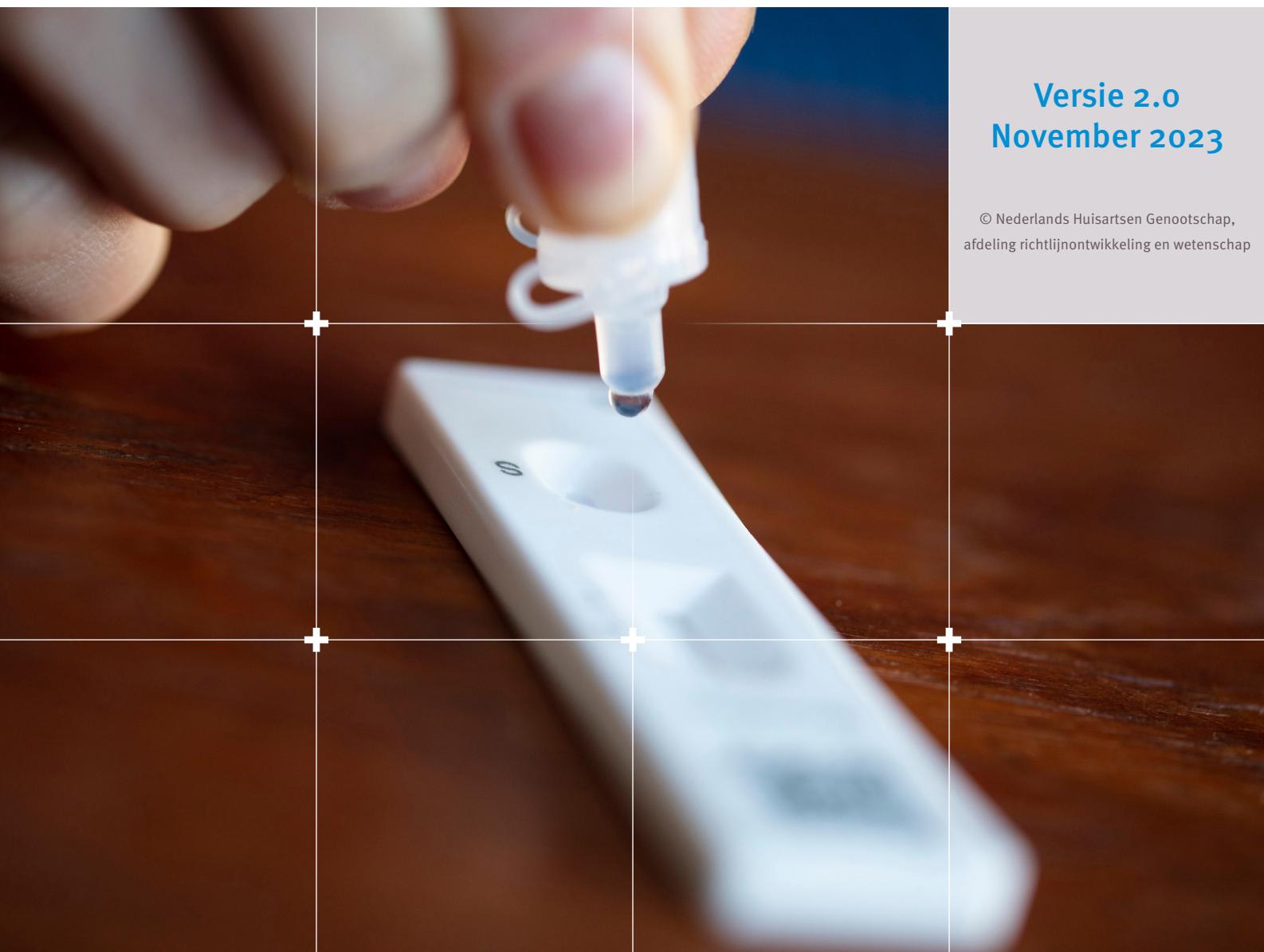


Totstandkoming en methoden

NHG-Standaard COVID-19 (M111)



Versie 2.0
November 2023

© Nederlands Huisartsen Genootschap,
afdeling richtlijnontwikkeling en wetenschap

Totstandkoming en methoden

NHG-Standaard COVID-19 (M111)

Juli 2021, versie 1.0
November 2021, versie 1.1
April 2022, versie 1.2
Juni 2022, versie 1.3
Oktober 2022, versie 1.4
November 2023, versie 2.0

Inhoudsopgave

1 Samenstelling werkgroep	3
2 Inleiding	4
2.1 Doel van de standaard	4
2.2 Afbakening van het onderwerp	4
2.3 Werkwijze	4
2.4 Gebruikers van de richtlijn	4
2.5 Betrokkenheid beroeps- en patiëntenorganisaties	4
2.6 Presentatie	4
2.7 Implementatie	5
2.8 Juridische status van richtlijnen	5
2.9 Belangenverstengeling	5
2.10 Financiering	5
3 Methoden	6
3.1 Voorbereidingsfase	6
Knelpuntenanalyse	6
Opstellen van uitgangsvragen	6
3.2 Ontwikkelingsfase – uitgangsvragen met GRADE	6
Zoekstrategie en selectie van literatuur	6
Samenvatting van het wetenschappelijke bewijs	6
Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs	6
Van bewijs naar aanbeveling	7
Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen	8
3.3 Ontwikkelingsfase – overig	8
Niet-GRADE-onderdelen	8
Patiëntenperspectief	8
Kennislacunes	8
3.4 Commentaar- en autorisatiefase	9
3.5 Procedure voor herziening	9

BIJLAGEN

Bijlage 1 Betrokken wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen	10
Bijlage 2 Samenvattende tabel KNAW belangenverklaringen	12
Bijlage 3 Uitgangsvragen	15
Bijlage 4 Zoekstrategieën	17
Bijlage 5 PRISMA-stroomdiagram per zoekvraag	32
Bijlage 6 Geëxcludeerde studies	40
Bijlage 7 Samenvatting onderzoekscharacteristieken	42
Bijlage 8 Risk of bias-tabellen	49
Bijlage 9 Forest plots	50

1 Samenstelling werkgroep

Werkgroeplid	Functie
Dr. M. (Margriet) Bouma	Programmaleider richtlijnen NHG, huisarts n.p.
Prof. dr. J.W.L. (Jochen) Cals	Hoogleraar Effectieve Diagnostiek in de Huisartsgeneeskunde, huisarts
L.H. (Hassan) el Bouazzaoui	Longarts, namens NVALT
Prof. dr. S.E. Geerlings	Internist-infectioloog, opleider interne geneeskunde Amsterdam UMC, hoogleraar inwendige geneeskunde ihb kwaliteit van zorg, namens NIV
Dr. G.J. (Geert-Jan) Geersing	Associate professor Huisartsgeneeskunde Cardiovasculaire epidemiologie, huisarts
Dr. Ir. J.P. (Jacoba) Greving	Epidemioloog en wetenschappelijk medewerker NHG
M.C.M. (Masja) Loogman	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts
M.M. (Miesje) Nijs	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts
Dr. F.P. (Fleur) Otto-Paling	Wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts
Dr. T.N. (Tamara) Platteel	Assistant professor Huisartsgeneeskunde Infectieziekten, huisarts
Prof. dr. T.J.M. (Theo) Verheij	Emeritus hoogleraar Huisartsgeneeskunde Infectieziekten, huisarts

Adviseurs

Prof. dr. J.S (Jako) Burgers, medisch-strategisch adviseur NHG, Bijzonder hoogleraar 'Promoting personalised care in CPGs', huisarts

Dr. I. (Iris) Wichers, senior wetenschappelijk medewerker NHG en huisarts, heeft een grote bijdrage geleverd aan de onderdelen over stollingsafwijkingen bij COVID-19 voor deze NHG-Standaard.

De volgende NHG-medewerkers hebben de werkgroep ondersteund:

- C. (Carla) Sloof-Enthoven, medisch informatiespecialist, cluster Richtlijnontwikkeling
- L. van Rossum-Boerboom, medisch informatiespecialist, cluster Richtlijnontwikkeling
- Dr. A.C. (Alma) van de Pol, wetenschappelijk medewerker richtlijnontwikkeling, cluster Richtlijnontwikkeling
- M.J. (Miranda) Kurver, senior wetenschappelijk medewerker richtlijnontwikkeling, cluster Richtlijnontwikkeling
- C.D.M. (Carolien) Hooymans, wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie, cluster Richtlijnontwikkeling
- Z. (Zamire) Damen, senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie, cluster Richtlijnontwikkeling
- M.M. (Monique) Verduijn, programmaleider Farmacotherapie, cluster Richtlijnontwikkeling
- E.H. (Lies) Jansen, projectondersteuner, cluster Richtlijnontwikkeling
- E.H. (Eldine) Oosterberg, senior wetenschappelijk medewerker persoonsgerichte zorg, cluster Praktijk, Kwaliteit & Innovatie (PKI)

2 Inleiding

2.1 Doel van de standaard

Deze standaard geeft aanbevelingen voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met COVID-19 binnen de huisartsenpraktijk.

2.2 Afbakening van het onderwerp

Zie voor de afbakening van het onderwerp de onderdelen 'scope' en 'buiten de scope' in de hoofdtekst van de standaard.

2.3 Werkwijze

Versie 1.0

De ontwikkeling van deze standaard is gestart in december 2020; in 3 werkgroepbijeenkomsten stelde de werkgroep een conceptstandaard op. Margriet Bouma begeleidde de werkgroep en Miesje Nijs schreef conceptteksten. Margriet Bouma was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker.

Versie 1.1

De gedeeltelijke herziening van deze standaard is gestart in april 2021; in 3 werkgroepbijeenkomsten stelde de werkgroep een nieuwe aanbeveling over inhalatiecorticosteroïden voor de standaard op en actualiseerde het detail over ivermectine. Margriet Bouma was de voorzitter van de werkgroep, Jacoba Greving, Aimée Kok-Pigge, Ton Kuijpers en Miesje Nijs schreven conceptteksten.

Versie 1.2

De gedeeltelijke herziening van deze standaard is gestart in november 2021; in 3 werkgroepbijeenkomsten stelde de werkgroep een nieuwe aanbeveling over molnupiravir op en actualiseerde diverse details (aanvullende diagnostiek, isolatieduur, tromboseprofylaxe, hydroxychloroquine, inhalatiecorticosteroïden). Margriet Bouma was de voorzitter van de werkgroep, Jacoba Greving, Ton Kuijpers en Miesje Nijs schreven conceptteksten.

Versie 1.3

De gedeeltelijke herziening van deze standaard is gestart in maart 2022; in 3 werkgroepbijeenkomsten stelde de werkgroep een nieuwe aanbeveling over nirmatrelvir/ritonavir op en actualiseerde enkele details (ivermectine en zwangerschap & lactatie). Margriet Bouma was de voorzitter van de werkgroep, Jacoba Greving en Miesje Nijs schreven conceptteksten.

Versie 1.4

In deze versie is de aanbeveling over nirmatrelvir/ritonavir geactualiseerd en gepubliceerd en het detail over ivermectine opnieuw geactualiseerd. De werkgroep heeft hierover 1 keer vergaderd.

Versie 2.0

In deze versie zijn de volgende onderwerpen herzien: risicogroepen, serologische diagnostiek naar doorgemaakte COVID-19, inhalatiecorticosteroïden, tromboseprofylaxe en systemische corticosteroïden. Enkele kleine onderwerpen in de standaard zijn in de huidige fase niet meer aan de orde en zijn geschrapt. Na deze herziening zal de standaard een 'reguliere' NHG-Standaard zijn in plaats van een levende richtlijn. De werkgroep heeft hierover 1 keer vergaderd.

2.4 Gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is primair ontwikkeld voor huisartsen.

2.5 Betrokkenheid beroeps- en patiëntorganisaties

Bij de ontwikkeling van deze standaard waren verschillende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntverenigingen betrokken. Zie **bijlage 1** voor de betrokken organisaties bij de knelpunteninventarisatie en de commentaarronde.

2.6 Presentatie

De richtlijn kent een digitale presentatie met als doel toekomstige gedeeltelijke herzieningen te vereenvoudigen.

2.7 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling heeft de werkgroep rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij heeft de werkgroep explicet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

2.8 Juridische status van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of ‘optimale’ zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op ‘algemeen bewijs voor optimale zorg’ en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer zorgverleners van deze richtlijn afwijken, wordt het aanbevolen om dit argumenteerd en gedocumenteerd, en waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

Bij deze richtlijn hoort een *disclaimer*.

2.9 Belangenverstengeling

Alle werkgroepleden hebben een KNAW Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstengeling ingevuld. Zie **bijlage 2** voor een samenvattend overzicht. De leden van de werkgroep hebben geen belangenverstengeling gemeld. De volledige belangenverklaringen zijn op te vragen via het Kenniscentrum van het NHG (kenniscentrum@nhg.org).

2.10 Financiering

Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft de totstandkoming van deze richtlijn gefinancierd, met aanvullende financiering van ZonMw.

3 Methoden

Deze standaard is ontwikkeld volgens de *Handleiding Ontwikkelen van NHG-richtlijnen*. De verkorte versie hiervan is te vinden op [Totstandkoming NHG-Standaarden / NHG-Richtlijnen](#).

3.1 Voorbereidingsfase

Knelpuntenanalyse

Vanaf het begin van de coronapandemie verzamelt het NHG doorlopend vragen en knelpunten van leden, praktizerend huisartsen binnen het NHG en andere stakeholders. Deze zijn gebruikt voor de opbouw van het NHG-dossier Coronavirus (COVID-19). De NHG-Standaard COVID-19 vervangt de medisch-inhoudelijke onderdelen, exclusief het onderdeel nazorg, van dit dossier. Om die reden is ervoor gekozen niet opnieuw knelpunten te inventariseren.

Opstellen van uitgangsvragen

De werkgroep heeft aan het begin van het traject besloten welke uitgangsvragen met de GRADE-methodiek beantwoord worden. Dit betreft vooral de onderdelen diagnostische en therapeutische interventies. Deze uitgangsvragen zijn geformuleerd volgens het zogenoemde PICO-format (*patient, intervention, control, outcome*). Aan het begin van het traject heeft de werkgroep per uitgangsvraag de patiëntrelevante uitkomstmaten vastgesteld. Deze uitkomstmaten zijn vervolgens geprioriteerd: ze werden gelabeld als cruciaal, belangrijk en niet-belangrijk aan de hand van een scoresysteem. Een overzicht van de uitgangsvragen, inclusief de geprioriteerde uitkomstmaten, is opgenomen in **bijlage 3**.

3.2 Ontwikkelingsfase – uitgangsvragen met GRADE

Zoekstrategie en selectie van literatuur

Voor elke uitgangsvraag voerde een medisch informatiespecialist van het NHG een literatuursearch uit. Zie **bijlage 4** voor de zoekstrategieën per uitgangsvraag. De gevonden literatuur is gescreend op basis van titel en abstract. De meest relevante literatuur werd geselecteerd en de volledige tekst van het artikel aangevraagd. De resultaten van de literatuurselectie zijn samengevat in PRISMA-stroomdiagrammen, zie **bijlage 5**.

In eerste instantie zijn systematische reviews (SR's) en (buitenlandse) richtlijnen van goede kwaliteit gebruikt voor de beantwoording van de uitgangsvragen; daarna werd naar individuele onderzoeken gekeken, waarbij werd gefilterd op methodologie (bijvoorbeeld RCT's bij interventievragen). De kwaliteit van de SR's of van de evidencesamenvattingen die deel uitmaakten van een richtlijn werd beoordeeld met de [AMSTAR-criteria](#); alleen SR's die aan enkele minimale eisen voldeden (componenten PICO beschreven; PICO aansluitend bij uitgangsvraag; systematische search uitgevoerd; geïncludeerde artikelen beschreven; recente zoekdatum) werden gebruikt. Indien er voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, zijn aanvullend individuele onderzoeken van na de sluitingsdatum van de zoekactie van deze SR gescreend.

Samenvatting van het wetenschappelijke bewijs

Indien er voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, werd de samenvatting van het wetenschappelijk bewijs uit deze SR gebruikt. Anders werden de resultaten van individuele primaire onderzoeken samengevat.

Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs

Het beoordelen en graderen van het bewijs heeft plaatsgevonden met de GRADE-methode. GRADE beoordeelt de zogenoemde *body of evidence*: de verzameling van alle gevonden onderzoeken per uitkomstmaat. De onderverdeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs kent 4 niveaus: hoog, redelijk, laag of zeer laag. Een hoge kwaliteit wil zeggen dat het geschatte en het werkelijke effect dicht bij elkaar liggen. Naarmate de kwaliteit van bewijs lager is, neemt de onzekerheid daarover toe (zie **tabel 1**).

Tabel 1. Definitie kwaliteit van bewijs

Kwaliteit	Interpretatie
Hoog	Het werkelijke effect ligt dicht in de buurt van de schatting van het effect.
Redelijk	Het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.
Laag	Het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.
Zeer laag	We zijn onzeker over het werkelijke effect.

Bij het beoordelen van het verschil in effecten tussen interventies is gelet op het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen interventies. Daarvoor wordt bij voorkeur gelet op absolute verschillen (indien deze gegevens beschikbaar zijn). De NHG-werkgroep heeft (grotendeels op basis van consensus, waar mogelijk met verwijzing naar relevante literatuur) de volgende grenzen voor klinisch relevante verschillen vastgesteld:

- Ziekenhuisopname: absolute daling van 2%
Alleen bij de uitgangsvragen over hydroxychloroquine en nirmatrelvir/ritonavir is een absolute daling van 3% aangehouden vanwege het bijwerkingenprofiel (hydroxychloroquine) of beperkte gegevens over de veiligheid op korte termijn en het ontbreken van gegevens over de veiligheid op (middel)lange termijn (nirmatrelvir/ritonavir).
- Overlijden: absolute daling van 1%
- Verdwijnen van COVID-19-klachten: absolute daling van 20%
- Tijd tot aan verdwijnen klachten: 1 dag korter
- Bijwerkingen: absolute stijging 10%; RR > 1,25 bij nirmatrelvir/ritonavir

Als dit niet mogelijk was, ging de werkgroep uit van de door GRADE voorgestelde standaardgrenzen van een *minimally important difference* (MID) van 0,5 *standardized mean difference* (SMD) voor continue uitkomstmaten en 25% relatieve risicoreductie (dat correspondeert met een RR van 0,75 of 1,25) voor dichotome uitkomstmaten.

