in groep B.

## Groep C

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep C is een p-waarde van 0.3557777, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep C de p-waarde 0.0154651 is, dit is minder dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'activiteiten' score significant verminderd is in week 6 in groep C.

De data wordt geanalyseerd via een ANCOVA om de effectiviteit tussen de interventiegroepen aan te tonen, via de volgende variabelen:

- De interventiegroep (A, B of C) = de onafhankelijke variabele
- De week 0 meting = covariabele
- De week 6 meting = reactievariabele

Alvorens de ANCOVA uit te voeren moet er gecontroleerd worden of de veronderstellingen die nodig zijn voor de ANCOVA daadwerkelijk zo zijn:

- De co-variabele en interventie zijn onafhankelijk. Er moet gecontroleerd worden dat de co-variabele (meting week 0) en de interventiegroep (groep A, B en C) onafhankelijk van elkaar zijn. Dit omdat het toevoegen van een co-variabele in een statistisch model alleen zin heeft als deze allebei onafhankelijk kunnen zijn ten opzichte van de reactievariabele (week 6).
- Homogeniteit van de variantie. Er moet gecontroleerd worden dat de variantie onder de groepen in week 0 gelijk is.

Om te controleren dat de co-variabele en interventiegroep onafhankelijk zijn, is een ANOVA uitgevoerd. Voor de ANOVA is de week 0 meting als reactievariabele gebruikt en de interventiegroep als voorspellende variabele. Uit de ANOVA komt een p-waarde = 0.0419, deze is kleiner dan 0,05. Hieruit blijken de week 0 meting en interventiegroep niet onafhankelijk te zijn. Dit betekent dat de ANCOVA niet gebruikt kan worden. Er is dus een significant verschil tussen de interventiegroepen in week 0. Hoogstwaarschijnlijk is dit significante verschil ten opzichte van groep C, die veel lager in 'activiteiten' score begon dan groep A en B.

### 5.2.3.3 Conclusie resultaten 'activiteiten'

Uit de resultaten blijkt dat groep B en C significant verminderd zijn op de 'activiteiten' score in week 6. Een ANCOVA-toetsing voor het vergelijken van behandelingseffect tussen de interventiegroepen was niet mogelijk doordat de week 0 metingen en de interventiegroepen niet onafhankelijk waren.

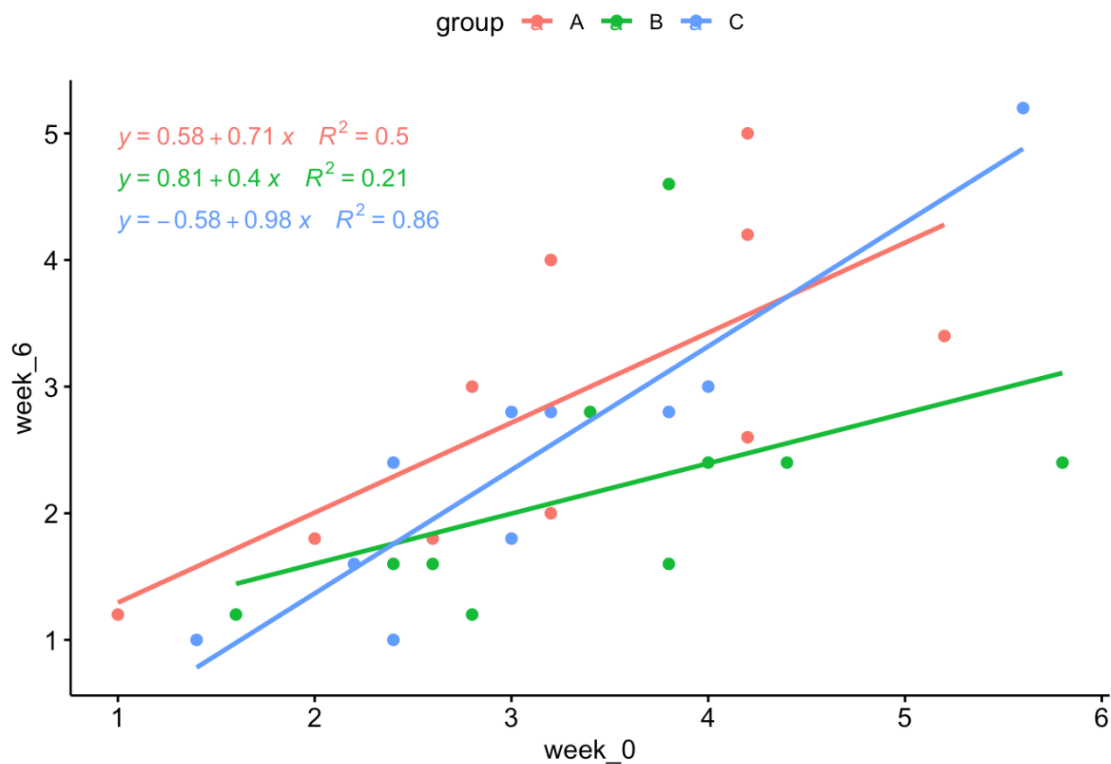
### 5.2.4 Cognitie & Stemming

Is er een significant verschil in afname op 'cognitie en stemming' (vraag 14,15,22,23,24) na de behandelingen tussen de 3 interventiegroepen?

#### 5.2.4.1 Inclusie & uitleg data

Voor het beantwoorden van de sub-vraag en de statistische analyse is het gemiddelde genomen van de uitkomsten van de 5 vragen. De antwoorden verschilden van 1 (= nooit) tot 7 (= altijd).

In het spreidingsdiagram zijn grote verschillen te zien, in het bijzonder tussen groepen A en C ten opzichte van groep B.



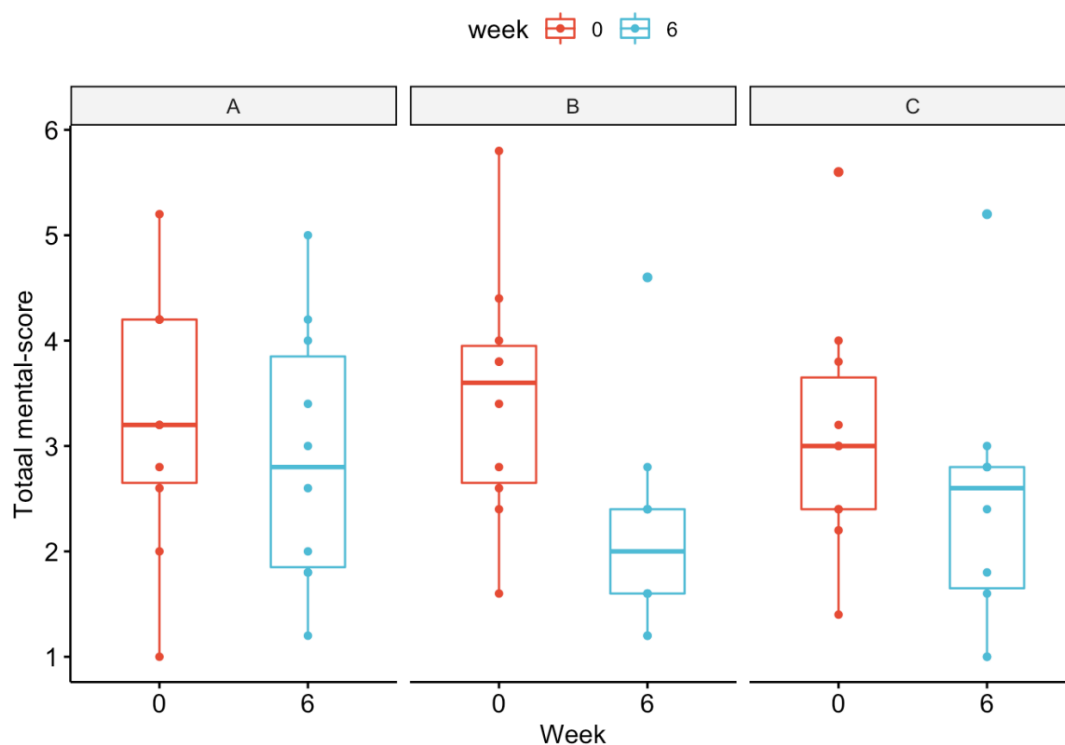
Figuur 9. Spreidingsdiagram resultaten 'cognitie en stemming'

In onderstaand figuur is te zien dat bij alle drie de interventiegroepen de gemiddelde score vermindert na 6 weken.

group	mean_score_before	sd_score_before	mean_score_after	sd_score_after
A	3.26	1.236662	2.90	1.237381
B	3.46	1.185280	2.18	1.017404
C	3.10	1.167143	2.44	1.228549

Tabel 8. Resultaten 'cognitie en stemming'

In de boxplot is te zien dat de gemiddelde score in groep A en C nagenoeg gelijk blijft, in groep B is een afname te zien.



Figuur 10. Boxplot met resultaten 'cognitie en stemming'

#### 5.2.4.2 Statistische toetsing

Een analyse werd gedaan om de vraag te beantwoorden of de 'cognitie en stemming' score in de verschillende interventiegroepen significant lager is in week 6 in vergelijking tot week 0.

**H<sub>0</sub>:** De 'cognitie en stemming' score in interventiegroep A, B en C in week 6, is gelijk aan de 'cognitie en stemming' score in week 0.

**H<sub>1</sub>:** De 'cognitie en stemming' score in interventiegroep A, B en C in week 6, is significant lager vergeleken met de 'cognitie en stemming' score in week 0.

### **Groep A**

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep A is een p-waarde van 0.3676439, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep A de p-waarde 0.2575797 is, dit is boven het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan niet worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'cognitie en stemming' score niet significant verminderd is in week 6 in groep A.

### **Groep B**

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep A is een p-waarde van 0.9762361, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep B de p-waarde 0.0065688 is, dit is minder dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'cognitie en stemming' score significant verminderd is in week 6 in groep B.

### **Groep C**

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep C is een p-waarde van 0.5170266, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep C de p-waarde 0.0065688 is, dit is minder dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'cognitie en stemming' score significant verminderd is in week 6 in groep C.

De data werd verder geanalyseerd via een ANCOVA om de effectiviteit tussen de interventiegroepen op de 'cognitie en stemming' score aan te tonen, via de volgende variabelen:

- De interventiegroep (A, B of C) = de onafhankelijke variabele
- De week 0 meting = co-variabele
- De week 6 meting = reactievariabele

Alvorens de ANCOVA uit te voeren moet er gecontroleerd worden of de veronderstellingen die nodig zijn voor de ANCOVA daadwerkelijk zo zijn:

- De co-variabele en interventie zijn onafhankelijk. Er moet gecontroleerd worden dat de co-variabele (meting week 0) en de interventiegroep (groep A, B en C) onafhankelijk van elkaar zijn. Dit omdat het toevoegen van een co-variabele in een statistisch model alleen zin heeft als deze allebei onafhankelijk kunnen zijn ten op zichte van de reactievariabele (week 6).
- Homogeniteit van de variantie. Er moet gecontroleerd worden dat de variantie onder de groepen in week 0 gelijk is.

Om te controleren dat de co-variabele en interventiegroep onafhankelijk zijn, is een ANOVA uitgevoerd. Voor de ANOVA is de week 0 meting als reactievariabele gebruikt en de interventiegroep als voorspellende variabele. Uit de ANOVA komt een p-waarde = 0.798, deze waarde is groter dan 0,05. Hieruit blijken de Week 0 meting en interventiegroep onafhankelijk te zijn. Dit betekent dat de ANCOVA gebruikt kan worden. Er is dus geen significant verschil tussen de interventiegroepen in week 0.

Voor het controleren van de homogeniteit van de variantie wordt gebruik gemaakt van een Levene's test. De p-waarde die uit deze test komt = 0,6839503, wat indiceert dat de variantie onder de groepen gelijk zijn.

	Sum Sq	Df	F value	Pr(>F)
(Intercept)	1.108516	1	1.586040	2.190819e-01
group	3.701240	2	2.647824	8.981773e-02
week_0	18.508056	1	26.480901	2.287157e-05
Residuals	18.171944	26	NA	NA

Tabel 9. ANCOVA resultaten 'cognitie en stemming'

Na de ANCOVA uitgevoerd te hebben is af te lezen in de bovenstaande tabel dat de p-waarde voor de interventiegroep niet significant is:  $p = 0.08982$ . Dit indiceert dat de verschillende interventiegroepen geen significant effect hebben ten opzichte van elkaar op de 'cognitie en stemming' score.

#### 5.2.4.3 Conclusie resultaten 'cognitie en stemming'

Concluderend is met de T-test aangetoond dat de 'cognitie en stemming' score in interventiegroep B en C significant verminderd is in week 6. Er is geen significant verschil in interventie effect tussen de groepen.