Van bewijs naar aanbeveling

Na de samenvatting en beoordeling van het wetenschappelijk bewijs volgt de vertaling van de resultaten naar aanbevelingen voor de praktijk, ofwel de zogenoemde vertaalslag ‘Van bewijs naar aanbeveling’. Ook praktische en contextuele factoren spelen een rol, om tot goed toepasbare aanbevelingen te komen. De volgende 6 factoren komen hierbij aan de orde:

- Voor- en nadelen
- Kwaliteit van bewijs
- Waarden en voorkeuren van patiënten
- Kosten
NB De werkgroep heeft geen formele kosteneffectiviteits- of budgetimpactanalyses gedaan.
- Aanvaardbaarheid
- Haalbaarheid

GRADE maakt een onderverdeling in sterke en voorwaardelijke (zwakke) aanbevelingen. Het NHG brengt dit tot uitdrukking door de formulering van de aanbeveling (zie **tabel 2**). De hierboven genoemde factoren bepalen of een aanbeveling sterk of zwak wordt geformuleerd.

Tabel 2. Voorkeursformuleringen aanbevelingen op basis van GRADE

Gradering aanbeveling	Betekenis	Voorkeursformulering
STERK VOOR	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten.	We bevelen [interventie] aan.

	Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.	
ZWAK VOOR	<p>De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen.</p> <p>De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.</p>	Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
NEUTRAAL	...	
ZWAK TEGEN	<p>De nadelen zijn groter dan de voordelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen.</p> <p>De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.</p>	Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
STERK TEGEN	<p>De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten.</p> <p>Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.</p>	We bevelen [interventie] niet aan.

Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen

De epidemioloog uit de werkgroep heeft de literatuur samengevat en beoordeeld; vervolgens werd in samenwerking met een inhoudelijk deskundig werkgroeplid en/of de wetenschappelijk medewerker een concepttekst geschreven waarop de werkgroep commentaar kon leveren. De conclusies die de werkgroep uit de literatuur trok, vormden de basis voor het opstellen van de aanbevelingen. Het verantwoordelijke werkgroeplid en/of de wetenschappelijk medewerker deed daarvoor een voorzet, die tijdens de werkgroepvergadering werd besproken. Op basis van discussies binnen de werkgroep werden vervolgens aanpassingen gemaakt. De aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van (informele) consensus binnen de werkgroep.

3.3 Ontwikkelingsfase – overig

Niet-GRADE-onderdelen

Soms wordt ervoor gekozen een uitgangsvraag niet te beantwoorden met GRADE, omdat de interventie niet voldoende hoog werd geprioriteerd. Ook zijn sommige onderdelen niet gebaseerd op een gestructureerde uitgangsvraag. Dit is vaak het geval in het hoofdstuk achtergronden (paragraaf epidemiologie, etiologie, pathofysiologie en prognose).

Er is soms wel een systematische zoekactie uitgevoerd. Er vond geen systematische selectie, beoordeling en gradering van de evidence plaats, maar de literatuur is narratief beschreven.

Daarnaast geven we in de hoofdtekst ook praktische adviezen die niet worden onderbouwd (in een detail), zoals de paragrafen anamnese, lichamelijk onderzoek, evaluatie, controles en verwijzingen. Deze en alle overige tekstgedeelten in de hoofdtekst (zonder een gekoppeld detail) zijn – na discussie door de werkgroep – op basis van consensus tot stand gekomen.

Patiëntenperspectief

De werkgroep heeft een inschatting gemaakt van het patiëntenperspectief. Voor de aanbeveling over inhalatiecorticosteroïden (toevoeging versie 1.1) zijn 3 patiënten geconsulteerd.

Op de NHG-publiekssite [Thuisarts.nl](#) staan teksten die ontleend zijn aan de standaard en bedoeld zijn als de patiëntversie van de standaard.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van de standaard werd ook duidelijk waar de kennislacunes zitten rond het onderwerp van de standaard. Aan het eind van het traject selecteerde de werkgroep 7 kennislacunes. Deze kennislacunes zijn gepubliceerd op [Lacunes & onderzoeken / NHG-Richtlijnen](#). Door onderzoek ingevulde kennislacunes kunnen bij een toekomstige herziening van de standaard worden meegenomen als onderbouwing voor de aanbevelingen.

3.4 Commentaar- en autorisatiefase

Versie 1.0

In maart en april 2021 vond de commentaarronde plaats. De conceptstandaard werd ter commentaar verzonden naar verschillende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen, zie **bijlage 1**. Naamsvermelding betekent overigens niet dat een vereniging/organisatie/referent de standaard inhoudelijk op ieder onderdeel onderschrijft.

Twee leden van de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) hebben tijdens de commentaarronde de standaard beoordeeld. Negen huisartsen gaven via het HAwEB ledenforum commentaar op de standaard.

De NHG Autorisatiecommissie (AC) heeft de standaard op 09-06-2021 geautoriseerd.

Versie 1.1

In september 2021 vond een versnelde commentaarronde plaats. De conceptaanbeveling met onderbouwing werd ter commentaar verzonden naar verschillende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen, zie **bijlage 1**. Naamsvermelding betekent overigens niet dat een vereniging/organisatie/referent de standaard inhoudelijk op ieder onderdeel onderschrijft.

Eén lid van de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) heeft tijdens de commentaarronde de aanbeveling en onderbouwing beoordeeld.

De NHG Autorisatiecommissie (AC) heeft de standaard op 15-10-2021 geautoriseerd.

Versie 1.2

In januari 2022 vond een versnelde commentaarronde plaats. De conceptaanbevelingen met onderbouwing werd ter commentaar verzonden naar verschillende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen, zie **bijlage 1**. Naamsvermelding betekent overigens niet dat een vereniging/organisatie/referent de standaard inhoudelijk op ieder onderdeel onderschrijft.

Twee leden van de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) heeft tijdens de commentaarronde de aanbeveling en onderbouwing beoordeeld.

De NHG Autorisatiecommissie (AC) heeft de standaard op 23-03-2022 geautoriseerd.

Versie 1.3 en 1.4

In april 2022 vond een versnelde commentaarronde plaats. De conceptaanbeveling met onderbouwing werd ter commentaar verzonden naar verschillende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen, zie bijlage 1. Naamsvermelding betekent overigens niet dat een vereniging/organisatie/referent de standaard inhoudelijk op ieder onderdeel onderschrijft.

Twee leden van de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) hebben tijdens de commentaarronde de aanbeveling en onderbouwing beoordeeld.

De NHG Autorisatiecommissie (AC) heeft de standaard op 8-06-2022 (versie 1.3) en 22-06-2022 (versie 1.4) geautoriseerd.

Versie 2.0

In juli en augustus 2023 vond een commentaarronde plaats. De concepthoofdtekst met herziene details werd ter commentaar verzonden naar verschillende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen, zie Bijlage 1. Naamsvermelding betekent overigens niet dat een vereniging/organisatie/referent de standaard inhoudelijk op ieder onderdeel onderschrijft.

Eén lid van de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) heeft tijdens de commentaarronde de aanbeveling en onderbouwing beoordeeld. Zeven huisartsen gaven via het HAwEB ledenforum commentaar op de standaard.

De NHG Autorisatiecommissie (AC) heeft de standaard op 1-11-2023 geautoriseerd.

3.5 Procedure voor herziening

Tot versie 2.0

Deze 'levende' standaard wordt periodiek herzien. Gezien de actualiteit van het onderwerp:

- elke 3 maanden wordt een brede oriënterende search verricht
- elke maand volgen alerts over specifieke onderwerpen
- maandelijks wordt het Clinical Trial Register op specifieke onderwerpen bekeken

- de werkgroep blijft actief in het signaleren van nieuwe ontwikkelingen en onderzoeken

Vanaf versie 2.0

Deze standaard wordt periodiek herzien. Uiterlijk in 2028 bepaalt het NHG of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een werkgroep geïnstalleerd om de standaard te herzien. De geldigheid van deze standaard komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten.

BIJLAGEN

Bijlage 1 Betrokken wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties en patiëntenverenigingen

De volgende wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisatie en patiëntenverenigingen zijn benaderd tijdens de knelpunteninventarisatie en/of commentaarronde of op een andere manier betrokken bij het ontwikkelen van de standaard.

Naam organisatie	Knelpunten-inventarisatie	Commentaar-ronde versie 1.0	Commentaar-ronde versie 1.1	Commentaar-ronde versie 1.2	Commentaar-ronde versie 1.3 / 1.4	Commentaar-ronde versie 2.0	Overig
NHG-Standaarden Adviesraad (NAS)	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
Federatie Medisch Coördinerende Centra (FMCC)	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Lid werk-groep
Kaderhuisartsen spoedzorg (SpoedHAG)	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	
Patiëntenfederatie Nederland	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
Long Alliantie Nederland (LAN)	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	
Cliënten- en patiëntenvereniging Longfonds	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
COPD & Astma Huisartsen Advies Groep (CAHAG)	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Lid werk-groep
Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	
Nederlandse Vereniging Voor Klinische Geriatrie (NVKG)	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	
Verenso	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	
Ergotherapie Nederland	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	
Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	
Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	
Bijwerkingencentrum Lareb	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	
Zorginstituut Nederland (ZiNL), Farmacotherapeutisch Kompas (ZiNL)	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM)	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	
KNMP Geneesmiddelen informatiecentrum	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	

Biosimilars en generieke geneesmiddelenindustrie Nederland (Bogin)	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	
Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV)	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	
InEen, vereniging van organisaties voor eerstelijnszorg	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	
Zorgverzekeraars Nederland (ZN)	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
Pharos	Nee	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	
Geneesmiddelen Bulletin (Ge-Bu)	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	
Huisarts & Wetenschap	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
Domus Medica België	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
ExpertDoc	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	
Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB)	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	
FMS Expertiseteam Behandeling COVID-19	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	
Nederlandse Vereniging voor infectieziektenbestrijding (NVIB)	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	

Bijlage 2 Samenvattende tabel KNAW belangenverklaringen

Werk-groeplid	Functie	Nevenfuncties/-werkzaamheden	(Mogelijke) belang*	Getekend op	Actie
Jochen Cals	- Huisarts - Hoogleraar Effectieve Diagnostiek in de Huisartsgeneeskunde	- ZonMw Project (10430012010001): Primary care Research on Outcomes of COVID-19: PROCOVID-19 studie (projectleider en hoofdaanvrager) - ZonMw-project 'Zorggebruik in de eerstelijnszorg tijdens de coronapandemie: een landelijk populatieonderzoek vanuit het perspectief van de patiënt en de zorgverlener' (medeaanvrager, projectleiding ErasmusMC) - ZonMw subsidie voor 'General practice Research Infrastructure Pandemic Preparedness Program' (GRIP3) verworven in 2021, looptijd tot en met 2025		17-10-2023	Geen
Hassan el Bouazzoui	Longarts; verbonden aan de vakgroep van Longziekten en Cystic Fibrosis van het Hagaziekenhuis te Den Haag	Lid binnen de Secties van NVALT (geen vergoedingen)		25-05-2023	Geen
Suzanne Geerlings	Internist-infectioloog, opleider interne geneeskunde Amsterdam UMC Hoogleraar inwendige geneeskunde ihb kwaliteit van zorg	- Lid Raad van Toezicht Catharinaziekenhuis Eindhoven, betaald - Lid Raad van Toezicht Haaglanden Medisch Centrum, betaald - Voorzitter commissie kwaliteit Nederlandse vereniging voor internist infectiologen, onbetaald - Partner van voorzitter Gezondheidsraad. - Onderzoek dat gefinancierd wordt door Programma Doen of Laten. Onderwerp: Onterechte behandeling van asymptomatische bacteriurie op de SEH. Projectleider - Onderzoek dat gefinancierd wordt door Aidsfonds. Onderwerp: Proactiever testen op hiv. Projectleider - Onderzoek dat gefinancierd wordt door ZonMw. Onderwerp: COVID19 vaccinatie bij niertransplantatie: RENal patients COVID-19 VACCination (RECOVAC). Lid projectgroep Amsterdam UMC - Onderzoek dat gefinancierd wordt door Zorg Instituut Nederland. Onderwerp: Samen beslissen in de huisartsenpraktijk rondom diagnostiek en behandeling van urineweginfecties. Lid projectgroep		10-05-2023	Geen
Geert-Jan Geersing	Huisarts Associate Professor bij Julius Centrum UMC Utrecht		Onderzoek naar COVID-19, gefinancierd door de Hartstichting; zie: https://juliuscentrum.umcutrecht.nl/en/studies-en-cohorten/covid	09-06-2022	Geen

			<i>-heart-consortium.</i> (De Hartstichting heeft op geen enkele wijze belang bij de adviezen die opgesteld worden.)		
Theo Verheij	Emeritus hoogleraar Huisartsgeneeskunde UMC Utrecht	<ul style="list-style-type: none"> - Lid van de Gezondheidsraad - Lid van de Raad van Commissarissen Holding Huisartsen Gelderse Vallei - Lid Autorisatiecommissie van het NHG - Visiting professor aan de University of Southampton - Gast-aanstelling bij het Julius Centrum, UMC Utrecht 		29-03-2023	Geen
Tamara Platteel	<ul style="list-style-type: none"> - Huisarts - Assistant professor UMCU <ul style="list-style-type: none"> - Huisartsgeneeskunde Infectieziekten - RCT lid GAIN 		Subsidie van ZonMw voor onderzoek naar langtermijn effecten van COVID-19 bij patiënten die door de huisarts zijn behandeld	11-09-2023	Geen
NHG					
Margriet Bouma	Senior wetenschappelijk medewerker NHG	Bestuurslid NVVC Connect. Betaling gaat rechtstreeks naar NHG		15-06-2023	Geen
Jacoba Greving	Senior wetenschappelijk medewerker, epidemioloog, NHG			18-04-2023	Geen
Masja Loogman	<ul style="list-style-type: none"> - Senior wetenschappelijk medewerker NHG - Huisarts, Huisartsen Schilderskwartier, Woerden 	Bestuurslid Huisartsencoöperatie ZorgNu, waarvoor onkostenvergoeding		15-06-2023	Geen
Miesje Nijs	<ul style="list-style-type: none"> - Wetenschappelijk medewerker NHG 			15-06-2023	Geen
Fleur Otto-Paling	<ul style="list-style-type: none"> - Wetenschappelijk medewerker NHG - Waarnemend huisarts 	Afgevaardigd in OMT RIVM als vaste vervanger, namens NHG vanaf januari 2022		19-04-2023	Geen

* Dit betreft: persoonlijke financiële belangen, persoonlijke relaties, extern gefinancierd onderzoek, intellectuele belangen of reputatie, overige belangen (zie voor de uitgebreide vragen de KNAW belangenverklaring). Een blanco cel in de tabel geeft aan dat de betreffende persoon geen van de genoemde belangen heeft.

Bijlage 3 Uitgangsvragen

Uitgangsvraag (PICO)		Uitkomstmaten (O)
<i>Beleid</i>		
1a.	<p>Is er een groep patiënten met COVID-19 die baat heeft bij preventief acetylsalicylzuur in de eerste lijn voor de uitkomstmaten veneuze tromboembolie (VTE), cardiovasculaire ziekte, ziekenhuisopname en mortaliteit?</p> <p>P: patiënten met COVID-19 in de huisartsenpraktijk I: acetylsalicylzuur C: placebo</p>	<p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - VTE - Cardiovasculaire ziekte - Ziekenhuisopname - Beademing - Mortaliteit
1b.*	<p>Is tromboseprofylaxe (acetylsalicylzuur, LMWH, directe orale anticoagulantia (DOAC)) aan te bevelen bij (een specifieke groep) patiënten met COVID-19 in de huisartsenpraktijk?</p> <p>P: Volwassen patiënten met bevestigde COVID-19 met klachten in de huisartsenpraktijk I: Tromboseprofylaxe (acetylsalicylzuur, LMWH, DOAC) C: Placebo, gebruikelijke zorg</p>	<p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diepveneuze trombose - Longembolie - Cardiovasculaire ziekte - Ziekenhuisopname - Mortaliteit - Bijwerkingen (ernstige bloeding) <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bijwerkingen (overige bloedingen)
2.	<p>Is dexamethason aan te bevelen bij de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk?</p> <p>P: patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartspraktijk I: dexamethason C: geen dexamethason</p>	<p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ziekenhuisopname - Overlijden <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verdwijnen van de klachten - Bijwerkingen
3.	<p>Is hydroxychloroquine, hydroxychloroquine met azitromycine of hydroxychloroquine met azitromycine en zink vergeleken met symptomatische behandeling zonder deze middelen aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk?</p> <p>P: COVID-19 bevestigde of -verdachte volwassenen in de eerste lijn met klachten passend bij COVID-19 zonder indicatie voor opname in het ziekenhuis I: hydroxychloroquine, hydroxychloroquine met azitromycine, hydroxychloroquine met azitromycine en zink C: Placebo of gebruikelijke zorg</p>	<p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ziekenhuisopname - Overlijden <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bijwerkingen - Ernst van de klachten - Tijd tot verdwijnen van klachten
4.	<p>Is ivermectine naast de gebruikelijke symptomatische behandeling vergeleken met alleen symptomatische behandeling aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met (een vermoeden van) COVID-19 in de huisartsenpraktijk?</p> <p>P: COVID-19 bevestigde of verdachte volwassenen in de eerste lijn met klachten passend bij COVID-19 I: Symptomatische behandeling en ivermectine C: Symptomatische behandeling zonder ivermectine</p>	<p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ziekenhuisopname - Overlijden <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bijwerkingen - Duur ziekenhuisopname - Complicaties bij de ziekenhuisopname - Ernst van de klachten - Tijd tot verdwijnen van klachten
5.	<p>Is een inhalatiecorticosteroïd aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met milde tot matige klachten in de huisartsenpraktijk?</p>	<p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ziekenhuisopname of zuurstofbehoefdig - Overlijden

Uitgangsvraag (PICO)		Uitkomstmaten (O)
	<p>P: Bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met milde tot matige klachten in de huisartsenpraktijk I: Inhalatiecorticosteroïd C: Placebo, geen behandeling of gebruikelijke zorg</p>	<p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (Duur tot aan) verdwijnen van COVID-19-klachten - Vermindering van (luchtweg)klachten (hoesten, dyspneu) - Bijwerkingen
6	<p>Is nirmatrelvir/ritonavir aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met klachten in de huisartsenpraktijk?</p> <p>P: Bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met klachten in de huisartsenpraktijk I: Molnupiravir C: Placebo, geen behandeling of gebruikelijke zorg</p>	<p>Cruciaal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ziekenhuisopname of zuurstofbehoefte - Overlijden <p>Belangrijk:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (Duur tot) verdwijnen van klachten Bijwerkingen

* Bij de herziening (versie 1.2) is de uitgangsvraag over preventief acetylsalicylzuur (PICO 1a) uitgebreid naar een uitgangsvraag over tromboseprophylaxe (PICO 1b).

Bijlage 4 Zoekstrategieën

Uitgangsvraag 1a	Is er een groep patiënten met COVID-19 (P) die baat heeft bij preventief acetylsalicyluur (I) in de eerste lijn voor de uitkomstmaten veneuze trombo-embolie (VTE), cardiovasculaire ziekte, ziekenhuisopname en mortaliteit (O)?
Zoekdatum	23-11-2020 (update 01-06-2021 met 18 nieuwe resultaten)
Database	PubMed (59 resultaten) (update 07-04-2021: 120 resultaten)
Zoektermen	("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment"[supplementary concept] OR ("Coronavirus"[mh] OR "Coronavirus Infections"[Mh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab] OR covid[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[tiab] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[all] OR epidemic[all] OR epidemic*[tiab] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR ncov-2019[tiab] OR coronavirus-2[tiab] OR syndrome-cov-2[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) AND ("Aspirin"[Mh] OR aspirin*[tiab] OR acetylsalicylic-acid[tiab]) NOT ("child"[mh] NOT "adult"[mh]))
Database	Embase (89 resultaten)
Zoektermen	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR ('SARS-related coronavirus'/exp OR 'Coronavirus infection'/exp OR pneumonia virus*:ab,ti OR cov:ab,ti OR covid:ab,ti) AND (outbreak:ab,ti OR wuhan:ab,ti OR novel:ab,ti OR 19:ab,ti OR 2019:ab,ti OR epidem* OR epidemic OR epidemic*:ab,ti OR pandem* OR new:ab,ti)) OR coronavirus*:ab,ti OR corona virus*:ab,ti OR ncov:ab,ti OR 2019ncov:ab,ti OR covid19:ab,ti OR sars-cov-2:ab,ti OR sars2:ab,ti OR ncov-2019:ab,ti OR coronavirus-2:ab,ti OR syndrome-cov-2:ab,ti OR severe acute respiratory syndrome cov*:ab,ti OR cov2:ab,ti) AND [1-12-2019]/sd NOT [1-1-2030]/sd AND ('acetylsalicylic acid'/exp OR aspirin*:ab,ti,kw OR acetylsalicylic-acid:ab,ti,kw) NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)
Totaal aantal resultaten (ontdubbeld)	136

Uitgangsvraag 1b	Is tromboseprophylaxe (acetylsalicyluur, LMWH, directe orale anticoagulantia (DOAC)) (I) aan te bevelen bij (een specifieke groep) patiënten met COVID-19 in de huisartsenpraktijk (P)?
Zoekdatum	17-02-2022 (update 02-01-2023 met 51 nieuwe resultaten; eindsearch 17-08-2023 met 23 nieuwe resultaten)
Database	PubMed (31 resultaten) (update 02-01-2023: 17 resultaten)
Zoektermen	("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab])) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemic[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR "covid*"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sarscov2[tiab] OR sarscov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND

("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19 Testing"[Mesh] OR "COVID-19 Vaccines"[Mesh] OR "pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept] OR "post-acute COVID-19 syndrome" [Supplementary Concept] OR "spike protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR "nucleocapsid phosphoprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "mRNA-1273 vaccine" [Supplementary Concept] OR "Ad5-nCoV vaccine" [Supplementary Concept] OR "Covid-19 aAPC vaccine" [Supplementary Concept] OR "lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 stress syndrome" [Supplementary Concept] OR "ChAdOx1 COVID-19 vaccine" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 post-intensive care syndrome" [Supplementary Concept] OR "ORF1ab polyprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept]) OR ("ORF8 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF6 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7b protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF3a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "membrane protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "envelope protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept])
AND ("General Practice"[Mh] OR "Comprehensive Health Care"[Mh>NoExp] OR "Primary Health Care"[Mh] OR "Physicians, Primary Care"[Mh] OR "Physicians, Family"[Mh] OR "General Practitioners"[Mh] OR General-practi*[tiab] OR primary-health-care[tiab] OR primary-healthcare[tiab] OR primary-care[tiab] OR family-doctor*[tiab] OR family-physician*[tiab] OR family-practi*[tiab] OR family-medicine[tiab] OR "Outpatients"[Mh] OR non-hospital*[tiab] OR nonhospital*[tiab] OR home[tiab] OR prehospital*[tiab] OR pre-hospital*[tiab] OR out-of-hospital[tiab] OR outpatient*[tiab] OR out-patient*[tiab] OR ambulatory[tiab] OR early[ti])
AND (thromboprophyla*[tiab] OR "Thrombosis/prevention and control"[Mh] OR ("Post-Exposure Prophylaxis"[Mh] OR prophyla*[tiab] OR prevent*[tiab] OR "prevention and control" [Subheading]) AND ("Thrombosis"[Mh] OR "Heparin"[Mh] OR "Anticoagulants"[Mh] OR "Aspirin"[Mh] OR thrombos*[tiab] OR antithromb*[tiab] OR anti-thromb*[tiab] OR heparin*[tiab] OR LMWH[tiab] OR UFH[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR antithrombin*[tiab] OR DOAC*[tiab] OR vitamin-K-antagon*[tiab] OR aspirin*[tiab] OR acetylsalicylic-acid[tiab])) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])

Systematische reviews:

AND (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR metaanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] or metanaly*[tiab] OR "Systematic Review" [Publication Type] OR systematic[sb] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] or prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR ((systemati*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti]))) OR systematic review*[tiab] OR scoping review*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR structured literature review*[tiab] OR systematic qualitative review*[tiab] OR systematic quantitative review*[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematic literature review*[tiab] OR systematic integrative literature review*[tiab] OR systematically review*[tiab] OR scoping literature review*[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review*[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review*[tiab] OR Systematic mixed studies review*[tiab] OR Systematized literature review*[tiab] OR Systematic overview*[tiab] OR Systematic narrative review*[tiab] OR ((systemati*[tiab] OR literature[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR structured[tiab] OR comprehensive*[tiab] OR systemic*[tiab]) AND search*[tiab]) OR (Literature[ti] AND review[ti] AND (database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR search*[tiab])) OR ((data extraction[tiab] OR data source*[tiab]) AND study selection[tiab]) OR (search strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source*[tiab] AND data synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR ((critical[ti] OR rapid[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR synthe*[ti])) OR (((critical*[tiab] OR rapid*[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR

synthes*[tiab]) AND (search*[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab]))) OR
metasynthes*[tiab] OR meta-synthes*[tiab])))

RCT's:

AND (((("randomized controlled trial"[pt] OR rct[tiab] OR ((random*[tiab] AND
(controlled[tiab] OR control[tiab] OR placebo[tiab] OR versus[tiab] OR vs[tiab] OR
group[tiab] OR groups[tiab] OR comparison[tiab] OR compared[tiab] OR arm[tiab] OR
arms[tiab] OR crossover[tiab] OR cross-over[tiab])) AND (trial[tiab] OR study[tiab]))) OR
(single[tiab] OR double[tiab] OR triple[tiab])) AND (masked[tiab] OR blind*[tiab]))) OR
pragmatic clinical trial*[tiab] OR practical clinical trial*[tiab] OR non-inferiority
trial*[tiab] OR noninferiority trial*[tiab] OR superiority trial*[tiab] OR equivalence
clinical trial*[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR "randomised clinical
trial"[tiab])) NOT (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as
Topic"[Mesh] OR metaanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] or metanaly*[tiab] OR
"Systematic Review" [Publication Type] OR systematic[sb] OR "Cochrane Database Syst
Rev"[Journal] or prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR
((systemati*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti])) AND
(review*[ti] OR overview*[ti])) OR systematic review*[tiab] OR scoping review*[tiab] OR
umbrella review*[tiab] OR structured literature review*[tiab] OR systematic qualitative
review*[tiab] OR systematic quantitative review*[tiab] OR systematic search and
review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic
review[tiab] OR systematic literature review*[tiab] OR systematic integrative literature
review*[tiab] OR systematically review*[tiab] OR scoping literature review*[tiab] OR
systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review*[tiab] OR systematic
evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review*[tiab] OR Systematic
mixed studies review*[tiab] OR Systematized literature review*[tiab] OR Systematic
overview*[tiab] OR Systematic narrative review*[tiab] OR ((systemati*[tiab] OR
literature[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR structured[tiab] OR
comprehensive*[tiab] OR systemic*[tiab]) AND search*[tiab])) OR (Literature[ti] AND
review[ti] AND (database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR search*[tiab])) OR ((data
extraction[tiab] OR data source*[tiab]) AND study selection[tiab])) OR (search
strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source*[tiab] AND data
synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab]
OR ((critical[ti] OR rapid[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR synthes*[ti])) OR
(((critical*[tiab] OR rapid*[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR
synthes*[tiab]) AND (search*[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab]))) OR
metasynthes*[tiab] OR meta-synthes*[tiab]))))

Database	Embase (52 resultaten) (update 02-01-2023: 47 resultaten)
Zoektermen	('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR 'ag0302-covid19 vaccine'/exp OR 'anti-sars-cov-2 agent'/exp OR 'brescia covid respiratory severity scale'/exp OR 'covid-19 anxiety scale'/exp OR 'covid-19-associated meningoencephalitis'/exp OR 'covid-19 related psychological distress'/exp OR 'covid-19 severity score'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'covid-gram critical illness risk score'/exp OR 'covid stress scales'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR 'post-covid-19 functional status scale'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR covid*:ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND ('general practice'/exp OR 'general practitioner'/exp OR 'primary health care'/exp OR 'family medicine'/exp OR General-practi*:ab,ti OR primary-health-care:ab,ti OR primary-healthcare:ab,ti OR primary-care:ab,ti OR family-doctor*:ab,ti OR family- physician*:ab,ti OR family-practi*:ab,ti OR family-medicine:ab,ti OR 'outpatient'/exp OR 'outpatient care'/exp OR non-hospital*:ab,ti,kw OR nonhospital*:ab,ti,kw OR home:ab,ti,kw OR prehospital*:ab,ti,kw OR pre-hospital*:ab,ti,kw OR out-of-

hospital:ab,ti,kw OR outpatient*:ab,ti,kw OR out-patient*:ab,ti,kw OR ambulatory:ab,ti,kw OR early:ti,kw)
AND ('thrombosis prevention'/exp OR thromboprophyla*:ab,ti,kw OR ('prophylaxis'/de OR 'post exposure prophylaxis'/exp OR prophyla*:ab,ti,kw OR prevent*:ab,ti,kw) AND ('thrombosis'/exp OR 'anticoagulant agent'/exp OR thrombos*:ab,ti,kw OR antithromb*:ab,ti,kw OR anti-thromb*:ab,ti,kw OR heparin*:ab,ti,kw OR LMWH:ab,ti,kw OR UFH:ab,ti,kw OR anticoagul*:ab,ti,kw OR antithrombin*:ab,ti,kw OR DOAC*:ab,ti,kw OR vitamin-K-antagon*:ab,ti,kw OR aspirin*:ab,ti,kw OR acetylsalicylic-acid:ab,ti,kw))
AND [2019-2030]/py

Systematische reviews:

AND (('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthe*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab) NOT ('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial':it OR 'note':it))

RCT's:

AND (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT ('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial':it OR 'note':it)) NOT (((('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthe*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab) NOT ('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial':it OR 'note':it)))

Totaal aantal resultaten
(ontdubbeld) 60 (update 02-01-2023: 51 resultaten)

Uitgangsvraag 2

Is dexamethason (I) aan te bevelen bij de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk (P)?

Zoekdatum	28-08-2020 (update 01-06-2021 met 74 nieuwe resultaten; update 28-01-2022 met 166 nieuwe resultaten; update 02-01-2023 met 46 resultaten; eindsearch 17-08-2023 met 21 nieuwe resultaten)
Database	PubMed (83 resultaten) (update 02-01-2023: 15 resultaten)
Zoektermen	("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment"[supplementary concept] OR ("Coronavirus"[mh] OR "Coronavirus Infections"[Mh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab] OR covid[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[tiab] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[all] OR epidemic[all] OR epidemic*[tiab] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR ncov-2019[tiab] OR coronavirus-2[tiab] OR syndrome-cov-2[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) AND ("Dexamethasone"[Mesh] OR dexamethason*[tiab] OR Methylfluorprednisolon*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR decameth[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexpak[tiab] OR maxidex[tiab] OR millicorten[tiab] OR oradexon[tiab] OR decaject[tiab] OR hexadrol[tiab]) NOT ("child"[mesh] NOT "adult"[mesh])
Database	Embase (89 resultaten) (update 02-01-2023: 43 resultaten)
Zoektermen	(('coronavirus disease 2019'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR (('sars-related coronavirus'/exp OR 'coronavirus infection'/exp OR pneumonia) AND virus*:ab,ti OR cov:ab,ti OR covid:ab,ti) AND (outbreak:ab,ti OR wuhan:ab,ti OR novel:ab,ti OR 19:ab,ti OR 2019:ab,ti OR epidem* OR epidemic OR epidemic*:ab,ti OR pandem* OR new:ab,ti)) OR coronavirus*:ab,ti OR corona) AND virus*:ab,ti OR ncov:ab,ti OR 2019ncov:ab,ti OR covid19:ab,ti OR 'sars cov 2':ab,ti OR sars2:ab,ti OR 'ncov 2019':ab,ti OR 'coronavirus 2':ab,ti OR 'syndrome cov 2':ab,ti OR severe) AND acute AND respiratory AND syndrome AND cov*:ab,ti OR cov2:ab,ti) AND [1-12-2019]/sd NOT [1-1-2030]/sd AND ('dexamethasone'/exp OR dexamethason*:ab,ti OR methylfluorprednisolon*:ab,ti OR hexadecadrol:ab,ti OR decameth:ab,ti OR dexasone:ab,ti OR dexpak:ab,ti OR maxidex:ab,ti OR millicorten:ab,ti OR oradexon:ab,ti OR decaject:ab,ti OR hexadrol:ab,ti) NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp)
Database	Preprints via: google scolar, bioRxiv (biorxiv.org), Preprints (preprints.org), EuropePMC (europepmc.org), Medrxiv (medrxiv.org) (73 resultaten)
Zoektermen	Via EuropePMC: ("2019-nCoV" OR "2019nCoV" OR "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "COVID19" OR "COVID" OR "SARS-nCoV" OR ("wuhan" AND "coronavirus") OR "Coronavirus" OR "Corona virus" OR "corona-virus" OR "corona viruses" OR "coronaviruses" OR "SARS-CoV" OR "Orthocoronavirinae" OR "MERS-CoV" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome" OR "Middle East Respiratory Syndrome" OR ("SARS" AND "virus") OR "soluble ACE2" OR ("ACE2" AND "virus") OR ("ARDS" AND "virus") or ("angiotensin-converting enzyme 2" AND "virus")) AND (dexamethason*) AND (SRC:PPR) AND (outpatient OR outpatients OR "primary care" OR "out-patients" OR "general practice" OR mild) Via Google Scholar: dexamethason* outpatient* out-patient* "non-hospitalized" "non-hospitalised" nonhospital* "primary care" mild early site:medrxiv.org dexamethason* outpatient* out-patient* "non-hospitalized" "non-hospitalised" nonhospital* "primary care" mild early site:biorxiv.org dexamethason* outpatient* out-patient* "non-hospitalized" "non-hospitalised" nonhospital* "primary care" mild early site:preprints.org

Totaal aantal resultaten 142 (update 02-01-2023: 46 resultaten)
 (ontdubbeld)