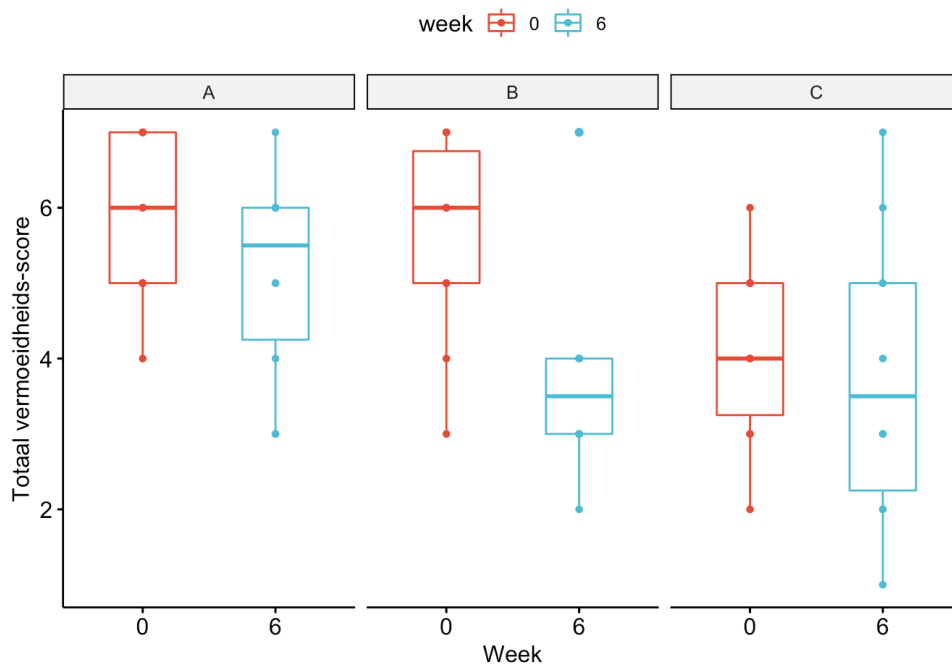
## 5.2.5 Vermoeidheid

Is er een significant verschil in afname op ‘vermoeidheid’ (vraag 25) na de behandelingen tussen de 3 interventiegroepen?

### 5.2.5.1 Inclusie & uitleg data

Voor het beantwoorden van de sub-vraag en de statistische analyse is het gemiddelde genomen van de uitkomsten van de vraag. De antwoorden verschilden van 1 (= nooit) tot 7 (= altijd).

In de boxplot is te zien dat de gemiddelde ‘vermoeidheid’ score in groep A en C nagenoeg gelijk blijft, in groep B is een afname te zien.



Figuur 11. Boxplot met resultaten ‘vermoeidheid’

### 5.2.5.2 Statistische toetsing

Een analyse wordt gedaan om de vraag te beantwoorden of de ‘vermoeidheid’ score in de verschillende interventiegroepen significant lager is in week 6 in vergelijking tot week 0.

**H<sub>0</sub>:** De ‘vermoeidheid’ score in interventiegroep A, B en C in week 6, is gelijk aan de ‘vermoeidheid’ score in week 0.

**H<sub>1</sub>:** De ‘vermoeidheid’ score in interventiegroep A, B en C in week 6, is significant lager vergeleken met de ‘vermoeidheid’ score in week 0.

#### Groep A

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep A is een p-waarde van 0.1909907, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep A de p-waarde 0.0367875 is, dit is iets lager dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'vermoeidheid' score significant verminderd is in groep A in week 6.

### **Groep B**

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep A is een p-waarde van 0.028023, deze is kleiner dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese verworpen kan worden en de data niet normaal verdeeld is. Hierdoor is geen vervolg mogelijk met een gepaarde T-test. In plaats van een gepaarde T-test wordt een rangtekentoets van Wilcoxon gebruikt.

De rangtekentoets van Wilcoxon laat zien dat voor groep B de p-waarde 0.0126438 is, dit is iets lager dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'vermoeidheid' score significant verminderd is in week 6 in groep B.

### **Groep C**

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep C is een p-waarde van 0.3283187, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep C de p-waarde 0.4343802 is, dit is meer dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan niet worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'vermoeidheid' score significant niet verminderd is in week 6 in groep C.

De data wordt verder geanalyseerd via een ANCOVA om het verschil tussen de interventiegroepen in effectiviteit van de interventie aan te tonen, via de volgende variabelen:

- De interventiegroep (A, B of C) = de onafhankelijke variabele
- De week 0 meting = co-variabele
- De week 6 meting = reactievariabele

Alvorens de ANCOVA uit te voeren moet er gecontroleerd worden of de veronderstellingen die nodig zijn voor de ANCOVA daadwerkelijk zo zijn:

- De co-variabele en interventie zijn onafhankelijk. Er moet gecontroleerd worden dat de co-variabele (meting week 0) en de interventiegroep (groep A, B en C) onafhankelijk van elkaar zijn. Dit omdat het toevoegen van een co-variabele in een statistisch model alleen zin heeft als deze allebei onafhankelijk kunnen zijn ten op zichte van de reactievariabele (week 6).
- Homogeniteit van de variantie. Er moet gecontroleerd worden dat de variantie onder de groepen in week 0 gelijk is

Om te controleren dat de co-variabele en interventiegroep onafhankelijk zijn, is een ANOVA uitgevoerd. Voor de ANOVA is de week 0 meting als reactievariabele gebruikt en de interventiegroep als voorspellende variabele. Uit de ANOVA komt een p-waarde = 0.00589, deze waarde is kleiner dan de p-waarde waarde van 0,05. Hieruit blijkt dat de week 0 meting en interventiegroep niet onafhankelijk van elkaar zijn. De ‘vermoeidheid’ score in groep A, B en C verschilt al significant in week 0.

### 5.2.5.3 Conclusie resultaten ‘vermoeidheid’

Concluderend is er een significant verschil in afname van de ‘vermoeidheid’ score in groep A en B tussen week 0 en week 6. De data van de verschillende groepen is niet onafhankelijk in week 0, wat zeer waarschijnlijk veroorzaakt wordt door de lagere score van groep C in week 0 in vergelijking met groep A en B.

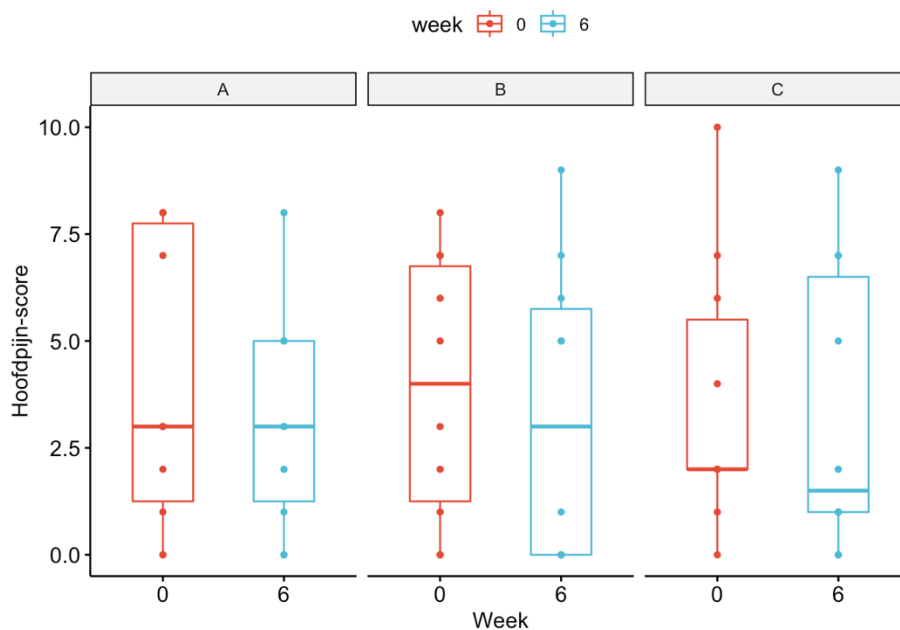
## 5.2.6 Hoofdpijn

Is er een significant verschil in afname op ‘hoofdpijn’ (vraag 26) na de behandelingen tussen de 3 interventiegroepen?

### 5.2.6.1 Inclusie & uitleg data

Voor het beantwoorden van de sub-vraag en de statistische analyse is het gemiddelde genomen van de uitkomsten van de vraag. De antwoorden verschilden van 0 (= helemaal niet) tot 10 (= erger kan niet).

In de boxplot is te zien dat de gemiddelde ‘hoofdpijn’ score in groep A, B en C nauwelijks veranderd tussen week 0 en week 6.



Figuur 12. Boxplot met resultaten ‘hoofdpijn’

### 5.2.6.2 Statistische toetsing

Een analyse werd gedaan om de vraag te beantwoorden of de score in de verschillende interventiegroepen significant lager is in week 6 in vergelijking tot week 0.

**H<sub>0</sub>:** De 'hoofdpijn' score in interventiegroep A, B en C in week 6, is gelijk aan de 'hoofdpijn' score in week 0.

**H<sub>1</sub>:** De 'hoofdpijn' score in interventiegroep A, B en C in week 6, is significant lager vergeleken met de 'hoofdpijn' score in week 0.

#### Groep A

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep A is een p-waarde van 0.0186791, deze is kleiner dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese verworpen kan worden en de data niet normaal verdeeld is. Hierdoor is geen vervolg mogelijk met een gepaarde T-test. In plaats van een gepaarde T-test wordt een rangtekentoets van Wilcoxon gebruikt.

De rangtekentoets van Wilcoxon laat zien dat voor groep A de p-waarde 0.5247773 is, dit is hoger dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan niet worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'hoofdpijn' score significant niet verminderd is in week 6 in groep A.

#### Groep B

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep B is een p-waarde van 0.677376, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep B de p-waarde 0.4151294 is, dit is meer dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan niet worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'hoofdpijn' score significant niet verminderd is in week 6 in groep B.

#### Groep C

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep C is een p-waarde van 0.0028743, deze is kleiner dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese verworpen kan worden en de data niet normaal verdeeld is. Hierdoor is geen vervolg mogelijk met een gepaarde T-test. In plaats van een gepaarde T-test wordt een rangtekentoets van Wilcoxon gebruikt.

De rangtekentoets van Wilcoxon laat zien dat voor groep C de p-waarde 0.3990752 is, dit is hoger dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan niet worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'hoofdpijn' score significant niet verminderd is in week 6 in groep C.

### 5.2.6.3 Conclusie resultaten 'hoofdpijn'

Concluderend is er geen significant verschil in afname van de 'hoofdpijn' score in groep A, B en C in week 6 na de interventies.

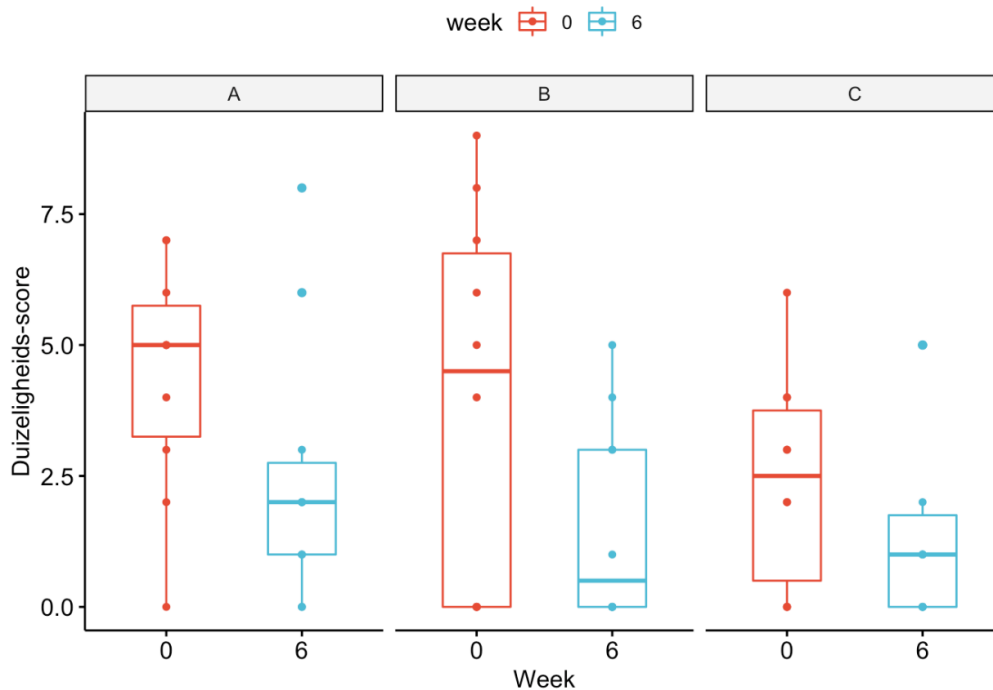
## 5.2.7 Duizeligheid

Is er een significant verschil in afname op 'duizeligheid'(vraag 27) na de behandelingen tussen de 3 interventiegroepen?