Uitgangsvraag 3	Is hydroxychloroquine, hydroxychloroquine met azitromycine of hydroxychloroquine met azitromycine en zink (I) vergeleken met symptomatische behandeling zonder deze middelen (C) aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk (P)?
Zoekdatum	22-07-2020 (update 01-06-2022 met 65 nieuwe resultaten; update 28-01-2022 met 45 nieuwe resultaten)
Database	PubMed (71 resultaten)
Zoektermen	("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment"[supplementary concept] OR ("Coronavirus"[mh] OR "Coronavirus Infections"[Mh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab] OR covid[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[tiab] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[all] OR epidemic[all] OR epidemic*[tiab] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR ncov-2019[tiab] OR coronavirus-2[tiab] OR syndrome-cov-2[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) AND ("General Practice"[mh] OR "Comprehensive Health Care"[Mesh:noexp] OR "Primary Health Care"[mh] OR "Physicians, Primary Care"[mh] OR "Physicians, Family"[mh] OR "Outpatients"[mh] OR "Outpatient Clinics, Hospital"[mh] OR "Ambulatory Care"[mh] OR primary-healthcare[tiab] OR primary-care[tiab] OR primary-health-care[tiab] OR family-medicine[tiab] OR general-practi*[tiab] OR family-doctor*[tiab] OR family-physician*[tiab] OR family-practi*[tiab] OR GPs[tiab] OR primary-care[ad] OR outpatient*[tiab] OR out-patient*[tiab] OR ambulatory[tiab] OR nonhospital*[tiab] OR non-hospital*[tiab] OR mild-disease[tiab] OR mild-corona*[tiab] OR mild-covid*[tiab] OR mild-symptom*[tiab] OR mild-to-moderate[tiab] OR presymptom*[tiab] OR pre-symptom*[tiab] OR early-disease[tiab] OR early-treatment*[tiab] OR early-therap*[tiab] OR early-administration[tiab] OR (early[ti] AND (treatment*[ti] OR therap*[ti] OR administrat*[ti]))) OR mild[ti]) AND ("Hydroxychloroquine"[mh] OR hydroxychloro*[tiab] OR hydroxy-chloro*[tiab] OR HCQ[tiab] OR oxychloroquine[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR candidate-drug*[ti] OR antimalaria*[ti] OR anti-malaria*[ti]) NOT ("child"[mesh] NOT "adult"[mesh])
Database	Embase (49 resultaten)
Zoektermen	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR ('SARS-related coronavirus'/exp OR 'Coronavirus infection'/exp OR pneumonia virus*:ab,ti OR cov:ab,ti OR covid:ab,ti) AND (outbreak:ab,ti OR wuhan:ab,ti OR novel:ab,ti OR 19:ab,ti OR 2019:ab,ti OR epidem* OR epidemic OR epidemic*:ab,ti OR pandem* OR new:ab,ti)) OR coronavirus*:ab,ti OR corona virus*:ab,ti OR ncov:ab,ti OR 2019ncov:ab,ti OR covid19:ab,ti OR sars-cov-2:ab,ti OR sars2:ab,ti OR ncov-2019:ab,ti OR coronavirus-2:ab,ti OR syndrome-cov-2:ab,ti OR severe acute respiratory syndrome cov*:ab,ti OR cov2:ab,ti) AND [1-12-2019]/sd NOT [1-1-2030]/sd AND ('general practice'/exp OR 'primary health care'/exp OR 'general practitioner'/exp OR 'outpatient'/exp OR 'outpatient department'/exp OR 'ambulatory care'/exp OR primary-healthcare:ab,ti OR primary-care:ab,ti OR primary-health-care:ab,ti OR family-medicine:ab,ti OR general-practi*:ab,ti OR family-doctor*:ab,ti OR family-physician*:ab,ti OR family-practi*:ab,ti OR GPs:ab,ti OR 'primary care':ff OR outpatient*:ab,ti OR out-patient*:ab,ti OR ambulatory:ab,ti OR nonhospital*:ab,ti OR non-hospital*:ab,ti OR mild-disease:ab,ti OR mild-corona*:ab,ti OR mild-covid*:ab,ti OR mild-symptom*:ab,ti OR mild-to-moderate:ab,ti OR presymptom*:ab,ti OR pre-symptom*:ab,ti OR early-

	disease:ab,ti OR early-treatment*:ab,ti OR early-therap*:ab,ti OR early-administration:ab,ti OR (early:ti AND (treatment*:ti OR therap*:ti OR administrat*:ti)) OR mild:ti OR 'residential home'/exp OR 'nursing home'/exp OR 'assisted living facility'/exp OR 'home care'/exp OR residential:ab,ti OR home-care:ab,ti OR nursing-home*:ab,ti OR assisted-living:ab,ti OR home:ti) AND ('hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloro*:ab,ti OR hydroxy-chloro*:ab,ti OR HCQ:ab,ti OR oxychloroquine:ab,ti OR chloroquin*:ab,ti OR candidate-drug*:ti OR antimalaria*:ti OR anti-malaria*:ti) NOT ('child'/exp NOT 'adult'/exp)
Database	Preprints via: google scolar, bioRxiv (biorxiv.org), Preprints (preprints.org), EuropePMC (europepmc.org), Medrxiv (medrxiv.org) (ongeveer 87 resultaten)
Zoektermen	<p>Via EuropePMC</p> <p>("2019-nCoV" OR "2019nCoV" OR "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "COVID19" OR "COVID" OR "SARS-nCoV" OR ("wuhan" AND "coronavirus") OR "Coronavirus" OR "Corona virus" OR "corona-virus" OR "corona viruses" OR "coronaviruses" OR "SARS-CoV" OR "Orthocoronavirinae" OR "MERS-CoV" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome" OR "Middle East Respiratory Syndrome" OR ("SARS" AND "virus") OR "soluble ACE2" OR ("ACE2" AND "virus") OR ("ARDS" AND "virus") or ("angiotensin-converting enzyme 2" AND "virus")) AND (hydroxychloroquine OR HCQ Or choloroquine) AND (SRC:PPR) AND (outpatient OR outpatients OR "primary care" OR "out-patients" OR "general practice")</p> <p>Via Google Scholar</p> <p>hydroxychloroquine hcq chloroquine outpatient* out-patient* "non-hospitalized" "non-hospitalised" nonhospital* "primary care" mild site:medrxiv.org</p> <p>hydroxychloroquine hcq chloroquine outpatient* out-patient* "non-hospitalized" "non-hospitalised" nonhospital* "primary care" mild site:biorxiv.org</p> <p>hydroxychloroquine hcq chloroquine outpatient* out-patient* "non-hospitalized" "non-hospitalised" nonhospital* "primary care" mild site:preprints.org</p>
Totaal aantal resultaten (ontdubbeld)	174

Uitgangsvraag 4	Is ivermectine naast de gebruikelijke symptomatische behandeling (I) vergeleken met alleen symptomatische behandeling (C) aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met COVID-19 in de huisartsenpraktijk?
Zoekdatum	21-12-2020 (update 04-10-2021; update 28-01-2022 met 34 nieuwe resultaten; update 14-04-2022 met 9 nieuwe resultaten); update 27-09-2022 met 23 nieuwe resultaten)
Database	PubMed (10 resultaten)
Zoektermen	<p>Systematic Reviews</p> <p>("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ((("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidemic*[tiab] OR epidemic[all] OR epidemic*[all] OR pandemic*[all] OR new[tiab]))) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-</p>

CoV-2”[Mesh] OR “COVID-19 Testing”[Mesh] OR “COVID-19 Vaccines”[Mesh] OR “pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related” [Supplementary Concept] OR “COVID-19 serotherapy” [Supplementary Concept] OR “post-acute COVID-19 syndrome” [Supplementary Concept] OR “spike protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “COVID-19 drug treatment” [Supplementary Concept] OR “nucleocapsid phosphoprotein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “mRNA-1273 vaccine” [Supplementary Concept] OR “Ad5-nCoV vaccine” [Supplementary Concept] OR “Covid-19 aAPC vaccine” [Supplementary Concept] OR “lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus” [Supplementary Concept] OR “COVID-19 stress syndrome” [Supplementary Concept] OR “ChAdOx1 COVID-19 vaccine” [Supplementary Concept] OR “COVID-19 post-intensive care syndrome” [Supplementary Concept] OR “ORF1ab polyprotein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept]) OR (“ORF8 protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “ORF7a protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “ORF6 protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “ORF7b protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “ORF3a protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “membrane protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “envelope protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept]) AND (“Ivermectin”[Mh] OR ivermectin*[tiab] OR stromectol[tiab] OR mectizan[tiab] OR eqvalan[tiab] OR ivomec[tiab] OR MK933[all fields] OR MK-933[all fields]) AND ((“Meta-Analysis” [Publication Type] OR “Meta-Analysis as Topic”[Mesh] OR metaanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] or metanaly*[tiab] OR “Systematic Review” [Publication Type] OR systematic[sb] OR “Cochrane Database Syst Rev”[Journal] or prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR ((systemati*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti])) OR systematic review*[tiab] OR scoping review*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR structured literature review*[tiab] OR systematic qualitative review*[tiab] OR systematic quantitative review*[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematic literature review*[tiab] OR systematic integrative literature review*[tiab] OR systematically review*[tiab] OR scoping literature review*[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review*[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review*[tiab] OR Systematic mixed studies review*[tiab] OR Systematized literature review*[tiab] OR Systematic overview*[tiab] OR Systematic narrative review*[tiab] OR ((systemati*[tiab] OR literature[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR structured[tiab] OR comprehensive*[tiab] OR systemic*[tiab]) AND search*[tiab]) OR (Literature[ti] AND review[ti] AND (database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR search*[tiab])) OR ((data extraction[tiab] OR data source*[tiab]) AND study selection[tiab]) OR (search strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source*[tiab] AND data synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR ((critical[ti] OR rapid[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR synthe*[ti])) OR (((critical*[tiab] OR rapid*[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR synthe*[tiab]) AND (search*[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab]))) OR metasynthe*[tiab] OR meta-synthe*[tiab]))

RCT's
((“COVID-19”[Supplementary Concept] OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”[Supplementary Concept] OR ((“Coronavirus”[MeSH Terms] OR “Coronavirus Infections”[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemic[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR “covid 19”[tiab] OR “sars cov 2”[tiab] OR sars2[tiab] OR “ncov 2019”[tiab] OR “sars coronavirus 2”[tiab] OR “sars corona virus 2”[tiab] OR “severe acute respiratory syndrome cov 2”[tiab] OR “severe acute respiratory syndrome cov2”[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND (“2019/12”[Date - Entrez] : “3000”[Date - Entrez]) OR (“COVID-19”[Mesh] OR “SARS-CoV-2”[Mesh] OR “COVID-19 Testing”[Mesh] OR “COVID-19 Vaccines”[Mesh] OR “pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related” [Supplementary Concept] OR “COVID-19 serotherapy” [Supplementary Concept] OR “post-acute COVID-

	<p>19 syndrome" [Supplementary Concept] OR "spike protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR "nucleocapsid phosphoprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "mRNA-1273 vaccine" [Supplementary Concept] OR "Ad5-nCoV vaccine" [Supplementary Concept] OR "Covid-19 aAPC vaccine" [Supplementary Concept] OR "lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 stress syndrome" [Supplementary Concept] OR "ChAdOx1 COVID-19 vaccine" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 post-intensive care syndrome" [Supplementary Concept] OR "ORF1ab polyprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept]) OR ("ORF8 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF6 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7b protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF3a protein, SARSCoV-2" [Supplementary Concept] OR "membrane protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "envelope protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept])) AND ("Ivermectin"[Mh] OR ivermectin*[tiab] OR stromectol[tiab] OR mectizan[tiab] OR eqvalan[tiab] OR ivomec[tiab] OR MK933[all fields] OR MK-933[all fields]) AND (Randomized controlled trial[pt] OR Randomized controlled trials as topic[mh] OR random*[tiab] OR rct[tiab] OR rcts[tiab] OR pragmatic-clinical-trial*[tiab] OR practical-clinical-trial*[tiab] OR non-inferiority trial*[tiab] OR noninferiority trial*[tiab] OR superiority trial*[tiab] OR equivalence clinical trial*[tiab])</p>
Database	Embase (12 resultaten)
Zoektermen	<p>Systematic Reviews</p> <p>('coronavirus disease 2019'/exp OR ('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:-ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*':ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py) AND ('ivermectin'/exp/mj OR ivermectin*:ab,ti,kw OR stromectol:ab,ti,kw OR mectizan:ab,ti,kw OR eqvalan:ab,ti,kw OR ivomec:ab,ti,kw OR MK933:ab,ti,kw OR MK-933:ab,ti,kw OR ('ivermectin'/exp AND macrolid*:ti)) AND ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR (((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthe*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman' / exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial':it OR 'note':it)</p> <p>RCT's</p> <p>('coronavirus disease 2019'/exp OR ('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:-ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*':ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND</p>

	[2019-2020]/py) AND ('ivermectin'/exp/mj OR ivermectin*:ab,ti,kw OR stromectol:ab,ti,kw OR mectizan:ab,ti,kw OR eqvalan:ab,ti,kw OR ivomec:ab,ti,kw OR MK933:ab,ti,kw OR MK-933:ab,ti,kw OR ('ivermectin'/exp AND macrolid*:ti)) AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT ('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial':it OR 'note':it)
Database	Preprints via: google scolar en WHO (98 resultaten)
Zoektermen	WHO database (tw:(ivermectin*) AND db:(“COVIDWHO” OR “PREPRINT-MEDRXIV” OR “ELSEVIER” OR “GREY-COVIDWHO” OR “LILACS” OR “PREPRINT-BIORXIV”)) Via Google Scholar (aanvullend) intitle:”ivermectin” covid19 ”covid 19” 2019ncov ”2019 ncov cov coronavirus” ”2019 novel new coronavirus cov” preprint*
Totaal aantal resultaten (ontdubbeld)	65

Uitgangsvraag 5	Is een inhalatiecorticosteroïd (I) aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met milde tot matige klachten in de huisartsenpraktijk (P)?
Zoekdatum	20-04-2021 (update 4-10-2021; update 28-01-2022 met 79 nieuwe resultaten; update 23-03-2023 met 110 resultaten; eindsearch 17-08-2023 met 48 resultaten)
Database	PUBMED (28 resultaten) (update 23-03-2023: 25 resultaten)
Zoektermen	("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh>NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidemic*[tiab] OR epidemic[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19 Testing"[Mesh] OR "COVID-19 Vaccines"[Mesh] OR "pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept] OR "post-acute COVID-19 syndrome" [Supplementary Concept] OR "spike protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR "nucleocapsid phosphoprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "mRNA-1273 vaccine" [Supplementary Concept] OR "Ad5-nCoV vaccine" [Supplementary Concept] OR "Covid-19 aAPC vaccine" [Supplementary Concept] OR "lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 stress syndrome" [Supplementary Concept] OR "ChAdOx1 COVID-19 vaccine" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 post-intensive care syndrome" [Supplementary Concept] OR "ORF1ab polyprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept]) OR ("ORF8 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF6 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7b protein, SARS-CoV-2"

[Supplementary Concept] OR "ORF3a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "membrane protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "envelope protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept])
 AND ("Budesonide"[Mh] OR budesonid*[tiab] OR Pulmicort[tiab] OR Rhinocort[tiab] OR Horacort[tiab] OR Entocort[tiab] OR "Fluticasone"[Mh] OR "ciclesonide" [Supplementary Concept] OR "Beclomethasone"[Mh] OR fluticasone*[tiab] OR flixotide[tiab] OR flovent[tiab] OR beclomethason*[tiab] OR beclometason*[tiab] OR beclo*[tiab] OR beclazon*[tiab] OR beclamet[tiab] OR ciclesonid*[tiab] OR ("Glucocorticoids"[Mh] OR "Glucocorticoids" [Pharmacological Action] OR corticosteroid*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab]) AND ("Nebulizers and Vaporizers"[Mh] OR "Administration, Inhalation"[Mh] OR "Aerosols"[Mh] OR inhal*[tiab] OR nebuli*[tiab] OR vapor*[tiab] OR atomi*[tiab] OR aerosol*[tiab] OR intranasal[tiab] OR nasal[tiab] OR spray[tiab] OR sprays[tiab])))
 AND (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR metaanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] or metanaly*[tiab] OR "Systematic Review" [Publication Type] OR systematic[sb] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] or prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR ((systemati*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti]))) OR systematic review*[tiab] OR scoping review*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR structured literature review*[tiab] OR systematic qualitative review*[tiab] OR systematic quantitative review*[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematic literature review*[tiab] OR systematic integrative literature review*[tiab] OR systematically review*[tiab] OR scoping literature review*[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review*[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review*[tiab] OR Systematic mixed studies review*[tiab] OR Systematized literature review*[tiab] OR Systematic overview*[tiab] OR Systematic narrative review*[tiab] OR ((systemati*[tiab] OR literature[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR structured[tiab] OR comprehensive*[tiab] OR systemic*[tiab]) AND search*[tiab])) OR (Literature[ti] AND review[ti] AND (database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR search*[tiab])) OR ((data extraction[tiab] OR data source*[tiab]) AND study selection[tiab]) OR (search strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source*[tiab] AND data synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR ((critical[ti] OR rapid[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR synthe*[ti])) OR (((critical*[tiab] OR rapid*[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR synthe*[tiab])) AND (search*[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab]))) OR metasynthe*[tiab] OR meta-synthe*[tiab]))
 OR ("randomized controlled trial"[pt] OR rct[tiab] OR ((random*[tiab] AND (controlled[tiab] OR control[tiab] OR placebo[tiab] OR versus[tiab] OR vs[tiab] OR group[tiab] OR groups[tiab] OR comparison[tiab] OR compared[tiab] OR arm[tiab] OR arms[tiab] OR crossover[tiab] OR cross-over[tiab])) AND (trial[tiab] OR study[tiab]))) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR triple[tiab]) AND (masked[tiab] OR blind*[tiab]))) OR pragmatic clinical trial*[tiab] OR practical clinical trial*[tiab] OR non-inferiority trial*[tiab] OR noninferiority trial*[tiab] OR superiority trial*[tiab] OR equivalence clinical trial*[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR "randomised clinical trial"[tiab]))

Database	EMBASE (41 resultaten) (update 23-03-2023: 129 resultaten)
Zoektermen	('coronavirus disease 2019'/exp OR ('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*':ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py) AND

('budesonide'/exp OR budesonid*:ab,ti,kw OR Pulmicort:ab,ti,kw OR Rhinocort:ab,ti,kw OR Horacort:ab,ti,kw OR Entocort:ab,ti,kw OR 'fluticasone'/exp OR 'ciclesonide'/exp OR 'beclometasone'/exp OR fluticason*:ab,ti,kw OR flixotide:ab,ti,kw OR flovent:ab,ti,kw OR beclomethason*:ab,ti,kw OR beclometason*:ab,ti,kw OR beclo*:ab,ti,kw OR beclazon*:ab,ti,kw OR beclamet:ab,ti,kw OR ciclesonid*:ab,ti,kw OR ((('glucocorticoid'/exp OR corticosteroid*:ab,ti,kw OR glucocorticoid*:ab,ti,kw) AND ('inhalational drug administration'/exp OR 'aerosol'/exp OR 'inhaler'/exp OR 'aerosol generator'/exp OR 'nebulizer'/exp OR inhal*:ab,ti,kw OR nebuli*:ab,ti,kw OR vapor*:ab,ti,kw OR atomi*:ab,ti,kw OR aerosol*:ab,ti,kw OR intranasal:ab,ti,kw OR nasal:ab,ti,kw OR spray:ab,ti,kw OR sprays:ab,ti,kw))) AND (('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthe*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':ti,ab) OR ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti)) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial'/it OR 'note':it)	
Database	Preprints via: Google Scholar, bioRxiv (biorxiv.org), Preprints (preprints.org), EuropePMC (europepmc.org), Medrxiv (medrxiv.org) (69 resultaten)
Zoektermen	Via WHO-database (https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/ incl MedrXiv, biorXiv, ArXiv, etc.) (tw:(budesonid*)) 36 resultaten, excl medline 24 resultaten tw:"inhaled corticosteroids" OR tw:"inhaled glucocorticoids" 83 resultaten, excl medline 50 resultaten Via Google Scholar intitle:"budesonide" intitle:"inhaled corticosteroids" intitle:"inhaled glucocorticoids" covid19 covid 19 2019ncov "2019 ncov cov coronavirus" "2019 novel new coronavirus cov" trial* filter vanaf 2020 ca. 20 resultaten
Totaal aantal resultaten (ontdubbeld)	142 (update 23-03-2023: 110 resultaten)

Uitgangsvraag 6	Is nirmatrelvir/ritonavir (I) aan te bevelen bij de behandeling van volwassen COVID-19-patiënten met klachten in de huisartspraktijk (P)?
Zoekdatum	28-02-2022 (update 12-05-2022 met 9 nieuwe resultaten; update 7-10-2022 met 40 nieuwe resultaten; update 17-08-2023 met 87 resultaten)
Database searched	PUBMED (6 resultaten)

Zoektermen	<p>("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ((("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemic[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab]))) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR "covid*[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sarscov2[tiab] OR sarscov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19 Testing"[Mesh] OR "COVID-19 Vaccines"[Mesh] OR "pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept] OR "post-acute COVID-19 syndrome" [Supplementary Concept] OR "spike protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR "nucleocapsid phosphoprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "mRNA-1273 vaccine" [Supplementary Concept] OR "Ad5-nCoV vaccine" [Supplementary Concept] OR "Covid-19 aAPC vaccine" [Supplementary Concept] OR "lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 stress syndrome" [Supplementary Concept] OR "ChAdOx1 COVID-19 vaccine" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 post-intensive care syndrome" [Supplementary Concept] OR "ORF1ab polyprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR ("ORF8 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF6 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7b protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF3a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "membrane protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "envelope protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept])</p> <p>AND ("nirmatrelvir and ritonavir drug combination"[Supplementary Concept] OR paxlovid[tiab] OR ((("nirmatrelvir" [Supplementary Concept] OR nirmatrelvir[tiab])) AND ("Ritonavir"[Mh] OR ritonavir[tiab])))</p> <p>AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])</p>
Systematische reviews	<p>AND (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR metaanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR systematic[sb] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] or prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR ((systemati*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti]))) OR systematic review*[tiab] OR scoping review*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR structured literature review*[tiab] OR systematic qualitative review*[tiab] OR systematic quantitative review*[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematic literature review*[tiab] OR systematic integrative literature review*[tiab] OR systematically review*[tiab] OR scoping literature review*[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review*[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review*[tiab] OR Systematic mixed studies review*[tiab] OR Systematized literature review*[tiab] OR Systematic overview*[tiab] OR Systematic narrative review*[tiab] OR ((systemati*[tiab] OR literature[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR structured[tiab] OR comprehensive*[tiab] OR systemic*[tiab]) AND search*[tiab])) OR ((data extraction[tiab] OR data source*[tiab] AND study selection[tiab]) OR (search strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source*[tiab] AND data synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR ((critical[ti] OR rapid[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR synthe*[ti]))) OR (((critical*[tiab] OR rapid*[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR synthe*[tiab])) AND (search*[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab]))) OR metasynthe*[tiab] OR meta-synthe*[tiab]))</p>

	<p>RCT's</p> <p>AND (((("randomized controlled trial"[pt] OR rct[tiab] OR ((random*[tiab] AND (controlled[tiab] OR control[tiab] OR placebo[tiab] OR versus[tiab] OR vs[tiab] OR group[tiab] OR groups[tiab] OR comparison[tiab] OR compared[tiab] OR arm[tiab] OR arms[tiab] OR crossover[tiab] OR cross-over[tiab])) AND (trial[tiab] OR study[tiab]))) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR triple[tiab]) AND (masked[tiab] OR blind*[tiab]))) OR pragmatic clinical trial*[tiab] OR practical clinical trial*[tiab] OR non-inferiority trial*[tiab] OR noninferiority trial*[tiab] OR superiority trial*[tiab] OR equivalence clinical trial*[tiab] OR "randomized clinical trial"[tiab] OR "randomised clinical trial"[tiab]))) NOT (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR metaanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] or metanaly*[tiab] OR "Systematic Review" [Publication Type] OR systematic[sb] OR "Cochrane Database Syst Rev" [Journal] or prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR ((systemati*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti])) OR systematic review*[tiab] OR scoping review*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR structured literature review*[tiab] OR systematic qualitative review*[tiab] OR systematic quantitative review*[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematic literature review*[tiab] OR systematic integrative literature review*[tiab] OR systematically review*[tiab] OR scoping literature review*[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review*[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review*[tiab] OR Systematic mixed studies review*[tiab] OR Systematized literature review*[tiab] OR Systematic overview*[tiab] OR Systematic narrative review*[tiab] OR ((systemati*[tiab] OR literature[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR structured[tiab] OR comprehensive*[tiab] OR systemic*[tiab]) AND search*[tiab])) OR (Literature[ti] AND review[ti] AND (database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR search*[tiab]))) OR ((data extraction[tiab] OR data source*[tiab]) AND study selection[tiab]) OR (search strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source*[tiab] AND data synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR ((critical[ti] OR rapid[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR synthe*[ti])) OR (((critical*[tiab] OR rapid*[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR synthe*[tiab])) AND (search*[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab]))) OR metasynthe*[tiab] OR meta-synthe*[tiab])))))</p>
Database searched	EMBASE (6 resultaten)
Zoektermen	<p>('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR 'ag0302-covid19 vaccine'/exp OR 'anti-sars-cov-2 agent'/exp OR 'brescia covid respiratory severity scale'/exp OR 'covid-19 anxiety scale'/exp OR 'covid-19-associated meningoencephalitis'/exp OR 'covid-19 related psychological distress'/exp OR 'covid-19 severity score'/exp OR 'covid-19 testing'/exp OR 'covid-gram critical illness risk score'/exp OR 'covid stress scales'/exp OR 'sars-cov-2 convalescent plasma'/exp OR 'coronavirus disease 2019 breathalyzer'/exp OR 'post-covid-19 functional status scale'/exp OR 'sars-cov-2 antibody'/exp OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars coronavirus test kit'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR covid*:ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw OR coronaviru*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) AND ('paxlovid'/exp OR paxlovid:ab,ti,kw OR ((nirmatrelvir:ab,ti,kw OR pf7321332:ab,ti,kw OR pf-7321332:ab,ti,kw) AND ('ritonavir'/exp OR ritonavir:ab,ti,kw))) AND [2019-2030]/py</p> <p>Systematische reviews</p> <p>AND ((('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of</p>

systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT ('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial'/it OR 'note':it)

RCT's

AND (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT ('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial'/it OR 'note':it) NOT (((meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR ('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT ('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial'/it OR 'note':it)))

Totaal aantal resultaten
(ontdubbeld)

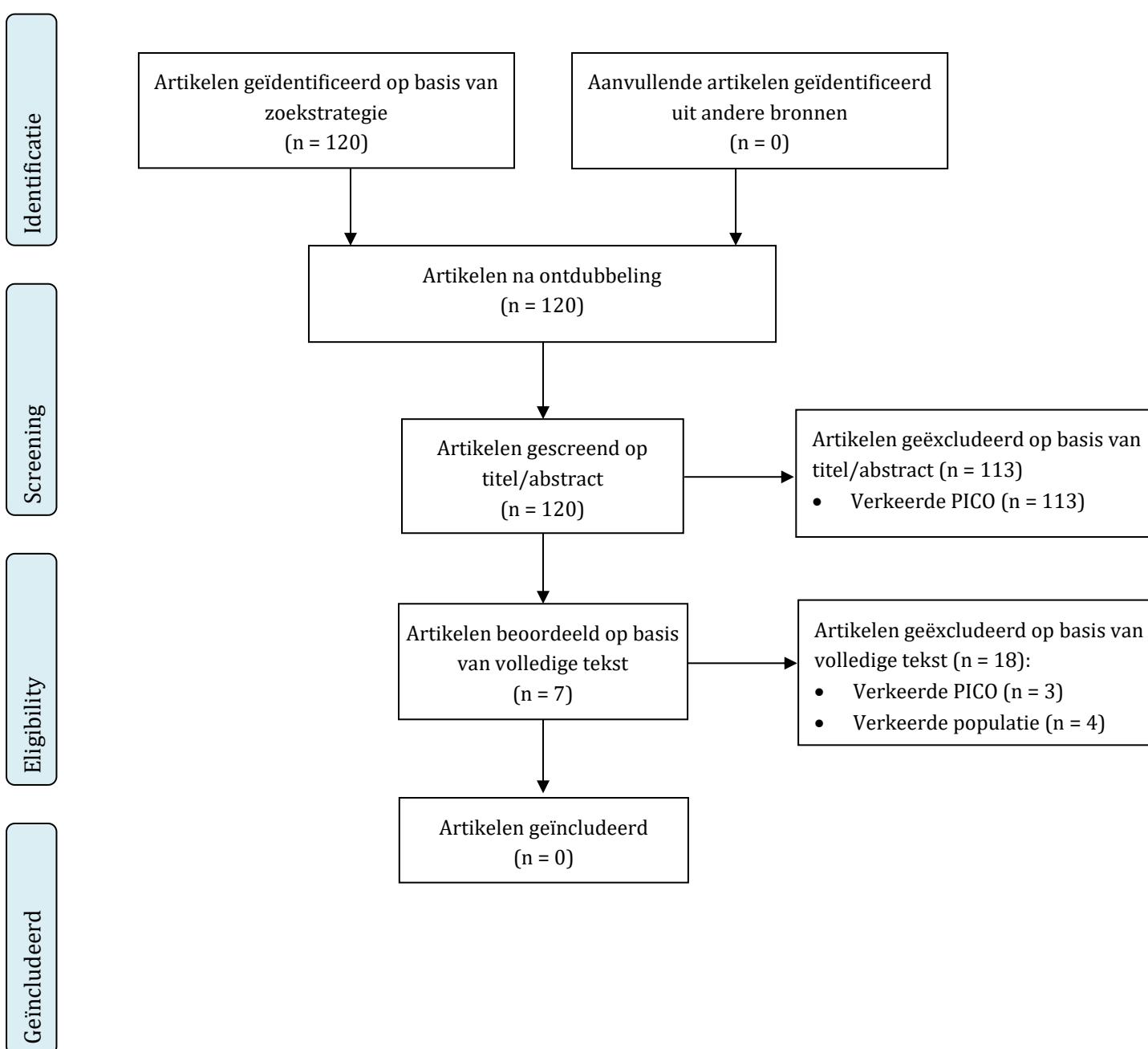
5

Bijlage 5 PRISMA-stroomdiagram per zoekvraag

Uit: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses): The PRISMA Statement. PLoS Med 2009;6:e1000097.

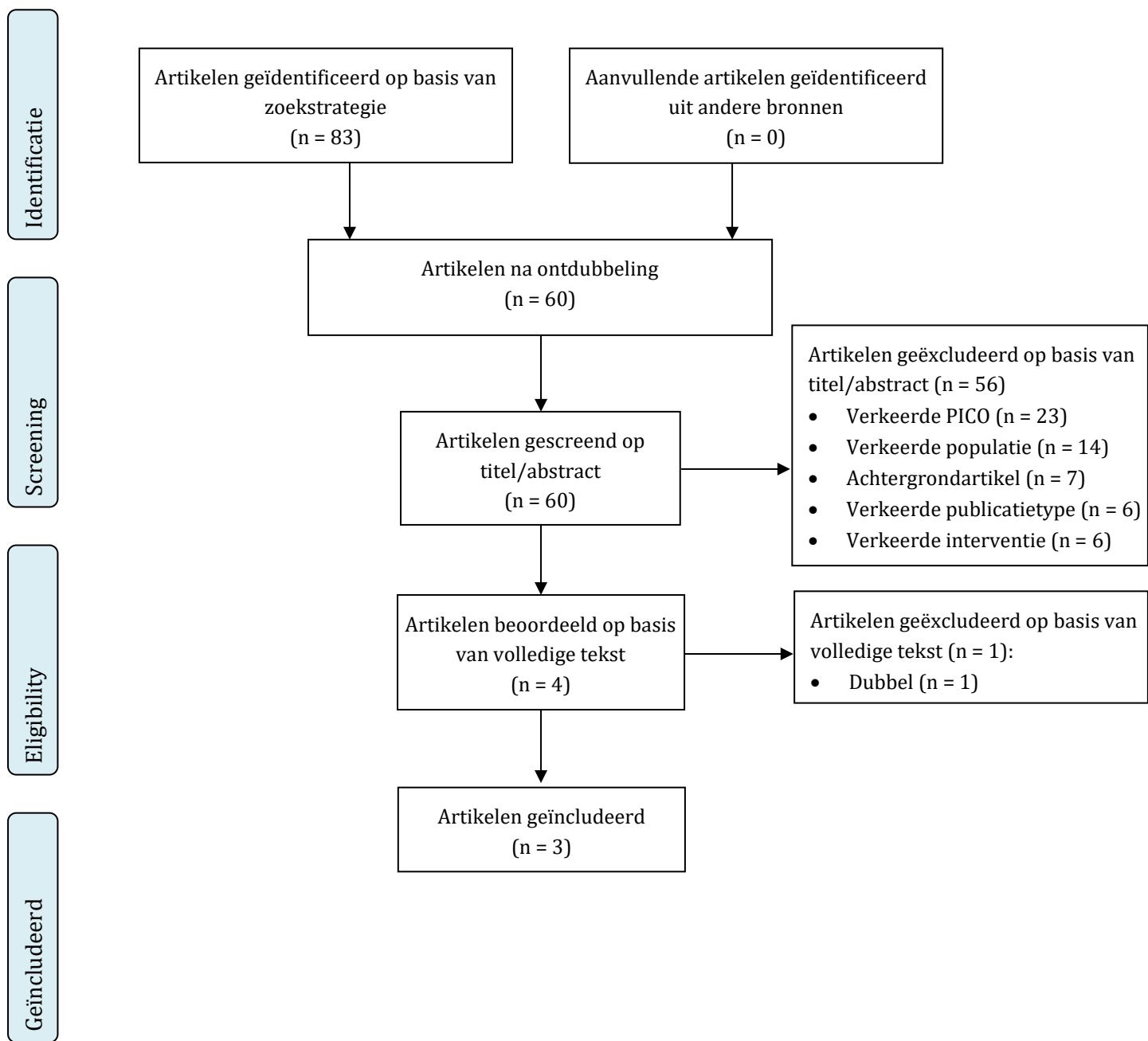
Uitgangsvraag

1a. Is er een groep patiënten met COVID-19 die baat heeft bij preventief acetylsalicyzuur in de eerste lijn voor de uitkomstmaten veneuze trombo-embolie (VTE), cardiovasculaire ziekte, ziekenhuisopname en mortaliteit? (zoekactie 07-04-2021)