### 5.2.7.1 Inclusie & uitleg data

Voor het beantwoorden van de sub-vraag en de statistische analyse is het gemiddelde genomen van de uitkomsten van de vraag. De antwoorden verschilden van 0 (= helemaal niet) tot 10 (= erger kan niet).

In de boxplot is te zien dat de gemiddelde 'duizeligheid' score in groep A, B en C afneemt tussen week 0 en week 6. De grootste verandering van het gemiddelde is te zien in groep B.



Figuur 13. Boxplot met resultaten 'duizeligheid'

### 5.2.7.2 Statistische toetsing

Een analyse werd gedaan om de vraag te beantwoorden of de score in de verschillende interventiegroepen significant lager is in week 6 in vergelijking tot week 0.

**H<sub>0</sub>:** De 'duizeligheid' score in interventiegroep A, B en C in week 6, is gelijk aan de 'duizeligheid' score in week 0.

**H<sub>1</sub>:** De 'duizeligheid' score in interventiegroep A, B en C in week 6, is significant lager vergeleken met de 'duizeligheid' score in week 0.

#### Groep A

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep A is een p-waarde van 0.8354872, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en dus de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep A de p-waarde 0.0405864 is, dit is iets minder dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'duizeligheid' score significant verminderd is in week 6 in groep A.

### **Groep B**

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep B is een p-waarde van 0.0097224, deze is kleiner dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese verworpen kan worden en de data niet normaal verdeeld is. Hierdoor is geen vervolg mogelijk met een gepaarde T-test. In plaats van een gepaarde T-test wordt een rangtekentoets van Wilcoxon gebruikt.

De rangtekentoets van Wilcoxon laat zien dat voor groep B de p-waarde 0.0310325 is, dit is iets lager dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'duizeligheid' score significant verminderd is in week 6 in groep B.

### **Groep C**

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep C is een p-waarde van 0.1061953, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en dus de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep C de p-waarde 0.1467 is, dit is iets meer dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan niet worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'duizeligheid' score niet significant verminderd is in week 6 in groep C.

De data wordt verder geanalyseerd via een ANCOVA om de het verschil tussen de interventiegroepen in effectiviteit van de interventie aan te tonen, via de volgende variabelen:

- De interventiegroep (A, B of C) = de onafhankelijke variabele
- De week 0 meting= co-variabele
- De week 6 meting= reactievariabele

Alvorens de ANCOVA uit te voeren moet er gecontroleerd worden of de veronderstellingen die nodig zijn voor de ANCOVA daadwerkelijk zo zijn:

- De co-variabele en interventie zijn onafhankelijk. Er moet gecontroleerd worden dat de co-variabele (meting week 0) en de interventiegroep (groep A, B en C) onafhankelijk van elkaar zijn. Dit omdat het toevoegen van een co-variabele in een statistisch model alleen zin heeft als deze allebei onafhankelijk kunnen zijn ten op zichte van de reactievariabele (week 6).
- Homogeniteit van de variantie. Er moet gecontroleerd worden dat de variantie onder de groepen in week 0 gelijk is

Om te controleren dat de co-variabele en interventiegroep onafhankelijk zijn, is een ANOVA uitgevoerd. Voor de ANOVA is de week 0 meting als reactievariabele gebruikt en de interventiegroep als voorspellende variabele.

Uit de ANOVA komt een p-waarde=0.249, deze waarde is groter dan de cut-off waarde van 0,05. Hieruit blijkt dat de week 0 meting en interventiegroep onafhankelijk van elkaar zijn.

Voor het controleren van de homogeniteit van de variantie wordt gebruik gemaakt van een Levene's test. De p-waarde die uit deze test komt = 0,8565007, wat indiceert dat de variantie onder de groepen gelijk zijn.

Vervolgens wordt voor het instellen van de variabelen voor de ANCOVA, de volgende variabele benoemd: week 6 meting = reactievariabele, interventiegroep = voorspellende variabele en week 0 meting = co-variabele.

	Sum Sq	Df	F value	Pr(>F)
(Intercept)	0.3470606	1	0.1161191	0.736020577
group	2.8312179	2	0.4736326	0.628004069
week_0	51.6903355	1	17.2944862	0.000308763
Residuals	77.7096645	26	NA	NA

Tabel 10. ANCOVA resultaten 'duizeligheid'

Na de ANCOVA uitgevoerd te hebben is af te lezen in de bovenstaande tabel dat de p-waarde voor de interventiegroep niet significant is:  $p = 0.628004069$ . Dit indiceert dat de verschillende interventiegroepen geen significant effect hebben ten opzichte van elkaar op de 'duizeligheid' score.

### 5.2.7.3 Conclusie resultaten 'duizeligheid'

In groep A is een lichte significante afname te zien op de 'duizeligheid' score in week 6 na de interventie. Ditzelfde geldt voor groep B. In groep C is geen significante afname te zien op de 'duizeligheid' score. Er zijn geen significante verschillen tussen de interventiegroepen op de 'duizeligheid' score.

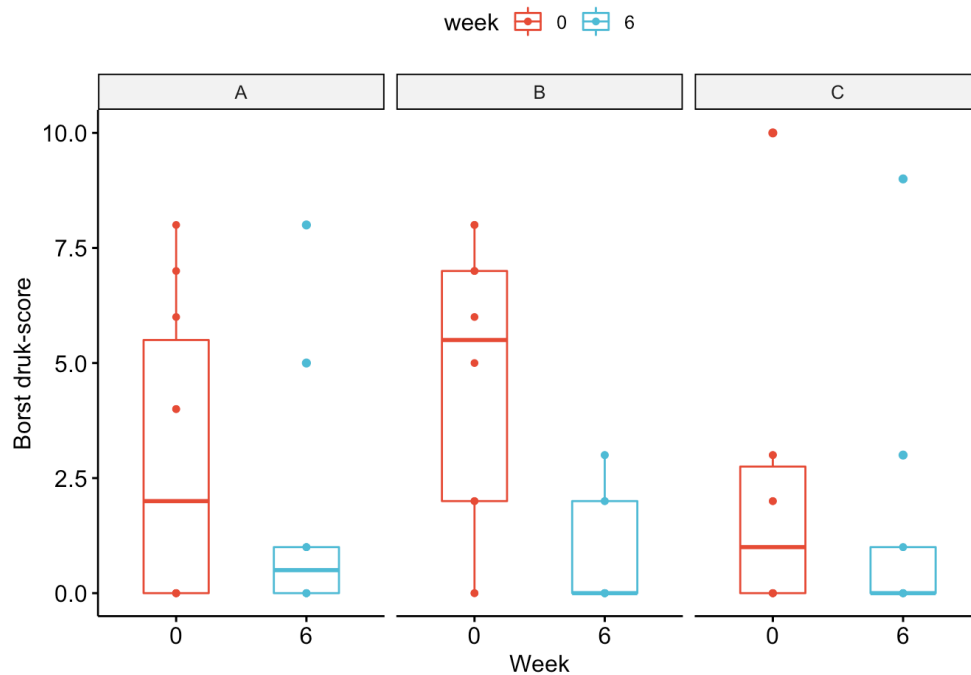
## 5.2.8 Pijn of drukkend gevoel op de borst

Is er een significant verschil in afname op 'pijn of drukkend gevoel op de borst' (vraag 28) na de behandelingen tussen de 3 interventiegroepen?

### 5.2.8.1 Inclusie & uitleg data

Voor het beantwoorden van de sub-vraag en de statistische analyse is het gemiddelde genomen van de uitkomsten van de vraag. De antwoorden verschilden van 0 (= helemaal niet) tot 10 (= erger kan niet).

In de boxplot is te zien dat de gemiddelde ‘pijn of drukkend gevoel op de borst’ score in groep A en B afneemt tussen week 0 en week 6, minder sterke afname is te zien in groep C.



Figuur 14. Boxplot met resultaten ‘pijn of drukkend gevoel op de borst’

### 5.2.8.2 Statistische toetsing

Een analyse werd gedaan om de vraag te beantwoorden of de ‘pijn of drukkend gevoel op de borst’ score in de verschillende interventiegroepen significant lager is in week 6 in vergelijking tot week 0.

**H<sub>0</sub>:** De ‘pijn of drukkend gevoel op de borst’ score in interventiegroep A, B en C in week 6, is gelijk aan de ‘pijn of drukkend gevoel op de borst’ score in week 0.

**H<sub>1</sub>:** De ‘pijn of drukkend gevoel op de borst’ score in interventiegroep A, B en C in week 6, is significant lager vergeleken met de ‘pijn of drukkend gevoel op de borst’ score in week 0.

#### Groep A

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep A is een p-waarde van 0.0253092, deze is kleiner dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese verworpen kan worden en de data niet normaal verdeeld is. Hierdoor is geen vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

In plaats van een gepaarde T-test wordt een rangtekentoets van Wilcoxon gebruikt.

De rangtekentoets van Wilcoxon laat zien dat voor groep A de p-waarde 0.0992856 is, dit is iets hoger dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan niet worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde ‘pijn of drukkend gevoel op de borst’ score niet significant verminderd is in week 6 in groep A.



## Groep B

Allereerst werd er een Shapiro-Wilk test uitgevoerd om de normaliteit van de data te testen tussen week 0 en week 6.

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep B is een p-waarde van 0.0806479, deze is groter dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese niet verworpen kan worden en dus de data normaal verdeeld is. Hierdoor is een vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

De gepaarde T-test laat zien dat voor groep B de p-waarde 0.0030554 is, dit is minder dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'pijn of drukkend gevoel op de borst' score significant verminderd is in week 6 in groep B.

## Groep C

De uitkomst van de Shapiro-Wilk test voor groep C is een p-waarde van 0.0297735, deze is kleiner dan  $\alpha = .05$ . Dit betekent dat de nulhypothese verworpen kan worden en de data niet normaal verdeeld is. Hierdoor is geen vervolg mogelijk met een gepaarde T-test.

In plaats van een gepaarde T-test wordt een rangtekentoets van Wilcoxon gebruikt.

De rangtekentoets van Wilcoxon laat zien dat voor groep A de p-waarde 0.128978 is, dit is hoger dan het significantie level van  $\alpha = .05$ . De nulhypothese kan niet worden verworpen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de gemiddelde 'pijn of drukkend gevoel op de borst' score niet significant verminderd is in week 6 in groep C.

### 5.2.8.3 Conclusie resultaten 'pijn of drukkend gevoel op de borst':

Na de statistische analyse is op te maken dat alleen in groep B een significante afname in 'pijn of drukkend gevoel op de borst' in week 6 is.

## 5.3 Overig verzamelde data

Dit is de data die niet in de subvragen is behandeld en wel is ingevuld door de patiënt of osteopaat.

### 5.3.1 Roken, Body Mass Index(BMI), FEV1(Forced Expiratory Volume)

#### 5.3.1.2 BMI

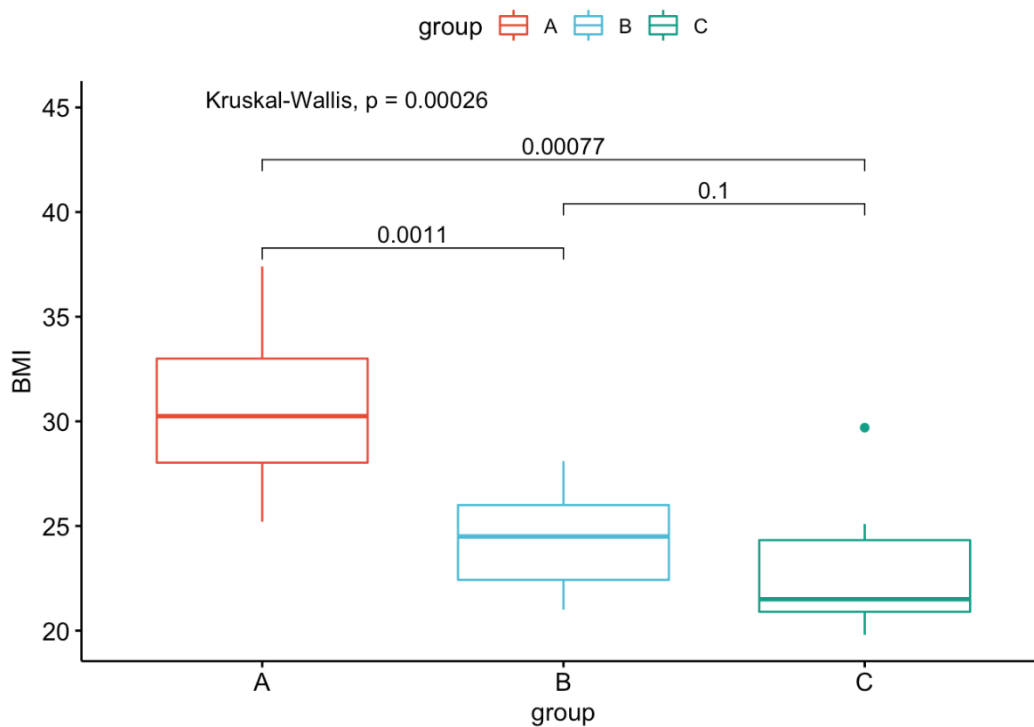
De BMI is een indicatie voor lichaamsgewicht in verhouding tot lichaamslengte. Het voedingscentrum *BMI berekenen*. Verkregen van: <https://www.voedingscentrum.nl/nl/bmi-meter.aspx> beschrijft deze index in het onderstaande figuur:

BMI Grenzen 19-69	Betekenis
Lager dan 18,5	Ondergewicht
Vanaf 18,5 tot 25	Gezond gewicht
Vanaf 25 tot 30	Overgewicht
30 en hoger	Ernstig overgewicht (Obesitas)

Tabel 11. Index BMI voor volwassenen 19-69 jaar

In de data zijn 5 patiënten geïncludeerd die een BMI hoger dan 30 hebben en 11 patiënten met een BMI tussen de 25 tot 30. Kompaniyets et al. (2021) beschrijft dat overgewicht en obesitas volgens de BMI een risicofactor zijn voor mechanische invasieve ventilatie tijdens COVID-19. Obesitas is een risicofactor voor ziekenhuisopname en sterfte, in het bijzonder voor mensen onder de 65 jaar.