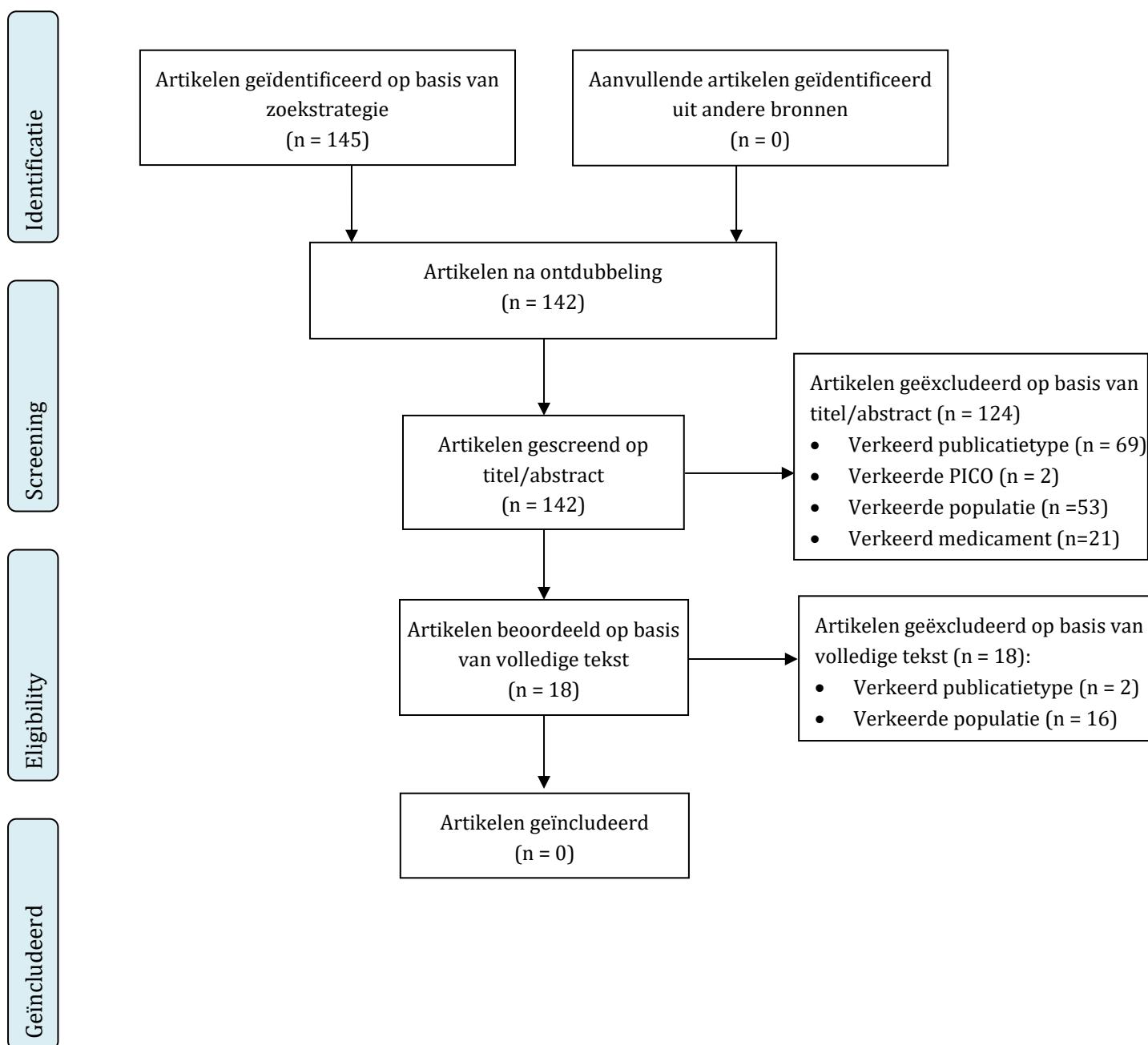
Uitgangsvraag

1b. Is tromboseprophylaxe (acetylsalicylzuur, LMWH, directe orale anticoagulantia (DOAC)) aan te bevelen bij (een specifieke groep) patiënten met COVID-19 in de huisartsenpraktijk? (zoekactie 27-02-2022)



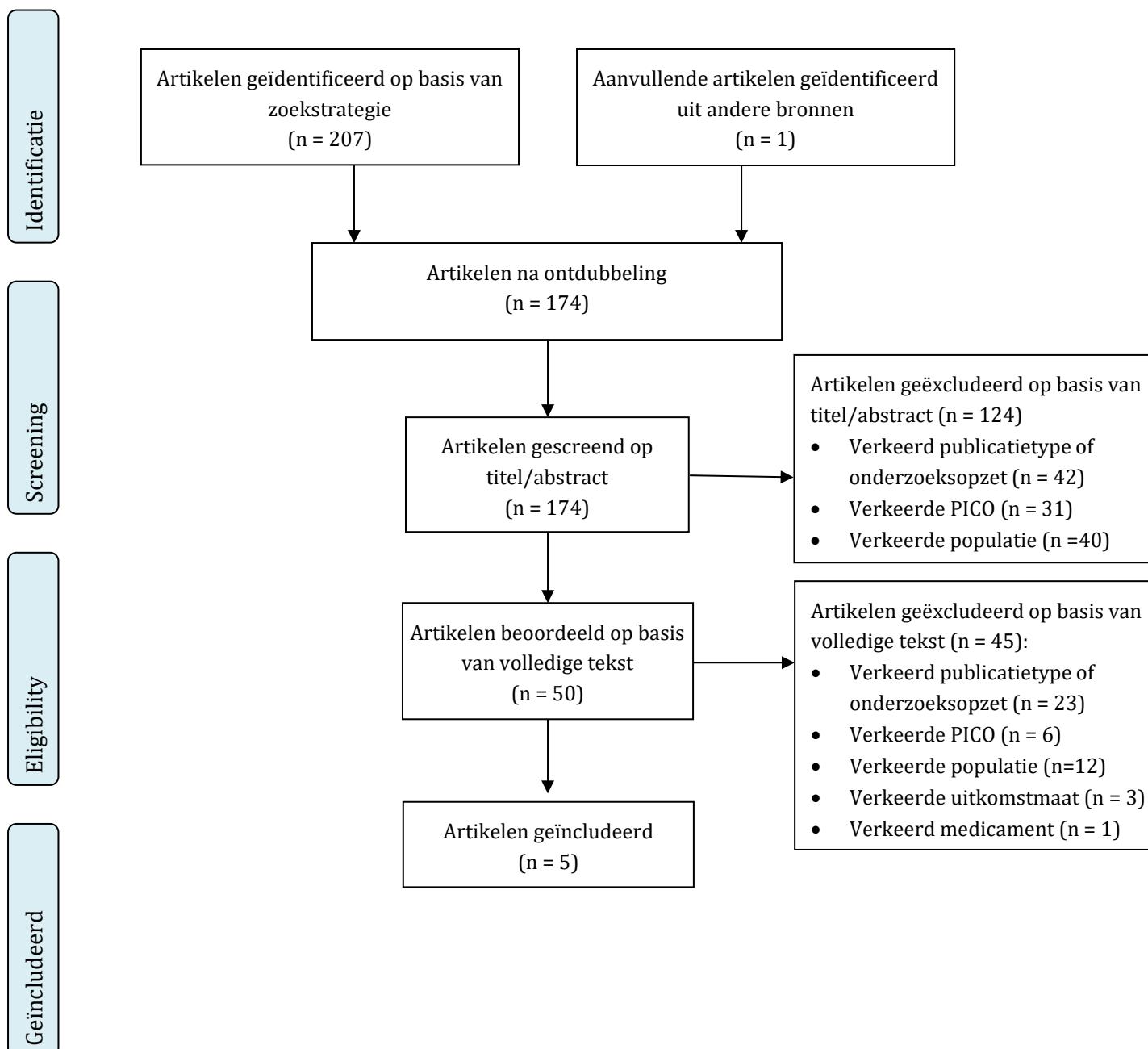
Uitgangsvraag

2. Is dexamethason aan te bevelen bij de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk? (zoekactie 28-08-2020)



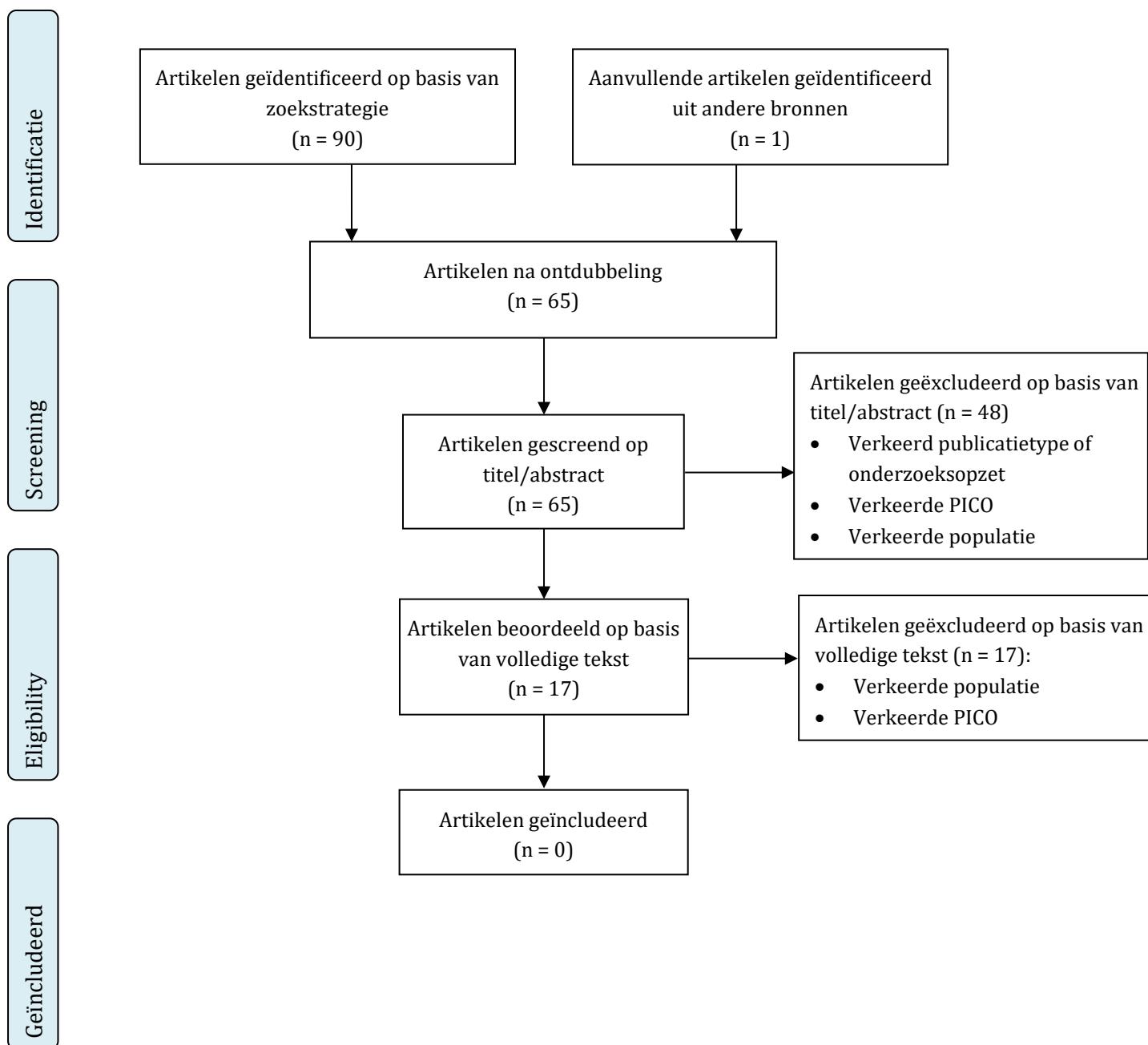
Uitgangsvraag

3. Is hydroxychloroquine, hydroxychloroquine met azitromycine of hydroxychloroquine met azitromycine en zink vergeleken met symptomatische behandeling zonder deze middelen aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met milde tot matige COVID-19-klachten in de huisartsenpraktijk? (zoekactie 22-07-2020)



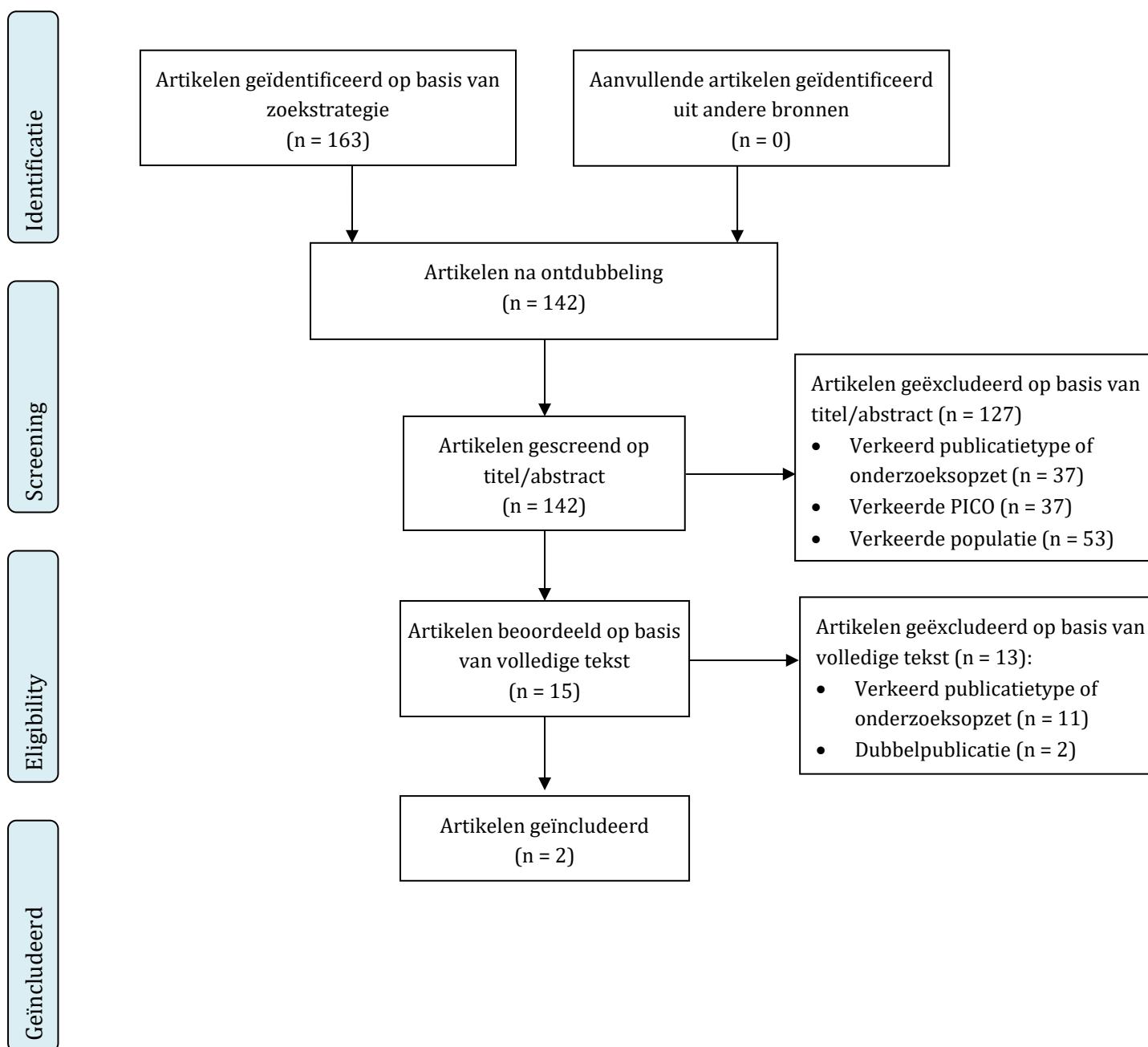
Uitgangsvraag

4. Is ivermectine naast de gebruikelijke symptomatische behandeling vergeleken met alleen symptomatische behandeling aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met (een vermoeden van) COVID-19 in de huisartsenpraktijk? (zoekactie 21-12-2020)



Uitgangsvraag

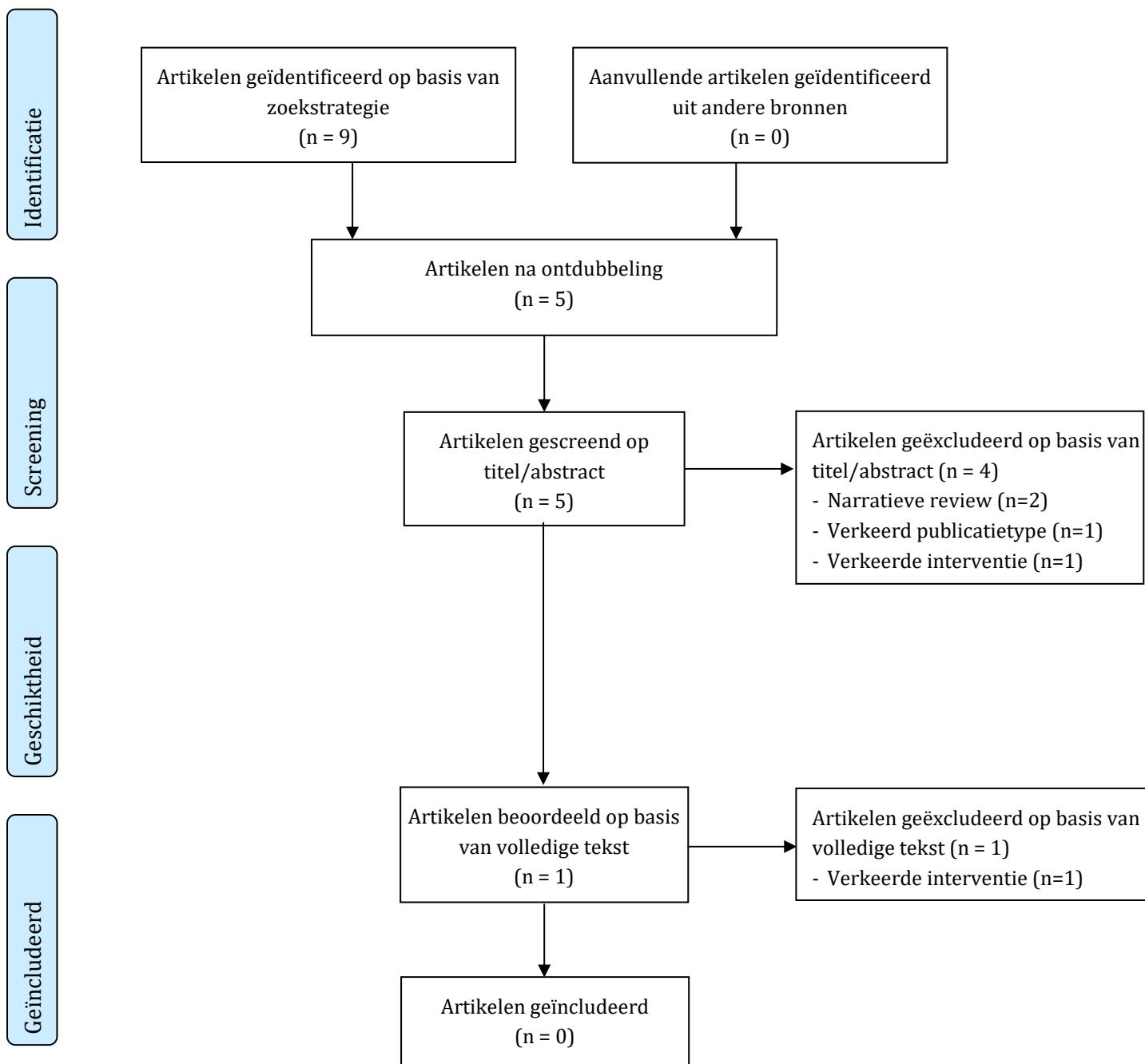
5. Is een inhalatiecorticosteroïd aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met milde tot matige klachten in de huisartsenpraktijk? (zoekactie 20-04-2021)

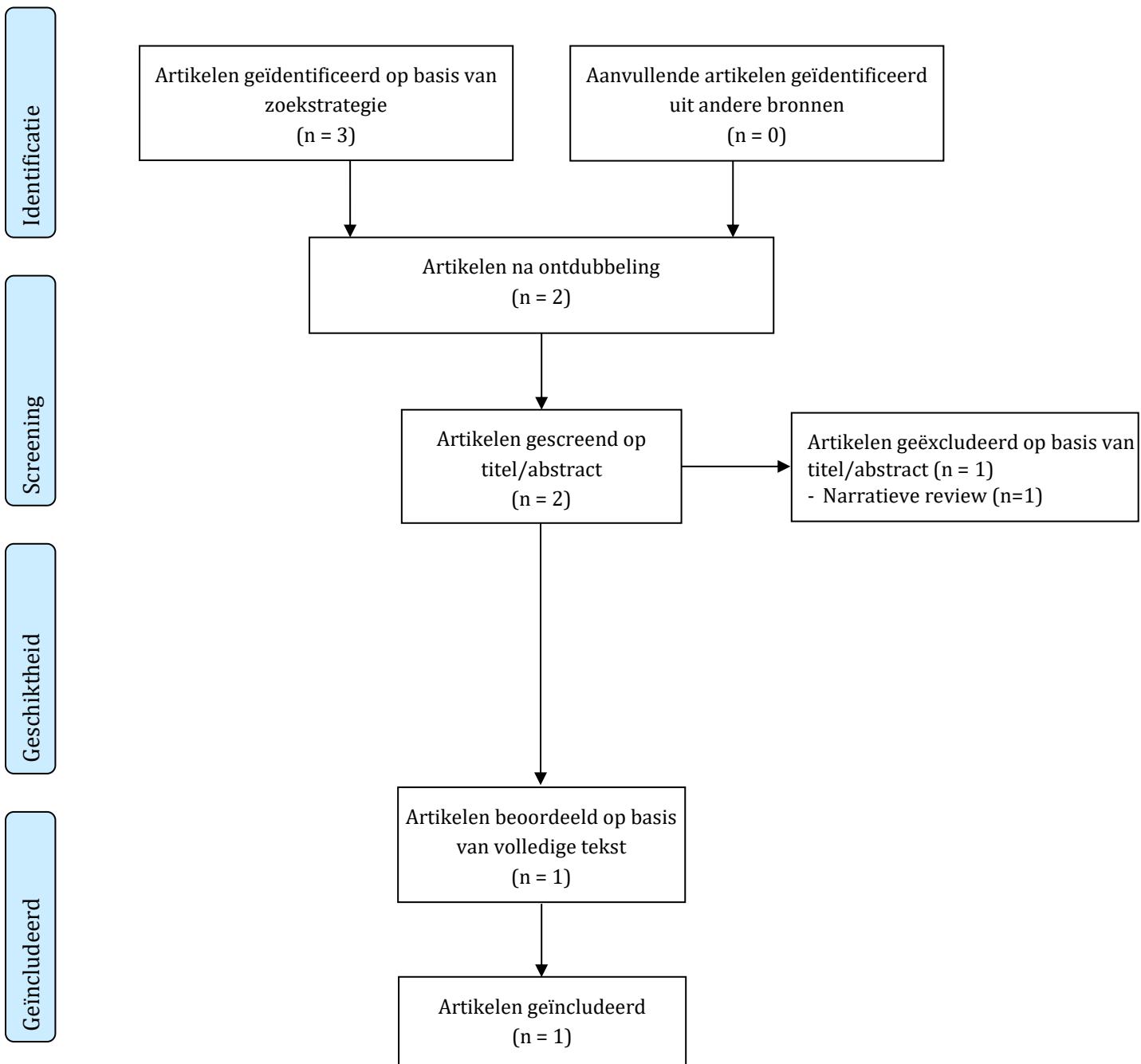


Uitgangsvraag

6: Is nirmatrelvir plus ritonavir aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met klachten in de huisartsenpraktijk? (zoekactie 28-02-2022)

Systematische reviews





Bijlage 6: Geëxcludeerde studies

Uitgangsvraag 1b: Is tromboseprofylaxe (acetylsalicyzuur, LMWH, directe orale anticoagulantia (DOAC)) aan te bevelen bij (een specifieke groep) patiënten met COVID-19 in de huisartsenpraktijk?

RCT zoekactie (02-01-2023)

Auteur en jaar	Redenen voor exclusie
Voci 2023	Het betreft een latere publicatie (90 dagen follow-up) van het onderzoek van Barco et al (2022). Het onderzoek van Barco et al is geïncludeerd.
Eikelboom 2022	Gegevens over patiënten met alleen acetylsalicyzuur versus controle zonder colchicine worden niet apart beschreven.

Uitgangsvraag 4: Is ivermectine naast de gebruikelijke symptomatische behandeling vergeleken met alleen symptomatische behandeling aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met COVID-19 in de huisartsenpraktijk?

RCT zoekactie (14-04-2022)

Auteur en jaar	Redenen voor exclusie
Abbas 2022	Teveel inconsistenties: abstract past niet bij artikel en er zijn twijfels over de opzet en de populatie van het onderzoek. Zo gaat de abstract over 476 volwassenen met milde COVID-19 in Jinan, terwijl het artikel gaat over 202 volwassenen met COVID-19 met 'geschikte coronairen' in ziekenhuizen in Shanghai.

RCT's uit bestaande SR Popp 2021

Auteur en jaar	Redenen voor exclusie
Podder 2020	Verkeerde controlegroep: antibiotica
Chachar 2021	Tijdschrift niet geïndexeerd in de databases die wij doorzoeken

RCT zoekactie (27-09-2022)

Auteur en jaar	Redenen voor exclusie
Angkasekwai 2022	Verkeerde controlegroep: favipiravir
Naggie 2022	Preprint

Uitgangsvraag 5: Is een inhalatiecorticosteroïd aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met milde tot matige klachten in de huisartsenpraktijk?

RCT zoekactie (23-03-2023)

Auteur en jaar	Redenen voor exclusie
Naggie 2022	Preprint
Hobbs 2023	Het betreft een beschrijving van een eerder gepubliceerd geïncludeerd onderzoek van Yu et al 2021

Uitgangsvraag 6: Is nirmatrelvir plus ritonavir aan te bevelen bij de behandeling van bevestigde volwassen COVID-19-patiënten met klachten in de huisartsenpraktijk?

Systematische review zoekactie

Auteur en jaar	Redenen voor exclusie
Wen, 2022	Verkeerde interventie (alle antivirale middelen op 1 hoop)

RCT zoekactie

Auteur en jaar	Redenen voor exclusie
-	

Bijlage 7 Samenvatting onderzoekscharacteristieken

Tabel 3. Samenvatting onderzoekscharacteristieken (uitgangsvraag Ivermectine bij COVID-19)

Vallejos, 2021 IVERCOR-COVID19 trial NCT04529525	Patient group: adults with PCR-confirmed COVID-19 in the last 48h recruited between August 19, 2020 and February 22, 2021. Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 years - new onset of symptoms suggestive of COVID-19 e.g. new onset cough and/or fever, and/or loss of smell or taste within 7 days Exclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> - current home oxygen use - current/history hospitalization for COVID-19 - known allergy or contraindication to ivermectin - pregnant or breastfeeding women - concomitant use of (hydroxy)chloroquine or antiviral drugs - recent ivermectin use (<7 days) <u>All patients</u> N: 501 Mean age: 42 <u>Group 1</u> N: 250 Mean age: 42 Drop outs: 0 <u>Group 2</u> N: 251 Mean age: 42 Drop outs: 0	Group 1 Ivermectin; according to weight: ≤80 kg 12 mg; 80-110 kg 18 mg; >110 kg 24 mg for 2 days Group 2 Placebo	Hospitalization (%) Group 1: 14 (5.6%) Group 2: 21 (8.4%)	Deaths (%) Group 1: 4 (1.6%) Group 2: 3 (1.2%)	Funding: None Limitations: Low percentage of hospitalizations, dose of ivermectin and not including only high-risk population
Buonfrate, 2022 COVER study NCT04438850	Patient group: adults with newly diagnosed PCR-confirmed COVID-19 recruited between July 31, 2020 and May 26, 2021. Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 years - newly diagnosed with asymptomatic/oligosymptomatic COVID-19 Exclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> - requiring hospitalization or oxygen supplementation for COVID-19 - pregnant or breastfeeding women - known central nervous system disease - participants receiving dialysis - life expectancy < 6 months - warfarin treatment 	Group 1 Ivermectin 600 mcg/kg plus placebo for 5 days Group 2 Ivermectin 1200 mcg/kg for 5 days Group 3 Placebo	Hospitalization (%) Group 1: 1 (3.4%) Group 2: 3 (10%) Group 3: 0 (0%)	Deaths (%) NR	Funding: IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Hospital, which received funds for this trial from the Italian Ministry of Health. Medication was donated by Insud Pharma (Madrid, Spain). Limitations: Recruitment was stopped early because of a dramatic drop in cases.

	<p>- concomitant use of (hydroxy)chloroquine or antiviral drugs</p> <p>All patients N: 93 Median age: 47</p> <p>Group 1 N: 29 Median age: 47.0 Drop outs: 3</p> <p>Group 2 N: 32 Mean age: 44.5 Drop outs: 13</p> <p>Group 3 N: 32 Median age: 50.0 Drop outs: 2</p>											
Reis, 2022 TOGETHER platform trial NCT04727424	<p>Patient group: adults with confirmed COVID-19 within 7 days of symptom onset recruited between March 23, 2021 and August 6, 2021.</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 years - symptomatic SARS-CoV-2 positive adults who had symptoms up to 7 days and had at least one risk factor for disease progression <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - acute respiratory condition compatible with COVID-19 with hospitalization need - acute respiratory condition due to other causes than COVID-19 - severe terminal illness - acute flu - pregnant or breastfeeding women - surgery < 5 days <p>All patients N: 1358 Median age: 49</p> <p>Group 1 N: 679 Median age: 49 Drop outs: 0</p> <p>Group 2 N: 679 Mean age: 49 Drop outs: 0</p>	<p>Group 1 Ivermectin 400 mcg/kg for 3 days</p> <p>Group 2 Placebo</p>	<p>Hospitalization / emergency visit > 6 hours (%)</p> <table border="1"> <tr> <td>Group 1: 100 (14.7%)</td> </tr> <tr> <td>Group 2: 111 (16.3%)</td> </tr> </table> <p>Hospitalization (%)</p> <table border="1"> <tr> <td>Group 1: 79 (11.6%)</td> </tr> <tr> <td>Group 2: 95 (14.0%)</td> </tr> </table> <p>Deaths (%)</p> <table border="1"> <tr> <td>Group 1: 21 (3.1%)</td> </tr> <tr> <td>Group 2: 24 (3.5%)</td> </tr> </table> <p>Median (IQR) no. of days to clinical recovery</p> <table border="1"> <tr> <td>Group 1: 14 (11-14)</td> </tr> <tr> <td>Group 2: 14 (11-14)</td> </tr> </table>	Group 1: 100 (14.7%)	Group 2: 111 (16.3%)	Group 1: 79 (11.6%)	Group 2: 95 (14.0%)	Group 1: 21 (3.1%)	Group 2: 24 (3.5%)	Group 1: 14 (11-14)	Group 2: 14 (11-14)	<p>Funding: FastGrants and the Rainwater Charitable Foundation.</p>
Group 1: 100 (14.7%)												
Group 2: 111 (16.3%)												
Group 1: 79 (11.6%)												
Group 2: 95 (14.0%)												
Group 1: 21 (3.1%)												
Group 2: 24 (3.5%)												
Group 1: 14 (11-14)												
Group 2: 14 (11-14)												

De studiekarakteristieken van de overige geïncludeerde onderzoeken staan in de cochrane review van Popp et al (2021) beschreven [Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021;7(7):CD015017].

Tabel 4. Samenvatting onderzoekskenmerken (uitgangsvraag Inhalatiecorticosteroïd bij COVID-19)

Study reference	Patient characteristics	Interventions	Outcome measures	Effect sizes	Comments
Ramakrishnan, 2021 STOIC trial NCT04416399	Patient group: adults within 7 days of the onset of mild COVID-19 symptoms recruited between July 16 and Dec 9, 2020. Study design: Open-label RCT Setting: Community in Oxfordshire, UK Duration of follow-up: 28 days	Group 1 Inhaled budesonide (Pulmicort Turbuhaler); two puffs twice a day; total dose 1600µg Inclusion Criteria: - ≥ 18 years - new onset of symptoms suggestive of COVID-19 e.g. new onset cough and/or fever, and/or loss of smell or taste within 7 days Exclusion Criteria: - recent use (within 7 days) of inhaled or systemic glucocorticoids - known allergy or contraindication to inhaled budesonide. All patients N: 146 Mean age: NR Group 1 N: 73 Mean (range) age: 44 (19-71) Drop outs: 3 Group 2 N: 73 Mean (range) age: 45 (19-79) Drop outs: 4	Group 2 Usual care	Needing urgent care (%) Group 1: 2/73 (2.7%) Group 2: 11/73 (15.1%) Deaths (%) NR Resolution of symptoms at day 14 (%) Group 1: 63/70 (90.0%) Group 2: 48/69 (69.6%) Median (95% CI) time until clinical recovery, days Group 1: 7 (6-9) Group 2: 8 (7-11)	Funding: National Institute for Health Research Biomedical Research Centre and AstraZeneca Limitations: Open-label RCT: no blinding
Yu, 2021 PRINCIPLE research group ISRCTN86534580	Patient group: adults within 14 days of the onset of mild COVID-19 symptoms recruited between November 27, 2020 and March 31, 2021. Study design: Open-label RCT Setting: Community care, nationwide, multicenter. UK Duration of follow-up: 28 days	Group 1 Inhaled budesonide (Pulmicort Turbuhaler); 800µg twice daily for 14 days Inclusion Criteria: - ≥ 18 years - new onset of symptoms suggestive of COVID-19 e.g. new onset cough and/or fever, and/or loss of smell or taste within 14 days Exclusion Criteria: - already taking inhaled or systemic corticosteroids - contraindication to inhaled budesonide - unable to use inhaler All patients N: 1959 Mean age: 64.2 (SD 7.6) years Group 1 N: 833 Mean age: 64.7 (SD 7.3) years Drop outs: 46 Group 2 N: 1126 Mean age: 63.8 (SD 7.8) years Drop outs: 57	Group 2 Usual care	COVID-19-related hospitalizations / deaths (%) Group 1: 6.8% (4.1-10.2%) Group 2: 8.8% (5.5-12.7%) Median (95% Bayesian credible interval) time until clinical recovery, days Group 1: 12 (10-14) Group 2: 15 (12-18)	Funding: University of Oxford from UK Research and Innovation and the Department of Health and Social Care through the National Institute for Health Research Limitations: Open-label RCT: no blinding Uncertainty about comparability of randomized groups due to subgroup analysis of PCR + confirmed COVID-19 patient

Ezer, 2021 CONTAIN NCT04435795	Patient group: unvaccinated adults within 5 days of PCR confirmed COVID-19 recruited between September 15, 2020 and June 8, 2021. Study design: RCT Placebo controlled Setting: Outpatients Canada Duration of follow-up: 14 days	Group 1 Inhaled ciclesonide 600µg twice daily plus intranasal ciclesonide 200µg daily for 14 days Inclusion Criteria: - ≥ 18 years - confirmed COVID-19 - presenting with fever, cough, or shortness of breath Exclusion Criteria: - only non-respiratory symptoms - already been prescribed an inhaled steroid All patients N: 215 Group 1 N: 105 Median age: 35 years Drop outs: 3 Group 2 N: 98 Median age: 35 years Drop outs: 9	Group 2 Placebo	Hospitalizations (%) Group 1: 5.7% (6/105) Group 2: 3.1% (3/98)	Deaths (%) Group 1: 0% (0/105) Group 2: 0% (0/98)	Resolution of symptoms at day 14 (%) Group 1: 66% (69/105) Group 2: 58% (57/98)	Adverse events (%) Group 1: 22% (23/105) Group 2: 15% (15/98)	Funding: McGill University Health Centre Foundation and the McGill Interdisciplinary Initiative in Infection and Immunity Limitations: The trial was stopped early, therefore could have been underpowered.
Clemency, 2022 NCT04377711	Patient group: unvaccinated patients within 3 days of confirmed COVID-19 recruited between June 11, 2020 and November 3, 2020. Study design: RCT Placebo controlled Setting: Outpatients US Duration of follow-up: 30 days	Group 1 Inhaled ciclesonide, two puffs twice a day; total dose 640µg, for 30 days Inclusion Criteria: - ≥ 12 years - confirmed COVID-19 in previous 72 hours - presenting with fever, cough, or dyspnea - oxygen saturation > 93% Exclusion Criteria: - already taking inhaled, intranasal or oral corticosteroids - contraindication to ciclesonide - unable to use inhaler All patients N: 400 Mean age: 43.3 (SD 16.9) years Group 1 N: 197 Mean age: 43.7 (SD 17.5) years Drop outs: 19 Group 2 N: 203 Mean age: 42.9 (SD 16.3) years Drop outs: 22	Group 2 Placebo	Hospitalizations (%) Group 1: 1.5% (3/197) Group 2: 3.4% (7/203)	Deaths (%) Group 1: 0% (0/197) Group 2: 0% (0/203)	Resolution of symptoms at day 14 (%) Group 1: 41% (81/197) Group 2: 37% (76/203)	Adverse events (%) Group 1: 11% (22/197) Group 2: 14% (29/203)	Funding: Covis Pharma GmbH