Via statistische toetsing is getoetst hoe de verdeling van de variabele BMI over de groepen was. De resultaten laten zien dat er een significant verschil is tussen groep A en B en groep A en C. Tussen groep B en C is geen significant verschil waarneembaar. Hieronder zijn de verschillen zichtbaar in het figuur.



Figuur 15. Boxplot BMI interventiegroepen

### 5.3.1.3 FEV1

FEV1 is de maximale capaciteit lucht die iemand kan uitblazen in 1 seconde, gemeten in liter. In de ABC-Cov tool is gevraagd of de patiënt deze waarde wist van zichzelf, zo niet, dan kon degene deze vraag overslaan. Er zijn twee patiënten uit groep A die deze waarde hebben ingevuld, deze waarde is niet veranderd in week 6.

### 5.3.1.4 Roken

Uit de data komt dat er weinig patiënten geïncludeerd zijn die roken, drie patiënten uit groep C, waarvan één patiënt fors rookt, vijftien sigaretten per dag, de andere twee patiënten roken weinig. Er zijn negen patiënten die meer dan een jaar geleden gestopt zijn met roken en één patiënt die minder dan een half jaar geleden gestopt is met roken. Uit het onderzoek van Hopkinson et al. (2021) komt naar voren dat rokers een vergroot risico hebben op het ontwikkelen van COVID-19 klachten.

### **5.3.2 Andere klachten**

Als laatste in de ABC-CoV tool is de patiënt gevraagd naar andere klachten die niet benoemd zijn in de voorgaande vragen. De meeste patiënten vulden hier concentratieproblemen in. Daarnaast zijn spierpijn en reuk/smaakverlies ook veelvuldig genoemd. Er is bij meerdere patiënten een afname in ‘andere klachten’ te zien tussen week 0 en week 6. Helaas is de vraag in week 6 ook veelvuldig opengelaten, waardoor het lastig te beoordelen is of er sprake is van “geen klachten” of “vergeten in te vullen”.

### **5.3.2 Resultaten Behandelformulier dysfuncties**

Het behandelformulier (zie Bijlage 7) is gebruikt voor het noteren van de dysfuncties en behandelingen in groep B en C. De behandelde dysfuncties per behandeling zijn in een tabel (zie Bijlage 8) te zien. Groen gemarkeerd zijn de meest voorkomende behandelde dysfuncties, dit zijn: diafragma, caecum, intestinum en cranium. In geel gemarkeerd zijn de frequent voorkomende behandelde dysfuncties, dit zijn: diafragma rechts, sternum en thoracale wervelkolom flexie.

De trend in de bovengenoemde dysfuncties is mogelijk te verklaren met behulp van veelvoorkomende klachten uit de literatuur en door osteopathisch te beredeneren wat COVID-19 met het lichaam kan doen.

Zo beschrijven Shi et al. (2021) de forse schade aan het diafragma bij overleden COVID-19 patiënten. Zij nemen aan dat benauwdheidsklachten (die veel voorkomen) bij COVID-19 patiënten een sterke correlatie met de aantasting van het diafragma hebben.

Sokol et al. (2021) beschrijven het veranderen van de darmflora in de darmen van een niet-menselijk zoogdier (makaak) als gevolg een SARS-CoV-2 infectie. Het caecum en ileum bezitten veel darmflora en zouden mogelijk veel invloed kunnen ondervinden van COVID-19.

## 6. Discussie

### 6.1 Klinisch

Groep A is niet behandeld door de onderzoekers/osteopaten zelf. De patiënten zijn door collega long-fysiotherapeuten behandeld volgens een COVID-19 protocol gemaakt door het KNGF. De controle en inbreng van de onderzoekers op en bij deze interventiegroep is indirect geweest. De onderzoeksopzet is uitgelegd aan de longfysiotherapeuten collega's en de benodigde formulieren zijn verstrekt. Behandelinhoudelijk lag de overgrote verantwoordelijkheid bij de collegae longfysiotherapeuten.

In groep B en C zijn de osteopathische consulten uitgevoerd volgens de theorie en praktijk onderwezen aan College Sutherland. Hierbij is voor elke patiënt uit groep B en C voor het onderzoek ROOCS gebruikt. Gezien de geringe tijdspanne is door de osteopaten hier een eigen interpretatie van gemaakt, zodat het mogelijk was onderzoek en behandeling binnen 1 uur af te ronden. De behandelingsduur van 1 uur is gekozen omdat deze het meest overeenkomt met een klinische setting. Mocht er meer tijd geweest zijn, dan had de diagnostiek nauwkeuriger uitgevoerd kunnen worden volgens het volledige ROOCS. Daarnaast wordt er geleerd in de co-therapie om op zoek te gaan naar de dirigerende dysfunctie, door dysfuncties op elkaar te inhiberen. Het inhiberen van dysfuncties als solo osteopaat is een uitdaging. Door assistentie te krijgen van een tweede osteopaat zou dit proces gemakkelijker en waarschijnlijk meer correct zijn. De onderzoekers bevinden zich wel op eenzelfde punt in de opleiding en zijn recent onderwezen in de onderzoeks- en behandeltechnieken. Hierdoor is er sprake van een vergrote uniformiteit in de osteopathische interventie.

Over de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid en intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid bij manuele niet gestandaardiseerde testen is te discussiëren. Maar omdat dit onderzoek is opgezet volgens de black-box methode tussen week 0 en week 6, maakt dit het voorgaande punt minder relevant. De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid zou verbeteren als er één osteopaat alle behandelingen zou uitvoeren in plaats van twee osteopaten.

In het onderzoek waren de onderzoekers en osteopaten dezelfde personen. Hierdoor wijkt de osteopaat-patiënt relatie af van de normale klinische setting, wat een effect heeft op de ecologische validiteit. Dit heeft mogelijk gevolgen gehad voor de perceptie en relatie van de patiënt met de osteopaat.

Om de twee weken zijn de osteopathische interventies uitgevoerd. Dit is besloten na overleg met onze begeleider. De frequentie is gebaseerd op de praktijkervaring van osteopaten. Vraag blijft of dit de meest effectvolle frequentie was.

De ABC-CoV tool bevindt zich in de experimentele fase. De tool moet nog verder onderzocht worden naar validiteit en betrouwbaarheid bij COVID-19 patiënten. Naarmate er meer onderzoek gedaan gaat worden zoals bij de ABC-tool voor COPD, kan de ABC-CoV tool met meer validiteit en betrouwbaarheid worden ingezet. Uit het oogpunt van gebruikersgemak voor de patiënt en voordeel voor het statistisch onderzoek, is ervoor gekozen om de tool niet in het originele format te gebruiken maar te verwerken in Google Forms. Dit heeft mogelijk invloed op de ervaring van de patiënt en de uitkomsten. Het grootste verschil zit in het gebruik van ballonnen in de originele ABC-CoV tool. De ballonnen geven een sterke grafische visualisatie per in te vullen waarde per vraag. Dit kan voor de patiënt als prettig of als onprettig worden ervaren en mogelijk invloed hebben gehad op de resultaten.

De in- en exclusiecriteria zijn bepaald op basis van literatuuronderzoek en mogelijkheid om het onderzoek plaats te laten vinden. Er is getracht te kijken naar risicofactoren om een zo homogeen mogelijke groep patiënten te includeren. Het was niet mogelijk om de patiënten op basis van BMI te includeren, ondanks dat dit een verhoogd risico geeft op verergering van COVID-19 klachten. Dit was niet mogelijk door de geringe aanmeldingen uit de advertentie en werving. Uit de literatuur is niet duidelijk geworden of hypertensie een verhoogd risico is op verergering van COVID-19 klachten. Zodoende zijn deze criteria niet meegenomen in het onderzoek.

## 6.2 Resultaten

De resultaten laten zien dat groep B het grootste effect heeft ervaren van de interventie met betrekking tot de meeste vragen van de ABC-CoV tool. Bovenstaande resultaten kunnen beïnvloed zijn door storingsfactoren (bias) die hebben kunnen optreden en zo invloed hebben kunnen uitoefenen op de interne validiteit en externe validiteit.

Zo hebben de interventietroepen geen gelijke startscores, waardoor patiënten uit verschillende groepen minder vooruitgang konden boeken omdat deze patiënten op lagere scores zijn begonnen. Dit is vooral in groep C te zien.

In de data is te zien dat de factor BMI uiteen kan lopen van gezond gewicht tot obesitas. Aangezien een verhoogd BMI zoals eerder besproken effect heeft op de mate van COVID-19 klachten, kan het verschil in BMI tussen de patiënten effect hebben gehad op de resultaten.

Daarnaast is het osteopathisch onderzoek en behandeling niet gestandaardiseerd, wat invloed heeft op de resultaten, mogelijk positief of negatief.

De onderzoekers/osteopaten zijn zesdejaars studenten, met nog weinig ervaring. Mocht dit onderzoek zijn uitgevoerd door osteopaten met meer ervaring, dan had dit mogelijk andere resultaten kunnen opleveren.

Doordat er geen blinding en randomisatie plaats heeft gevonden, heeft de patiënt zelf de behandeling gekozen. De patiënt kon zich al op de interventie voorbereiden of inlezen, wat een effect kan veroorzaken ten opzichte van een gerandomiseerd geblindeerd onderzoek. Dit effect was wel in alle drie de interventiegroepen gelijk. Het gegeven dat groep B meerdere behandelmomenten heeft gehad dan groep A en C, kan invloed hebben gehad op de resultaten van het onderzoek doordat er meerdere patiënt-therapeut contacten zijn geweest.

De resultaten geven een voorlopig beeld. Deze resultaten zijn niet te extrapoleren naar grotere groepen. De interne validiteit is niet groot genoeg om een hoge externe validiteit te creëren. Belangrijkste oorzaak hiervoor is voornamelijk de kleine sample size en de niet-homogene interventiegroepen bij de start van het onderzoek.

### 6.3 Beperkingen

Door de moeite met rekruteren van patiënten voor het onderzoek zijn de in-en-exclusiecriteria aangepast. Het doel was bij de opzet van het onderzoek om een zo homogeen mogelijke groep patiënten te includeren die maximaal een half jaar voor het onderzoek de SARS-CoV-2 infectie hadden opgelopen. Nadat dit niet mogelijk bleek, zijn de criteria aangepast. Zo zijn de patiënten zonder criteria van datum opgelopen SARS-CoV-2 infectie geïncludeerd. Dit heeft als gevolg gehad dat bepaalde patiënten twee maanden na hun SARS-CoV-2 infectie meededen en andere patiënten een jaar na hun SARS-CoV-2 infectie meededen aan het onderzoek. Daarnaast waren er ook inclusiecriteria gesteld op het hebben van middelmatig tot erge COVID-19 postvirale klachten. Door het geringe aantal patiënten uit de werving zijn deze inclusiecriteria vervallen en zijn patiënten met lichte COVID-19 post-virale klachten ook geïncludeerd. Dit heeft onder andere als gevolg gehad dat de data niet in alle gevallen onafhankelijk waren tussen de groepen in week 0, zoals te lezen is in het statistisch onderzoek. Met als gevolg dat het niet altijd mogelijk was om statistische toetsing uit te voeren en zo het behandel-effect te vergelijken tussen de groepen onderling.

Dit onderzoek is bedoeld als experimentele pilotstudie, die een voorbeeld kan zijn voor een grotere studie. Het onderzoek betrof dertig patiënten, waarvan niemand is uitgevallen tijdens het onderzoek.

Mocht men in het kader van een toekomstige studie meer patiënten kunnen includeren en een meer homogene patiëntgroep kunnen creëren door middel van andere inclusiecriteria, dan zal dit een positief effect hebben op de externe validiteit. Het is bekend dat middelzware tot zware COVID-19 klachten langdurig aanwezig kunnen zijn en dat het herstel traag verloopt. De duur van het onderzoek zou uitgebreid kunnen worden naar meer behandelingen over een langere periode, om een duidelijker effect te meten tussen de interventies.

## 7. Conclusie

### 7.1 Conclusie onderzoeksproces

De primaire doelstelling bij de start van dit onderzoek was:

Het onderzoeken van de effectiviteit van verschillende behandelvormen in het bijzonder osteopathie, bij patiënten met langdurige post-virale klachten na COVID-19.

Vanuit deze doelstelling is er een concrete vraagstelling opgesteld:

Wat zijn de behandelresultaten van osteopathie bij post-SARS-CoV-2 patiënten met postvirale klachten in vergelijking tot fysiotherapie in combinatie met osteopathie en in vergelijking tot fysiotherapie?

Via de gekozen onderzoeksopzet is er getracht een zo betrouwbaar mogelijk antwoord op deze vraag te vinden. Wij als onderzoekers kunnen concluderen dat we hier zoveel mogelijk aan voldaan hebben. De mogelijkheden waren helaas niet altijd optimaal, voornamelijk op het gebied van patiëntinclusie. Desalniettemin zijn we tevreden en was dit onderzoek zeer leerzaam.

Door middel van dit onderzoek is een bijdrage geleverd aan het vak osteopathie, er is een beginnende opzet gemaakt, een bijdrage geleverd aan de wetenschappelijke onderbouwing van osteopathie, en de patiënten hebben kennis gemaakt met osteopathie. Daarnaast heeft er ook integratie plaats gevonden met fysiotherapeuten en fysiotherapiepraktijken.

De onderzoeksopzet en -methode kunnen herhaald worden voor vervolgonderzoek. Het onderwerp is zeer relevant en actueel. Uit ervaring sprekend na het onderzoek is het zeer belangrijk dat deze groep patiënten goed geholpen gaat worden en osteopathie kan daar een hele belangrijke rol in vervullen.

### 7.2 Conclusie resultaten

Voor de eindconclusie van dit onderzoek en beantwoording van de vraagstelling zijn er een nulhypothese en alternatieve hypothese opgesteld:

#### **(Nulhypothese) $H_0$ :**

Er is geen significant verschil in klachtenafname op de ziektelastmeter bij post-COVID-19 patiënten met postvirale klachten tussen de interventiegroep osteopathie, de interventiegroep osteopathie en fysiotherapie en de interventiegroep fysiotherapie.

#### **(Alternatieve hypothese) $H_1$ :**

Er is een significant verschil in klachtenafname op de ziektelastmeter bij post-COVID-19 patiënten met postvirale klachten tussen de interventiegroep osteopathie, de interventiegroep osteopathie en fysiotherapie en de interventiegroep fysiotherapie.

Voor het beantwoorden van de bovenstaande hypothesen zijn er subvragen opgesteld. Aan de hand van statistische toetsing (zoals uitgebreid te lezen in het hoofdstuk 5 Resultaten), zijn er conclusies getrokken per subvraag. Deze conclusies vormen de basis voor het toetsen van de bovenstaande hypothesen.

Uit de analyse blijkt dat Groep B de grootste afnames in score per subvraag laat zien. Er is daarnaast een significant behandel­effect zichtbaar op de score ‘kortademigheid en hoesten’ ten opzichte van groep A. Alleen bij de subvragen: ‘hoofdpijn’, ‘angst en corona’ is geen significant behandel­effect waargenomen in alle drie de groepen. Wat opvalt is dat het behandel­effect tussen groep A en C in totaliteit ongeveer gelijk is maar dat het verschil per subvraag welke interventie een beter behandel­effect geeft. Zoals aangegeven in de discussie kan dit beïnvloed zijn door de lage startwaardes bij bepaalde subvragen van groep C.

De nulhypothese van het onderzoek kan alleen voor de subvraag ‘kortademigheid en hoesten’ worden verworpen. Dit op basis van groep B ten opzichte van groep A. De andere subvragen tonen wel significant effect aan van de interventie tussen week 0 en 6, maar geen significant verschil tussen de groepen.

Met betrekking tot de vraagstelling kan geconcludeerd worden dat groep B (osteopathie in combinatie met fysiotherapie) het meeste effect heeft laten zien in dit onderzoek in vergelijking tot groep A en groep C. In groep A en C is ook een positief behandel­effect te zien, deze interventies verschillen in behandel­effect niet veel van elkaar.



## 8. Aanbeveling

Uit deze thesis kan de voorlopige conclusie worden getrokken dat de combinatie osteopathie & fysiotherapie het meeste behandel-effect heeft op postvirale klachten na COVID-19. Om deze conclusie kracht bij te zetten adviseren wij vervolgonderzoek. Wij zijn overtuigd dat de combinatie van deze twee interventies zeer doeltreffend kan zijn, juist bij deze patiëntengroep. Onze aanbeveling is naar osteopaten en fysiotherapeuten om contact met elkaar te zoeken en de twee interventies te combineren. Hierdoor zal mogelijk deze patiëntengroep het meest effectieve herstel creëren. Mocht er vervolgonderzoek worden gedaan is dit een unieke mogelijkheid voor het vak osteopathie aangezien het onderwerp zeer actueel is en het veel positieve publiciteit kan genereren.

Om meer evidentie voor deze conclusie te genereren bevelen wij de volgende punten aan voor vervolgonderzoek:

- Het vergroten van het patiënten aantal (sample size). Het laten meewerken van meerdere fysiotherapiepraktijken en osteopaten door het hele land.
- Het includeren van een specifieke homogene groep patiënten door middel van inclusie en exclusiecriteria die wetenschappelijk onderbouwt zijn op risicofactoren. Zoals leeftijd, BMI, Datum SARS-CoV-2 infectie, klachten intensiteit.
- Mocht het ethisch mogelijk zijn te werken met randomisatie en een controlegroep om ook de natuurlijke evolutie (geen interventie) vast te stellen.
- De mogelijkheden onderzoeken om het osteopathisch onderzoek beter te standaardiseren voor een toekomstig onderzoek.
- Een mogelijk beter wetenschappelijk onderbouwde ABC-CoV tool versie te gebruiken, voor de metingen.
- Het vervolgonderzoek over een langere periode uit te voeren. Hier kan mogelijk een groter verschil tussen de interventies naar voren komen.

## **Nawoord**

Deze thesis was een intensieve maar zeer leerzame periode. Het doel om een thesis te maken over een boeiend en actueel onderwerp is gelukt. De samenwerking is gegaan zoals wij wilden: vriendschappelijk, fanatiek, leergierig en met respect. Wij zullen zeker vrienden, collega's en sparringsmaatjes blijven na het afronden van onze opleiding aan het College Sutherland.

De passie, ambitie en honger naar meer kennis en kunde zal ons in de toekomst verder brengen. Het positivisme en nieuwsgierigheid van onze collega's, patiënten, vrienden en familie gaf ons extra energie om tijdens deze thesis en in de toekomst onze tijd en energie toe te wijden aan het prachtige vak osteopathie.

## Bijlage 1 – Databanken en zoektermen

### Databanken:

Pubmed en google scholar:

### Zoektermen

“covid”

“COVID-19”

“corona virus”

“SARS-CoV2”

“epidemiology”

“Pathofysiologie”

“CFR”

“spike protein”

“Comorbidity”

“long term complaints”

“Cytokine storm”

“ACE-2”

“immune respons”

“symptoms”

“hypertension”

“diabetes”

“COPD”

“osteopathie”

“osteopathic”

“OMT”,

“OMM”

“physiotherapy”

“physical therapy”

“treatment”

“rehabilitation”

## Bijlage 2 - Artikelen Osteopathie en COVID-19

Bronnen	Type artikel	Omvang
Martinez and Redding (2020)	Review	4 verwijzingen
Marin et al. (2020)	Review	Meerdere verwijzingen
Draper-Rodi et al. (2021)	Ingezonden brief	Marin et al
Danto (2020)	Review	3 verwijzingen
Zanotti et al., 2012	Experimenteel onderzoek	20 patiënten
Müller, Franke, Resch, & Fryer, 2014	Systematische review	5 verwijzingen
Gray et al. (2020)	Review	2 verwijzingen
Stenta (2020)	Review	5 verwijzingen
Vanacore (2021)	Review	4 verwijzingen

## **Bijlage 3 - Advertentie rekruteren patiënten**

Onderzoek COVID-19(Corona-Virus) en Osteopathie

Voor een beginnende studie zijn wij op zoek naar patiënten die een covid-19 infectie hebben gehad en hier nog lichamelijke of cognitieve klachten van ondervinden.

In het onderzoek wordt onderscheid gemaakt tussen 3 groepen:

- Groep 1: Alleen behandelingen fysiotherapie
- Groep 2: Behandelingen fysiotherapie en aanvullend 3 behandelingen osteopathie (verdeeld over 4 weken)
- Groep 3: 3 behandelingen osteopathie (verdeeld over 4 weken)

U kunt zelf kiezen in welke groep u terecht wilt komen.

Als u deel wilt nemen steunt u ons om de langdurige klachten die na een covid-19 infectie ontstaan bij veel mensen beter te begrijpen en te behandelen.

Bent u benieuwd wat osteopathie precies inhoud raadpleeg de site: [www.college-sutherland.nl](http://www.college-sutherland.nl)

Voor eventuele overige vragen kunt u altijd contact met ons opnemen via dit mailadres: [coronaosteopathie@gmail.com](mailto:coronaosteopathie@gmail.com)

Met vriendelijke groet en alvast bedankt,  
Jorrit Loomans, fysiotherapeut en osteopaat te Amsterdam  
Leonore Voets, fysiotherapeut en osteopaat te Rijswijk

## Bijlage 4 - Proefpersoneninformatie voor deelname aan een pilotstudie

Titel onderzoek:

Onderzoek naar de waarde van osteopathie bij de behandeling van Covid-19

Covid-19

Sinds de uitbraak van covid-19, bestaat er nog veel onduidelijkheid over het herstel. Wel is duidelijk geworden dat het herstel erg lang kan duren. Mede doordat er nog niet veel bekend is over effectieve behandelvormen is het belangrijk om onderzoek te verrichten naar mogelijkheden om deze groep mensen beter te kunnen begeleiden en behandelen.

Wat houdt deze pilotstudie in?

U heeft een COVID-19 besmetting doorgemaakt die bevestigd is door een positieve PCR test. In dit onderzoek meten wij de uitkomsten van de gegeven zorgen door de onderzoekers. Ook kijken wij naar gegevens zoals uw leeftijd en klachtenpatroon. Met uw deelname hopen wij een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van osteopathie bij patiënten die een covid-19 besmetting hebben doorgemaakt.

De onderzoekers:

De onderzoekers, Jorrit Loomans en Leonore Voets, gaan een pilotstudie doen naar de effectiviteit van osteopathie bij mensen die een covid-19 infectie hebben doorgemaakt. Deze studie wordt uit naam van het College Sutherland te Amsterdam uitgevoerd en begeleid door een ervaren osteopaat en docent.

Wat betekent het voor u als u meedoet aan het onderzoek?

Wij vragen u middels deze brief of u deel wilt nemen aan het onderzoek. Als u deel wilt nemen dan vragen wij of u informatie met ons wilt delen aan de hand van een vragenlijst. In het onderzoek wordt gewerkt met drie behandelvormen:

- 1) De fysiotherapie die u volgt voor uw klachten na de covid-19 infectie.
- 2) Een 3-tal behandelingen osteopathie naast de bestaande fysiotherapie voor uw klachten na een covid-19 infectie.
- 3) Een 3-tal behandelingen osteopathie.

U komt in aanmerking voor 1 soort behandelvorm. U mag zelf een keuze maken welke behandelvorm u kiest.

Wanneer stopt dit onderzoek:

Het onderzoek zal ongeveer 6 weken in beslag nemen. Tijdens dit onderzoek wordt u gevraagd 2 maal een vragenlijst in te vullen aan het begin en aan het einde van het onderzoek. Deze vragenlijst zal een inzicht geven in de eventuele fysieke en cognitieve veranderingen.

In de tussenliggende periode zal u afhankelijk voor welke groep u kiest een behandeling fysiotherapie, osteopathie of beide krijgen.

Wat is osteopathie?

Osteopathie richt zich op de mobiliteit van de weefsels. De osteopaat onderzoekt de mobiliteit van vrijwel alle weefsels in het lichaam. Dit doet de osteopaat door manuele handelingen te verrichten, er komt geen medicatie aan te pas. Als er zogenoemde 'dysfuncties' naar voren komen zullen deze behandeld worden. De behandeling is veilig en het is niet te verwachten dat u enige nadelige effecten zult ervaren van de behandeling.

Risico's en bezwaren

Er zijn geen nadelige bijwerkingen en/of gevolgen bekend van de toegewezen behandeling. U mag zich ten alle tijden terugtrekken uit het onderzoek.

Verwerking gegevens en privacy

Alle gegevens zullen vertrouwelijk verwerkt worden, er worden geen gegevens met derden gedeeld. Als u meedoet met het onderzoek krijgt u een cijfercode zodat u anoniem blijft voor anderen. De gecodeerde gegevens zijn niet herleidbaar tot u als persoon. Uw persoonlijke gegevens zijn alleen bekend bij de onderzoekers.

Deelname

Mocht u na het lezen van deze informatiebrief besluiten deel te willen nemen met dit onderzoek dan kunt u het toestemmingsformulier invullen.

Onderzoekers

Leonore Voets

Osteopaat te Rijswijk

Jorrit Loomans

Osteopaat te Amsterdam

coronaosteopathie@gmail.com

## **Bijlage 5 - Toestemming voor het participeren aan het onderzoek: Osteopathie en Covid-19**

Naam:

Voorletters:

Geslacht: M / V

Geb. datum:

Hiermee bevestig ik dat we hebben gesproken over de aard van mijn gesteldheid, de mogelijke interventie die ik wens te ondergaan, de algemene aard van het voorgestelde onderzoek.

Ik geef de behandelende osteopaat in opleiding toestemming voor het uitvoeren van het onderzoek, de deelname aan het onderzoek berust op een vrijwillige deelname. Het is duidelijk dat ik ten alle tijden kan stoppen met deelname aan het onderzoek zonder dat dit negatieve gevolgen heeft.

Mijn anonimiteit is gewaarborgd doordat alle gegevens onder een gecodeerd nummer opgeslagen worden. Alle verkregen gegevens zullen met de meest zorgvuldige vertrouwelijkheid verwerkt worden. Er wordt geen informatie aan derden verstrekt. Het onderzoek is mij uitgelegd, en zodoende heb ik voldoende uitleg omtrent de opzet, het doel en de uitvoering van het onderzoek.

Hierbij verklaar ik dat ik dit toestemmingsformulier heb gelezen (of dat het mij is voorgelezen) en dat ik dit formulier en de informatie die het bevat begrijp. Ik heb de mogelijkheid gehad vragen te stellen met betrekking tot het onderzoek, waaronder vragen over risico's of alternatieven en ik verklaar dat al mijn vragen betrekking tot de procedure naar tevredenheid zijn beantwoord. Hiermee verklaar ik ook de vragen betreffende mijn medische voorgeschiedenis naar mijn beste weten te hebben beantwoord.

Ik neem deel aan de groep:

Fysiotherapie

Osteopathie

Fysiotherapie en Osteopathie

Handtekening:

Datum:



## **Bijlage 6 - De ABC-CoV tool na COVID-19**

Met deze ziektelastmeter meten wij uw klachten en krijgt u inzicht in klachten die u heeft na COVID-19.

Wat is de ABC-CoV tool ?

De ABC-CoV tool bestaat uit een vragenlijst. De vragen gaan in op de last die u na COVID-19 ervaart. De antwoorden op de vragenlijst worden bijgehouden en vergeleken met de ingevulde vragenlijst na de therapie.

Is de ABC-CoV tool al onderzocht?

ABC-CoV tool is goed onderzocht bij mensen met de luchtwegaandoening COPD. De ABC-CoV tool is nog niet onderzocht bij mensen na COVID-19. Er zijn verschillende instituten die bezig zijn om dit te onderzoeken na COVID-19.

Alvast bedank voor uw medewerking,

Jorrit Loomans & Leonore Voets

## Vragen:

### Angst en Corona

1. Heeft u de Corona infectie als beangstigend, verschrikkelijk of traumatisch ervaren?
  - Ja > naar **vraag 2** (eerste 5 screeningsvragen van de GPS volgen)
  - Nee > naar **vraag 7**

### Met dit in gedachten ...

2. Heeft u in de afgelopen maand nachtmerries gehad over de traumatische gebeurtenis(sen) of aan de gebeurtenis(sen) gedacht terwijl u dat niet wilde?
  - Ja
  - Nee
3. Heeft u in de afgelopen maand hard geprobeerd om niet te denken aan de traumatische gebeurtenis(sen), of erg uw best gedaan om situaties te vermijden die u aan de gebeurtenis(sen) doen denken?
  - Ja
  - Nee
4. Heeft u in de afgelopen maand het gevoel gehad dat u voortdurend op uw hoede, waakzaam of schrikachtig was?
  - Ja
  - Nee
5. Heeft u in de afgelopen maand zich schuldig gevoeld of niet kunnen ophouden met uzelf of anderen de schuld te geven voor de meegemaakte traumatische gebeurtenis(sen) of de gevolgen daarvan?
  - Ja
  - Nee
6. Roken kan uw longklachten verergeren. Het kan u helpen om te stoppen. Samen met uw zorgverlener kunt u een plan maken dat bij u past. Tot welke groep rekent u zich?
  - Ik rook niet en heb nooit gerookt > vraag 9
  - Ik ben meer dan 1 jaar geleden gestopt > vraag 9
  - Ik ben tussen een ½ jaar en 1 jaar geleden gestopt > vraag 9
  - Ik ben minder dan een half jaar geleden gestopt > vraag 9
  - Ik rook > vraag 8

7. Hoeveel sigaretten of sigaren rookt u op een dag?

.....

8. Heeft u overgewicht of ondergewicht?

Mijn gewicht is: (Maximaal 1 cijfer achter de komma, bijv. 74,3)

Mijn lengte is: (Maximaal cijfers achter de komma, bijv. 1,73)

Gezond gewicht

Een goed gewicht wordt uitgedrukt in een getal, uw BMI.

Dit getal geeft de verhouding tussen lengte en gewicht aan.

BMI: (in te vullen door behandelaar)

9. FEV1 is een meetwaarde van uw longcapaciteit. Heeft u deze waarde niet, sla dit veld dan over. Heeft u deze wel, vul die dan hieronder in:

FEV1:

Een actieve leefstijl

Naast een gezond gewicht is bewegen goed voor iedereen. Bij longklachten is het extra belangrijk: het kan verslechtering van de ziekte voorkomen. De algemene norm is 5 dagen per week 30 minuten inspannend bewegen.

Inspannend bewegen is iets doen waarmee uw hartslag omhoog gaat, zoals stevig wandelen, fietsen, zwemmen.

10. Hoeveel dagen in de afgelopen week heeft u 30 minuten of meer matig intensieve lichaamsbeweging gehad?
- Minder dan 1 keer per week
  - 1 -4 dagen per week
  - 5 of meer dagen per week

Dan volgen nu vragen over uw longfunctie en longklachten:

11. Geef nu aan hoe u zich voelt:

- Ik heb geen last van kortademigheid
- Ik word alleen kortademig bij zware lichamelijke inspanning
- Ik word alleen kortademig als ik me moet haasten op vlak terrein of tegen een lichte helling oploop
- Door mijn kortademigheid loop ik op vlak terrein langzamer dan andere mensen van mijn leeftijd, of moet ik stoppen om op adem te komen als ik mijn eigen tempo loop
- Na ongeveer 100 meter lopen op vlak terrein moet ik na een paar minuten stoppen om op adem te komen
- Ik ben te kortademig om het huis uit te gaan, of ik ben kortademig tijdens het aan- of uitkleden

In de afgelopen week, hoe vaak voelde u zich ...

12. Kortademig in rust?

- Nooit
- Zelden
- Af en toe
- Regelmatig
- Heel vaak
- Meestal
- Altijd

13. Kortademig gedurende lichamelijke inspanning?

- Nooit
- Zelden
- Af en toe
- Regelmatig
- Heel vaak
- Meestal
- Altijd

14. Angstig/bezorgd voor de volgende benauwdheidsaanval?

- Nooit
- Zelden
- Af en toe
- Regelmatig
- Heel vaak
- Meestal
- Altijd

15. Neerslachtig?

- Nooit
- Zelden
- Af en toe
- Regelmatig
- Heel vaak
- Meestal
- Altijd

In de afgelopen week, hoe vaak heeft u...

16. Gehoest?

- Nooit
- Zelden
- Af en toe
- Regelmatig
- Heel vaak
- Meestal
- Altijd

17. Slijm opgehoest?

- Nooit
- Zelden
- Af en toe
- Regelmatig
- Heel vaak
- Meestal
- Altijd

In welke mate voelde u zich in de afgelopen week beperkt door uw ademhalingsproblemen bij ...

18. Zwارة lichamelijke activiteiten (traplopen, haasten, sporten)?

- Helemaal niet
- Heel weinig
- Een beetje
- Tamelijk
- Erg
- Heel erg
- Volledig beperkt

19. Matige lichamelijke arbeid (wandelen, huishouden of boodschappen doen)?

- Helemaal niet
- Heel weinig
- Een beetje
- Tamelijk
- Erg
- Heel erg
- Volledig beperkt

20. Dagelijkse activiteiten (u zelf wassen, scheren)?

- Helemaal niet
- Heel weinig
- Een beetje
- Tamelijk
- Erg
- Heel erg
- Volledig beperkt

21. Sociale activiteiten (praten, omgaan met kinderen, vrienden of familie bezoeken)?

- Helemaal niet
- Heel weinig
- Een beetje
- Tamelijk
- Erg
- Heel erg
- Volledig beperkt

Hoe vaak had u in de afgelopen week last van...

22. Piekeren?

- Nooit
- Zelden
- Af en toe
- Regelmatig
- Heel vaak
- Meestal
- Altijd

23. Lusteloosheid?

- Nooit
- Zelden
- Af en toe
- Regelmatig
- Heel vaak
- Meestal
- Altijd

24. Spanningen of een gespannen gevoel?

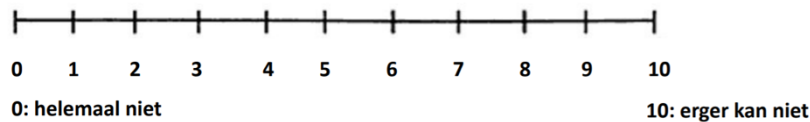
- Nooit
- Zelden
- Af en toe
- Regelmatig
- Heel vaak
- Meestal
- Altijd

25. Vermoeidheid?

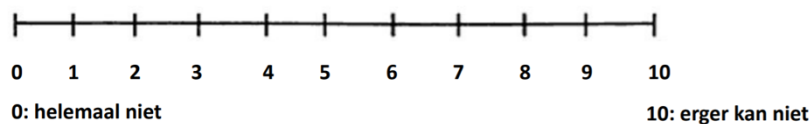
- Nooit
- Zelden
- Af en toe
- Regelmatig
- Heel vaak
- Meestal
- Altijd

U kunt nu aangeven of u nog andere klachten heeft die met de Corona besmetting te maken kunnen hebben (gehad)

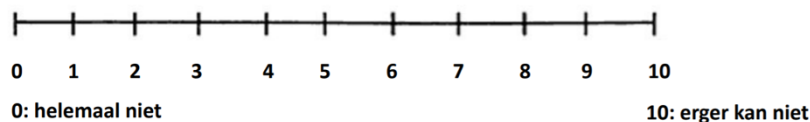
26. Had u in de afgelopen week last van hoofdpijn? Zo ja, hoe ernstig? Geef aan op onderstaand figuur door middel van een cijfer.



27. Had u in de afgelopen week last van duizeligheid? Zo ja, hoe ernstig? Geef aan op onderstaand figuur door middel van een cijfer.



28. Heeft of had u in de afgelopen week last van pijn of een drukkend gevoel op de borst? Zo ja, hoe ernstig? Geef aan op onderstaand figuur door middel van een cijfer.



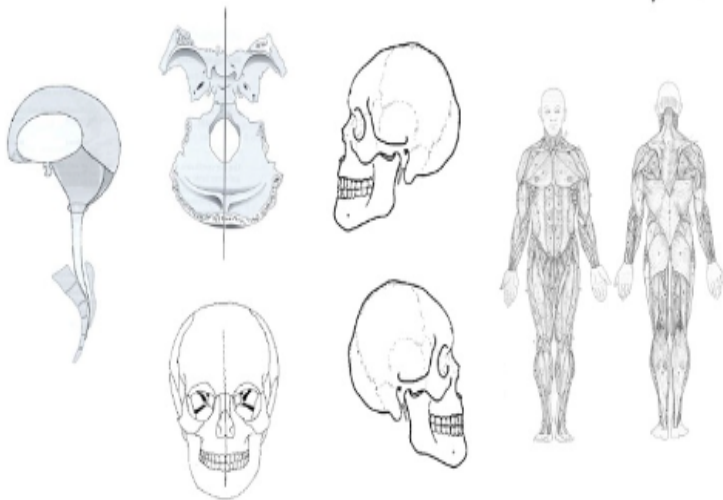
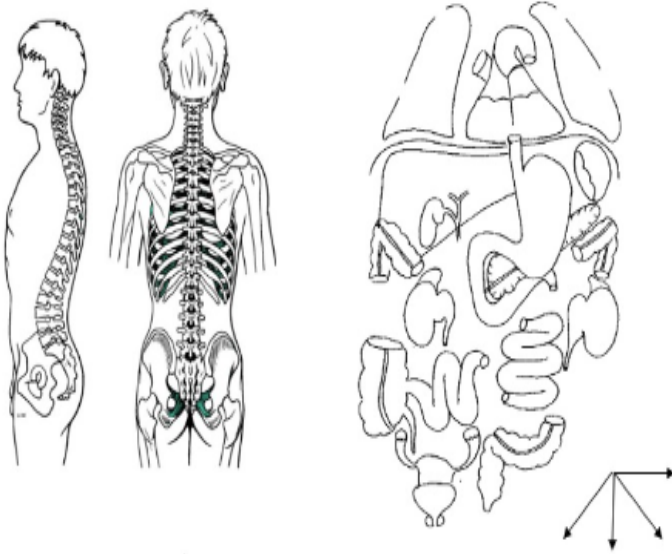
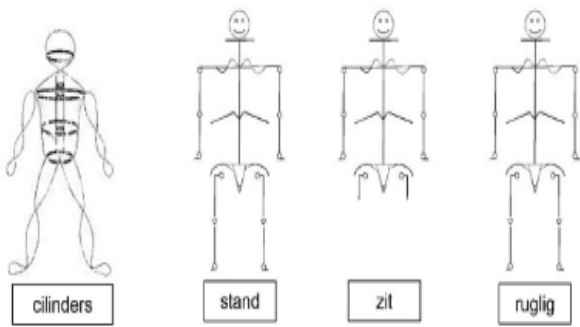
29. Had u andere klachten dan hiervoor zijn genoemd? Schrijf die dan hieronder

Ingevuld op:

(datum)

Naam:

**Bijlage 7 Onderzoek COVID-19 & Osteopathie Week: Pt:**



Fasciaal	Visceraal	Pariëtaal	Craniaal	Thorax

**Behandeling**



## Bijlage 8 Logboek dysfuncties Groep B en Groep C

	Patient →																					TOTAAL	
	Disfunctie ↓	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	B10		
1	Diafragma links														1								1
2	Diafragma rechts													1	2	2	2	2		2			11
3	Diafragma totaal	2	2			1	1				2	2	2	1		1	1	2			1	18	
4	Long rechts superior					2								1					1			4	
5	Long rechts medius											1	2			1						4	
6	Long rechts inferior			1							1	1										3	
7	Long links superior														1						2	3	
8	Long links inferior										1				1							2	
9	Sternum	1		1	1	1	1				1	2		1							1	11	
10	Intestinum			1		2	1	2	2		1		1			2	3	2	1	1	2	21	
11	Falx cerebri				2		1						1									4	
12	Caecum			1		1		1			1	1	1	2	1	1		1	3		2	16	
13	Ribben rechts																		2			2	
14	Ribben links		1(1e rib hoog)							1(1e rib hoog)					2							4	
15	OAA flexie			1									1			1						3	
16	OAA extensie										1						1					2	
17	CWK flexie		2				1				1			1	1		1					7	
18	CWK extensie																				1	1	
19	TWK flexie	1				2	1	1	1					1		1	1	1	2			12	
20	TWK extensie																					0	
21	LWK flexie		1				1			1											1	4	
22	LWK extensie				3																	3	
23	Cranium	1		1			2			1		3		2	1	2		3	1	1		18	
24	Mediastinum			1								1					2				1	5	
25	Duo 2					1		1						1				1				4	
26	Treitz																	1		1		2	
27	Gaster	1					1														1	3	
28	Hepar			2								1		1								4	
29	PPI	2		1				1	1													5	
30	CTO	1		1	2				1													5	
31	Cox	1			1				1	1												4	
32	Sacrum(cranio sacraal)				1					1												2	
33	Sacrum(paritaal)			2		1			1	1												5	
35	ATS									1	1											2	
36	AC-gewricht						1															1	
37	Ilium				1																	1	
38	FDJ							1														1	
39	Colon					1																1	
40	Enkel									1												1	
41	Dura mater			1				2			2			1								6	

## Literatuurlijst

Albini, A., Di Guardo, G., Noonan, D. M., & Lombardo, M. (2020). The SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, is expressed on many different cell types: Implications for ACE-inhibitor- and angiotensin II receptor blocker-based cardiovascular therapies. *Internal and Emergency Medicine*, 15(5), 759–766. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02364-6>

Alqahtani, J. S., Oyelade, T., Aldhahir, A. M., Alghamdi, S. M., Almeahadi, M., Alqahtani, A. S., Quaderi, S., Mandal, S., & Hurst, J. R. (2020). Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 15(5), e0233147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>

Attaway, A. A., Zein, J., & Hatipoğlu, U. S. (2020). SARS-CoV-2 infection in the COPD population is associated with increased healthcare utilization: An analysis of Cleveland clinic's COVID-19 registry. *EClinicalMedicine*, 26, 100515. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100515>

*Attributes and predictors of long COVID* | *Nature Medicine*. (n.d.). Retrieved September 30, 2021, from <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01292-y?ftag=YHF4eb9d17>

Barton, L. M., Duval, E. J., Stroberg, E., Ghosh, S., & Mukhopadhyay, S. (2020). COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *American Journal of Clinical Pathology*, aqaa062. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062>

Battaglini, D., Robba, C., Caiffa, S., Ball, L., Brunetti, I., Loconte, M., Giacobbe, D. R., Vena, A., Patroniti, N., Bassetti, M., Torres, A., Rocco, P. R., & Pelosi, P. (2020). Chest physiotherapy: An important adjuvant in critically ill mechanically ventilated patients with COVID-19. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 282, 103529. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103529>

*Bestaat de COVID-19 cytokinestorm? - Onderzoek heeft mogelijk effect op succeskans van specifieke behandeling*. (n.d.). Retrieved September 30, 2021, from <https://www.radboudumc.nl/nieuws/2020/bestaat-de-covid19-cytokinestorm>

*BMI berekenen* | *Voedingscentrum*. (n.d.). Retrieved September 22, 2021, from <https://www.voedingscentrum.nl/nl/bmi-meter.aspx>

Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., & Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*, 371, m3862. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>

*Coronavirus*. (n.d.). Retrieved September 30, 2021, from <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/coronavirus>

*COVID-19* | *LCI richtlijnen*. (n.d.). Retrieved September 17, 2021, from <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>

Danto, J. B. (2020). SARS-CoV2 OMT: A Relative Contraindication to Thoracic Pump Technique and an Additional Indication for the Elderly. *Journal of Osteopathic Medicine*, 120(9), 624–625. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2020.093>

Dhont, S., Derom, E., Van Braeckel, E., Depuydt, P., & Lambrecht, B. N. (2020). The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research*, 21, 198. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>

Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). (2020). *Chinese Medical Journal*, 133(9), 1087–1095. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000819>

Diamond, M., Peniston Feliciano, H. L., Sanghavi, D., & Mahapatra, S. (2021). Acute Respiratory Distress Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/>

Draper-Rodi, J., Vaucher, P., & Thomson, O. P. (2021). The importance of rigour in the reporting of evidence for osteopathic care in Covid-19 papers. *Explore (New York, N.y.)*, 17(3), 184–185. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.12.004>

Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: Data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of a treatment protocol - *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 2020 October;56(5):633-41. (n.d.). Retrieved September 30, 2021, from <https://www.minervamedica.it/en/journals/europa-medicophysica/article.php?cod=R33Y2020N05A0633>

Edler, C., Schröder, A. S., Aepfelbacher, M., Fitzek, A., Heinemann, A., Heinrich, F., Klein, A., Langenwalder, F., Lütgehetmann, M., Meißner, K., Püschel, K., Schädler, J., Steurer, S., Mushumba, H., & Sperhake, J.-P. (2020). Dying with SARS-CoV-2 infection—An autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *International Journal of Legal Medicine*, 134(4), 1275–1284. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>

Ejaz, H., Alsrhani, A., Zafar, A., Javed, H., Junaid, K., Abdalla, A. E., Abosalif, K. O. A., Ahmed, Z., & Younas, S. (2020). COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*, 13(12), 1833–1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>

Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes—Li—2021—*Journal of Medical Virology*—Wiley Online Library. (n.d.). Retrieved September 30, 2021, from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26424>

Fang, L., Karakiulakis, G., & Roth, M. (2020). Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)

- Földi, M., Farkas, N., Kiss, S., Zádori, N., Vánca, S., Szakó, L., Dembrowszky, F., Solymár, M., Bartalis, E., Szakács, Z., Hartmann, P., Pár, G., Erőss, B., Molnár, Z., Hegyi, P., Szentesi, A., & Group, K. S. (2020). Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 21(10), e13095. <https://doi.org/10.1111/obr.13095>
- Gallo Marin, B., Aghagoli, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E. J., Chiang, S. S., Salazar-Mather, T. P., Dumenco, L., Savaria, M. C., Aung, S. N., Flanigan, T., & Michelow, I. C. (2021). Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in Medical Virology*, 31(1), e2146. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>
- Gao, Y., Ding, M., Dong, X., Zhang, J., Kursat Azkur, A., Azkur, D., Gan, H., Sun, Y., Fu, W., Li, W., Liang, H., Cao, Y., Yan, Q., Cao, C., Gao, H., Brügggen, M.-C., van de Veen, W., Sokolowska, M., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 76(2), 428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>
- Gold, M. S., Sehayek, D., Gabrielli, S., Zhang, X., McCusker, C., & Ben-Shoshan, M. (2020). COVID-19 and comorbidities: A systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medicine*, 132(8), 749–755. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1786964>
- Gray, K. M., Murphy, L., & Buckner, B. (2020). Osteopathic Considerations for the Pregnant Patient With COVID-19. *Journal of Osteopathic Medicine*, 120(11), 785–791. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2020.112>
- Haitao, T., Vermunt, J. V., Abeykoon, J., Ghamrawi, R., Gunaratne, M., Jayachandran, M., Narang, K., Parashuram, S., Suvakov, S., & Garovic, V. D. (2020). COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(10), 2189–2203. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.024>
- Halpin, D. M. G., Singh, D., & Hadfield, R. M. (2020). Inhaled corticosteroids and COVID-19: A systematic review and clinical perspective. *European Respiratory Journal*, 55(5), 2001009. <https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>
- 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, Behavior, and Immunity*, 87, 184–187. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.059>
- Higham, A., Mathioudakis, A., Vestbo, J., & Singh, D. (2020). COVID-19 and COPD: A narrative review of the basic science and clinical outcomes. *European Respiratory Review*, 29(158). <https://doi.org/10.1183/16000617.0199-2020>
- Hopkinson, N. S., Rossi, N., El-Sayed Moustafa, J., Laverty, A. A., Quint, J. K., Freidin, M., Visconti, A., Murray, B., Modat, M., Ourselin, S., Small, K., Davies, R., Wolf, J., Spector, T. D., Steves, C. J., & Falchi, M. (2021). Current smoking and COVID-19 risk: Results from a population symptom app in over 2.4 million people. *Thorax*, 76(7), 714–722. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216422>

Howell, R. K., Allen, T. W., & Kappler, R. E. (1975). The influence of osteopathic manipulative therapy in the management of patients with chronic obstructive lung disease. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 74(8), 757–760.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Huang, Y., Lu, Y., Huang, Y.-M., Wang, M., Ling, W., Sui, Y., & Zhao, H.-L. (2020). Obesity in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 113. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>

Hui, D. S., Azhar, E. I., Kim, Y.-J., Memish, Z. A., Oh, M.-D., & Zumla, A. (2018). Middle East respiratory syndrome coronavirus: Risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *The Lancet. Infectious Diseases*, 18(8), e217–e227. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30127-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30127-0)

Khadke, S., Ahmed, N., Ahmed, N., Ratts, R., Raju, S., Gallogly, M., de Lima, M., & Sohail, M. R. (2020). Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: A review of the phases of illness and therapeutic agents. *Virology Journal*, 17(1), 154. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01415-w>

Klok, F. A., Kruijff, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191, 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>

Kompaniyets, L., Goodman, A. B., Belay, B., Freedman, D. S., Sucusky, M. S., Lange, S. J., Gundlapalli, A. V., Boehmer, T. K., & Blanck, H. M. (2021). Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death—United States, March–December 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(10), 355–361. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7010e4>

Kox, M., Waalders, N. J. B., Kooistra, E. J., Gerretsen, J., & Pickkers, P. (2020). Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA*, 324(15), 1565–1567. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17052>

Lam, M. H.-B., Wing, Y.-K., Yu, M. W.-M., Leung, C.-M., Ma, R. C. W., Kong, A. P. S., So, W. Y., Fong, S. Y.-Y., & Lam, S.-P. (2009). Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: Long-term follow-up. *Archives of Internal Medicine*, 169(22), 2142–2147. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.384>

Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., Su, X., & Cao, B. (2020). SARS-CoV-2 and viral sepsis: Observations and hypotheses. *The Lancet*, 395(10235), 1517–1520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)

Longmore, D. K., Miller, J. E., Bekkering, S., Saner, C., Mifsud, E., Zhu, Y., Saffery, R., Nichol, A., Colditz, G., Short, K. R., & Burgner, D. P. (2021). Diabetes and Overweight/Obesity Are Independent, Nonadditive Risk Factors for In-Hospital Severity of COVID-19: An International, Multicenter Retrospective Meta-analysis. *Diabetes Care*, 44(6), 1281–1290. <https://doi.org/10.2337/dc20-2676>

Lucas, C., Wong, P., Klein, J., Castro, T. B. R., Silva, J., Sundaram, M., Ellingson, M. K., Mao, T., Oh, J. E., Israelow, B., Takahashi, T., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Mohanty, S., Wang, H., Wyllie, A. L., Vogels, C. B. F., ... Iwasaki, A. (2020). Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, 584(7821), 463–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>

Mahase, E. (2020). Covid-19: What do we know about “long covid”? *BMJ*, 370, m2815. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2815>

Marin, T., Maxel, X., Robin, A., & Stubbe, L. (2021). Evidence-based assessment of potential therapeutic effects of adjunct osteopathic medicine for multidisciplinary care of acute and convalescent COVID-19 patients. *Explore (New York, N.Y.)*, 17(2), 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.09.006>

Martinez, E., & Redding, D. (2020). Osteopathic Response to the COVID-19 Pandemic. *Journal of Osteopathic Medicine*, 120(8), 492–494. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2020.081>

Medina-Enríquez, M. M., Lopez-León, S., Carlos-Escalante, J. A., Aponte-Torres, Z., Cuapio, A., & Wegman-Ostrosky, T. (2020). ACE2: The molecular doorway to SARS-CoV-2. *Cell & Bioscience*, 10, 148. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00519-8>

Monneret, G., Benlyamani, I., Gossez, M., Bermejo-Martin, J. F., Martín-Fernandez, M., Sesques, P., Wallet, F., & Venet, F. (2021). COVID-19: What type of cytokine storm are we dealing with? *Journal of Medical Virology*, 93(1), 197–198. <https://doi.org/10.1002/jmv.26317>

Morris, G., Bortolasci, C. C., Puri, B. K., Olive, L., Marx, W., O’Neil, A., Athan, E., Carvalho, A. F., Maes, M., Walder, K., & Berk, M. (2020). The pathophysiology of SARS-CoV-2: A suggested model and therapeutic approach. *Life Sciences*, 258, 118166. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118166>

Mulchandani, R., Lyngdoh, T., & Kakkar, A. K. (2021). Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*, 51(1), e13429. <https://doi.org/10.1111/eci.13429>

Müller, A., Franke, H., Resch, K.-L., & Fryer, G. (2014). Effectiveness of osteopathic manipulative therapy for managing symptoms of irritable bowel syndrome: A systematic review. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 114(6), 470–479. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2014.098>

Ngai, J. C., Ko, F. W., Ng, S. S., To, K.-W., Tong, M., & Hui, D. S. (2010). The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 15(3), 543–550. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x>

Ni, L., Ye, F., Cheng, M.-L., Feng, Y., Deng, Y.-Q., Zhao, H., Wei, P., Ge, J., Gou, M., Li, X., Sun, L., Cao, T., Wang, P., Zhou, C., Zhang, R., Liang, P., Guo, H., Wang, X., Qin, C.-F., ... Dong, C. (2020). Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*, 52(6), 971-977.e3. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>

Oloff, M., Bakker, A., Frewen, P., Aakvaag, H., Ajdukovic, D., Brewer, D., Elmore Borbon, D. L., Cloitre, M., Hyland, P., Kassam-Adams, N., Knefel, M., Lanza, J. A., Lueger-Schuster, B., Nickerson, A., Oe, M., Pfaltz, M. C., Salgado, C., Seedat, S., Wagner, A., & Schnyder, U. (n.d.). Screening for consequences of trauma – an update on the global collaboration on traumatic stress. *European Journal of Psychotraumatology*, 11(1), 1752504. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1752504>

Onderzoekers Radboudumc publiceren nieuwe inzichten COVID-19—Consequenties voor behandeling worden nu in internationaal verband onderzocht. (n.d.). Retrieved September 30, 2021, from <https://www.radboudumc.nl/nieuws/2020/onderzoekers-radboudumc-publiceren-nieuwe-inzichten-covid19>

Osuchowski, M. F., Winkler, M. S., Skirecki, T., Cajander, S., Shankar-Hari, M., Lachmann, G., Monneret, G., Venet, F., Bauer, M., Brunkhorst, F. M., Weis, S., Garcia-Salido, A., Kox, M., Cavaillon, J.-M., Uhle, F., Weigand, M. A., Flohé, S. B., Wiersinga, W. J., Almansa, R., ... Rubio, I. (2021). The COVID-19 puzzle: Deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(6), 622–642. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00218-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00218-6)

Pan, L., Mu, M., Yang, P., Sun, Y., Wang, R., Yan, J., Li, P., Hu, B., Wang, J., Hu, C., Jin, Y., Niu, X., Ping, R., Du, Y., Li, T., Xu, G., Hu, Q., & Tu, L. (2020). Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *The American Journal of Gastroenterology*, 115(5), 766–773. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>

Parohan, M., Yaghoubi, S., Seraji, A., Javanbakht, M. H., Sarraf, P., & Djalali, M. (2020). Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Aging Male*, 23(5), 1416–1424. <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1774748>

Peiris, J. S. M., Guan, Y., & Yuen, K. Y. (2004). Severe acute respiratory syndrome. *Nature Medicine*, 10(12), S88–S97. <https://doi.org/10.1038/nm1143>

Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G., & Petersen, E. (2020). COVID-19, SARS and MERS: Are they closely related? *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(6), 729–734. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>

Response, E. W. G. for N. E., & Prevention, C. C. for D. C. and. (2020). The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chinese Journal of Epidemiology*, 41(02), 145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>

- Rooney, S., Webster, A., & Paul, L. (2020). Systematic Review of Changes and Recovery in Physical Function and Fitness After Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus Infection: Implications for COVID-19 Rehabilitation. *Physical Therapy*, *100*(10), 1717–1729. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa129>
- Salamanna, F., Veronesi, F., Martini, L., Landini, M. P., & Fini, M. (2021). Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Frontiers in Medicine*, *8*, 392. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653516>
- Sanchez-Ramirez, D. C., Normand, K., Zhaoyun, Y., & Torres-Castro, R. (2021). Long-Term Impact of COVID-19: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Biomedicines*, *9*(8), 900. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080900>
- Schurink, B., Roos, E., Radonic, T., Barbe, E., Bouman, C. S. C., Boer, H. H. de, Bree, G. J. de, Bulle, E. B., Aronica, E. M., Florquin, S., Fronczek, J., Heunks, L. M. A., Jong, M. D. de, Guo, L., Long, R. du, Lutter, R., Molenaar, P. C. G., Neefjes-Borst, E. A., Niessen, H. W. M., ... Bugiani, M. (2020). Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: A prospective autopsy cohort study. *The Lancet Microbe*, *1*(7), e290–e299. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30144-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30144-0)
- Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *117*(21), 11727–11734. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
- Shang, L., Shao, M., Guo, Q., Shi, J., Zhao, Y., Xiaokereti, J., & Tang, B. (2020). Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Medical Research*, *51*(7), 700–709. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.07.005>
- Shi, Z., de Vries, H. J., Vlaar, A. P. J., van der Hoeven, J., Boon, R. A., Heunks, L. M. A., Ottenheim, C. A. C., & Dutch COVID-19 Diaphragm Investigators. (2021). Diaphragm Pathology in Critically Ill Patients With COVID-19 and Postmortem Findings From 3 Medical Centers. *JAMA Internal Medicine*, *181*(1), 122–124. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6278>
- Singh, A. K., Gillies, C. L., Singh, R., Singh, A., Chudasama, Y., Coles, B., Seidu, S., Zaccardi, F., Davies, M. J., & Khunti, K. (2020). Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *22*(10), 1915–1924. <https://doi.org/10.1111/dom.14124>
- Slok, A. H. M., Bemelmans, T. C. H., Kotz, D., van der Molen, T., Kerstjens, H. A. M., In 't Veen, J. C. C. M., Chavannes, N. H., Asijee, G. M., Rutten-van Mólken, M. P. M. H., & van Schayck, O. C. P. (2016). The Assessment of Burden of COPD (ABC) Scale: A Reliable and Valid Questionnaire. *COPD*, *13*(4), 431–438. <https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1118025>



- Smondack, P., Gravier, F.-É., Prieur, G., Repel, A., Muir, J.-F., Cuvelier, A., Combret, Y., Medrinal, C., & Bonnevie, T. (2020). Kinésithérapie et COVID-19: De la réanimation à la réhabilitation à domicile. Synthèse des recommandations internationales. *Revue des Maladies Respiratoires*, 37(10), 811–822. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2020.09.001>
- Snehil Dixit, A. B.-S., & Snehil Dixit, A. B.-S. (2021). Revisiting pulmonary rehabilitation during COVID-19 pandemic: A narrative review. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 22(2), 315–327. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2202039>
- Sokol, H., Contreras, V., Maisonnasse, P., Desmons, A., Delache, B., Sencio, V., Machelart, A., Brisebarre, A., Humbert, L., Deryuter, L., Gaudiard, E., Heumel, S., Rainteau, D., Dereuddre-Bosquet, N., Menu, E., Ho Tsong Fang, R., Lamaziere, A., Brot, L., Wahl, C., ... Trottein, F. (2021). SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates alters the composition and functional activity of the gut microbiota. *Gut Microbes*, 13(1), 1–19. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1893113>
- South, A. M., Diz, D. I., & Chappell, M. C. (2020). COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 318(5), H1084–H1090. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020>
- Ssentongo, A. E., Ssentongo, P., Heilbrunn, E. S., Lekoubou, A., Du, P., Liao, D., Oh, J. S., & Chinchilli, V. M. (2020). Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and the risk of mortality in patients with hypertension hospitalised for COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Open Heart*, 7(2), e001353. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001353>
- Stenta, M. E. (2020). Buying Time: Using OMM to Potentially Reduce the Demand for Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *Journal of Osteopathic Medicine*, 120(6), 418–420. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2020.064>
- The Sex, Gender and COVID-19 Project | Global Health 50/50*. (n.d.). Retrieved September 30, 2021, from <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/>
- Tian, W., Jiang, W., Yao, J., Nicholson, C. J., Li, R. H., Sigurslid, H. H., Wooster, L., Rotter, J. I., Guo, X., & Malhotra, R. (2020). Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 1875–1883. <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>
- van den Oever, W., Raaijmakers, V., Theunissen, A.-M., Houts, M. W., & Frenken, J. (2020). Risicofactoren voor een ernstig beloop van COVID-19. *Huisarts en wetenschap*, 63(10), 12–16. <https://doi.org/10.1007/s12445-020-0859-3>
- Vanacore, N. (2021). New clinical research urgently needed for adjunctive OMT treatment in elderly patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Journal of Osteopathic Medicine*, 121(3), 331–332. <https://doi.org/10.1515/jom-2020-0315>
- Walls, A. C., Park, Y.-J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

- Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, *323*(18), 1843–1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
- Weis, S., Scherag, A., Baier, M., Kiehntopf, M., Kamradt, T., Kolanos, S., Ankert, J., Glöckner, S., Makarewicz, O., Hagel, S., Bahrs, C., Kimmig, A., Proquitté, H., Guerra, J., Rimek, D., Löffler, B., & Pletz, M. W. (2021). Antibody response using six different serological assays in a completely PCR-tested community after a coronavirus disease 2019 outbreak—The CoNAN study. *Clinical Microbiology and Infection*, *27*(3), 470.e1-470.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.009>
- Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, *581*(7809), 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu, Z., Tang, Y., & Cheng, Q. (2021). Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: A meta-analysis. *Acta Diabetologica*, *58*(2), 139–144. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01546-0>
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., & Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, *12*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
- Yang, J., Hu, J., & Zhu, C. (2021). Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, *93*(1), 257–261. <https://doi.org/10.1002/jmv.26237>
- Zaki, N., Alashwal, H., & Ibrahim, S. (2020). Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *14*(5), 1133–1142. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.005>
- Zanotti, E., Berardinelli, P., Bizzarri, C., Civardi, A., Manstretta, A., Rossetti, S., & Fracchia, C. (2012). Osteopathic manipulative treatment effectiveness in severe chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. *Complementary Therapies in Medicine*, *20*(1–2), 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2011.10.008>
- Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J., Li, Q., Jiang, C., Zhou, Y., Liu, S., Ye, C., Zhang, P., Xing, Y., Guo, H., & Tang, W. (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*, *81*(2), e16–e25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>

Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., ... Shi, Z.-L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, *579*(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

Zumla, A., Chan, J. F. W., Azhar, E. I., Hui, D. S. C., & Yuen, K.-Y. (2016). Coronaviruses—Drug discovery and therapeutic options. *Nature Reviews Drug Discovery*, *15*(5), 327–347. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>