Tabel 5. Samenvatting onderzoekskenmerken (uitgangsvraag nirmatrelvir/ritonavir)

Study reference	Patient characteristics	Interventions	Outcome measures	Effect sizes	Comments
Hammond et al., 2022 EPIC-HR NCT04960202	<p>Patient group: symptomatic, unvaccinated, nonhospitalized adults with Covid-19 who were at high risk for progression to severe disease recruited between July 16 and December 9, 2021.</p> <p>Study design: RCT Placebo controlled</p> <p>Setting: Primary care</p> <p>Duration of follow-up: 28 days</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 years - confirmed SARS-CoV-2 infection and symptom onset no more than 5 days earlier - at least one sign or symptom of Covid-19, - at least one coexisting condition associated with high risk of progression to severe disease (e.g. age ≥60 years; BMI ≥25; cigarette smoking; immunosuppressive disease; chronic lung, cardiovascular or kidney disease; hypertension; diabetes; cancer). <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - previous confirmed SARS-CoV-2 infection or hospitalization for Covid-19 - anticipated need for hospitalization for Covid-19 within the next 48 hours - prior receipt of convalescent Covid-19 plasma or SARS-CoV-2 vaccination - pregnancy or breastfeeding - history of active liver disease - moderate to severe renal impairment - known HIV (viral load > 400 copies/mL) - active systemic infection - comorbidity requiring hospitalization of considered life threatening <p>All patients N: 2246 Median age: 46.00</p> <p>Group 1 N: 1120 Median age: 45.00</p> <p>Group 2 N: 1126 Median age: 46.50</p>	<p>Group 1 nirmatrelvir 300 mg plus ritonavir 100 mg twice daily for 5 days</p> <p>Group 2 Placebo</p>	<p>COVID-related hospitalization or death from any cause</p> <p>Death from any cause</p> <p>COVID-related pneumonia</p> <p>Adverse events</p>	<p>Group 1: 0.8% (9/1109) Group 2: 6.1% (68/1115)</p> <p>Group 1: 0% (0/1109) Group 2: 1.1% (12/1115)</p> <p>Group 1: 0.5% (6/1109) Group 2: 3.3% (37/1115)</p> <p>Dysgeusia Group 1: 4.5% (50/1109) Group 2: 0.2% (2/1115)</p> <p>Diarrhea Group 1: 1.3% (14/1109) Group 2: 0.2% (2/1115)</p>	<p>Funding: Supported by Pfizer</p>

Bijlage 8 Risk of bias-tabellen

Tabel 6. Risk of bias (uitgangsvraag Ivermectine bij COVID-19)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Buonfrate 2022	+	+	+	+	+	+	+
Chaccour 2021	+	+	+	+	+	+	+
Lopez- Medina 2021	+	+	+	+	?	?	
Reis 2022	+	+	+	+	+	+	+
Vallejos 2021	+	+	+	+	+	+	+

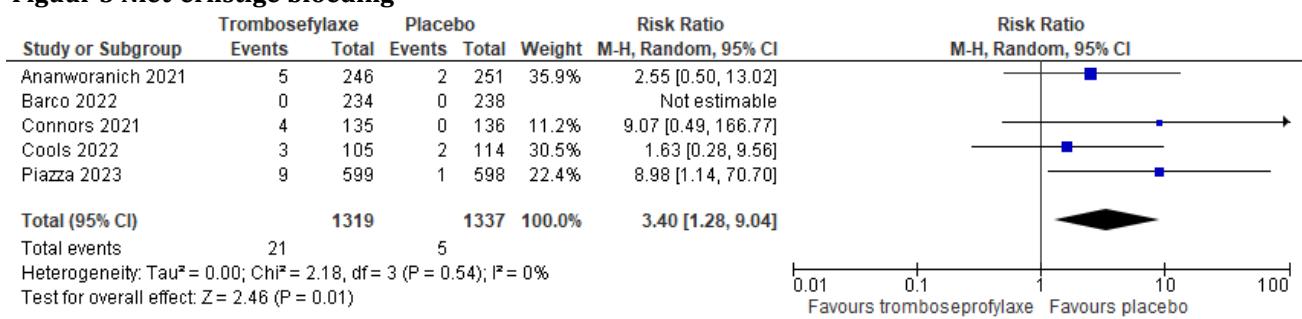
Tabel 7. Risk of bias (uitgangsvraag Inhalatiecorticosteroïd bij COVID-19)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Clemency 2022	?	+	+	+	+	+	?
Ezer 2021	+	+	+	+	+	+	?
Ramakrishnan 2021	+	+	-	?	+	+	?
Yu 2021	+	+	-	+	+	+	?

Tabel 8. Risk of bias (uitgangsvraag nirmatrelvir/ritonavir)

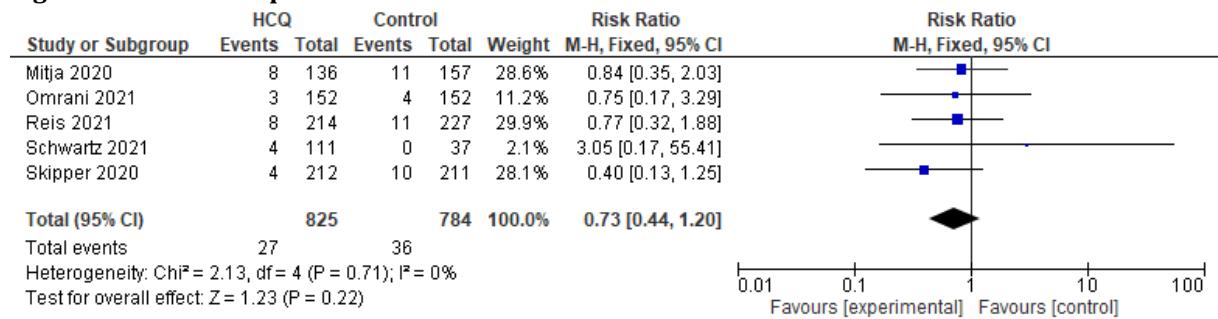
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hammond 2022							

Figuur 5 Niet-ernstige bloeding

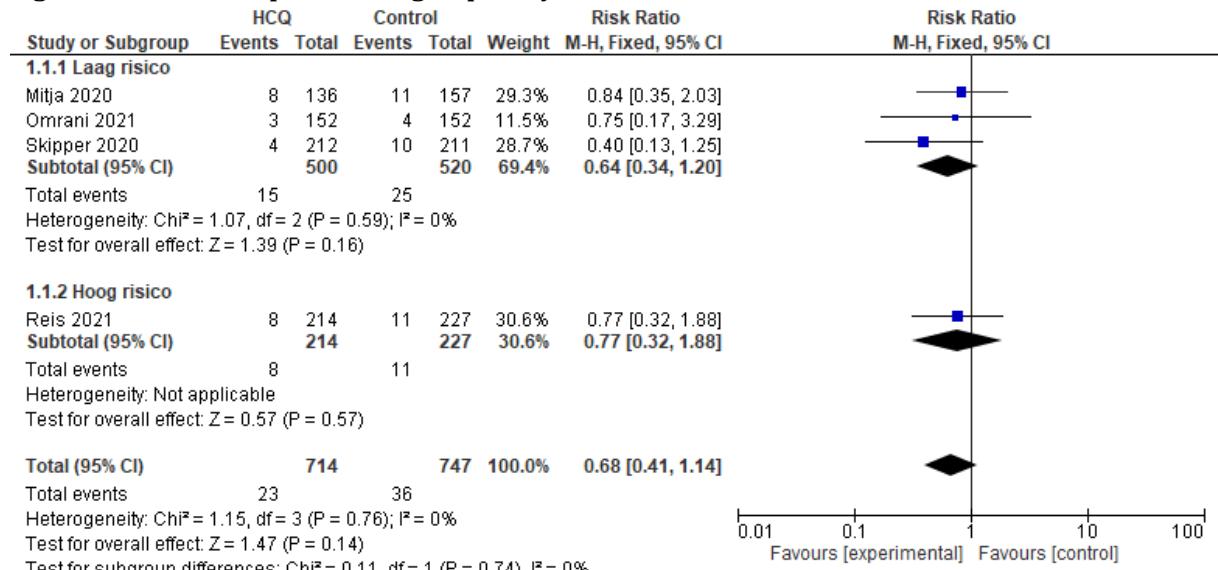


Forest plots (uitgangsvraag Hydroxychloroquine bij COVID-19)

Figuur 6 Ziekenhuisopname

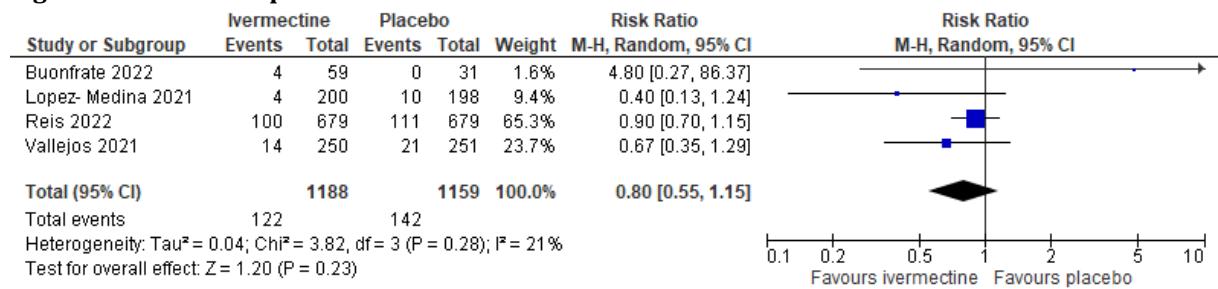


Figuur 7 Ziekenhuisopname: subgroep analyse

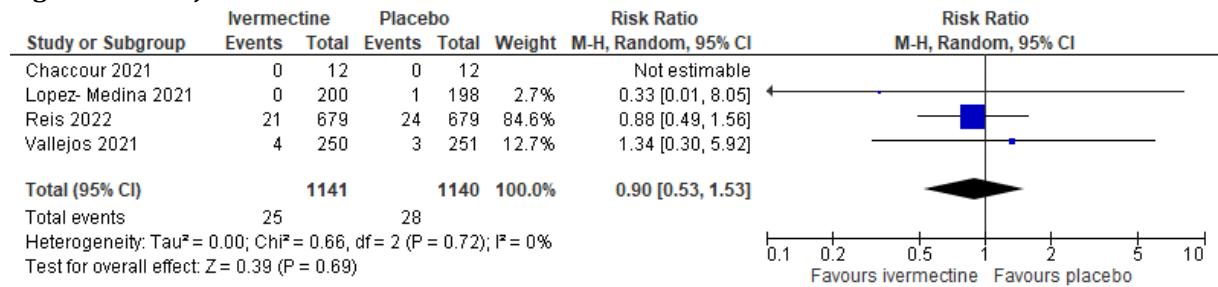


Forest plots (uitgangsvraag Ivermectine bij COVID-19)

Figuur 8 Ziekenhuisopname

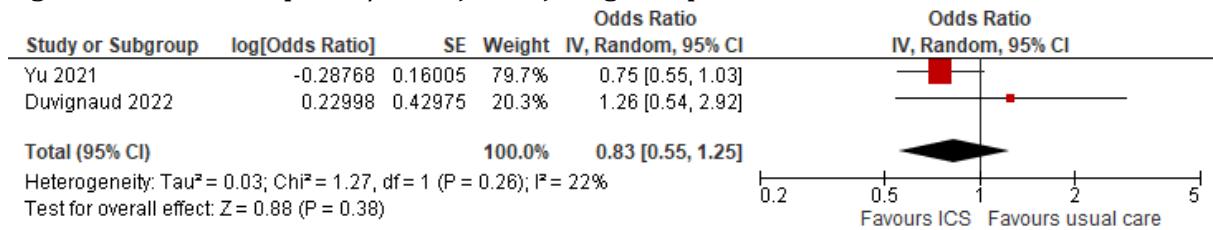


Figuur 9 Overlijden

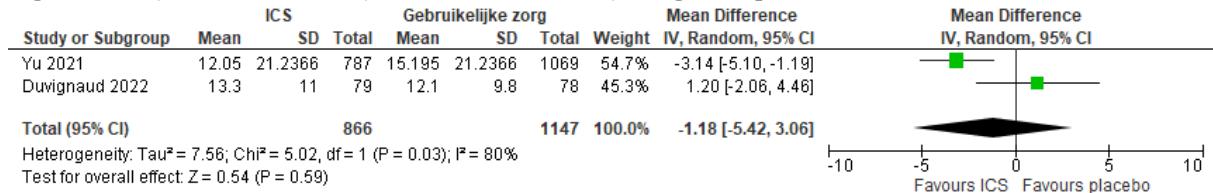


Forest plots (uitgangsvraag Inhalatiecorticosteroïd bij COVID-19)

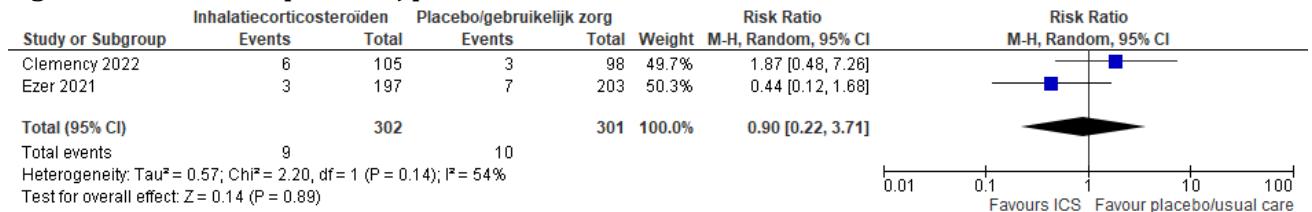
Figuur 10 Ziekenhuisopname/ overlijden bij hoogriscopatiënten met COVID-19



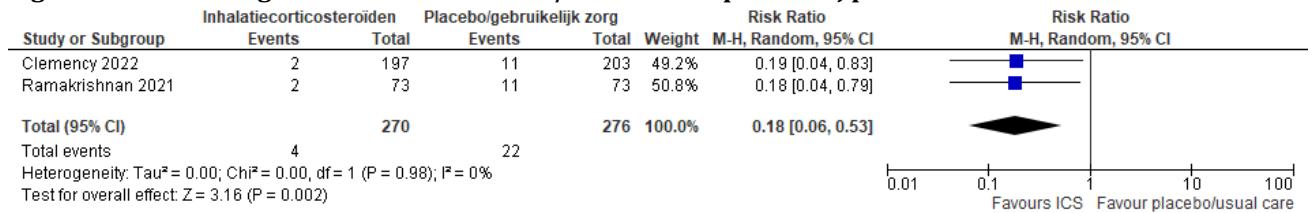
Figuur 11 Tijd tot aan verdwijnen van klachten bij hoogriscopatiënten met COVID-19



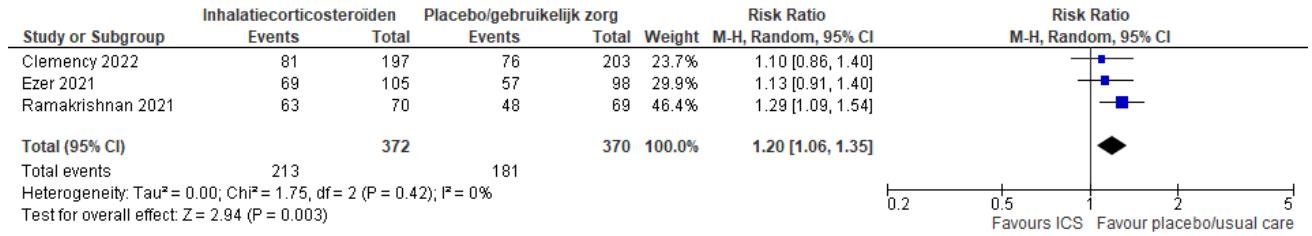
Figuur 12 Ziekenhuisopname bij patiënten met COVID-19



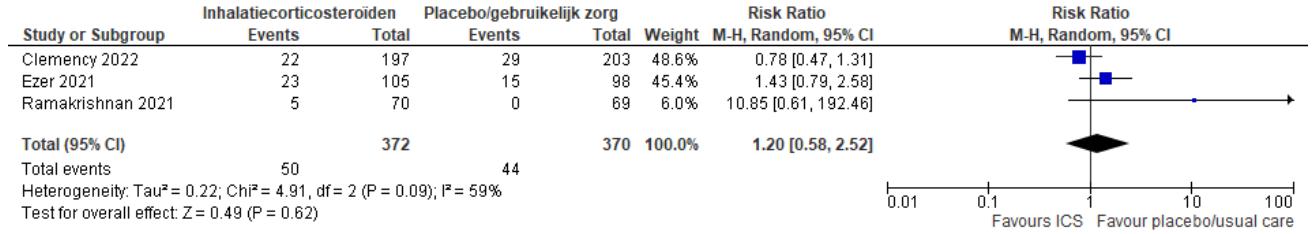
Figuur 13 COVID-19 gerelateerd SEH bezoek / ziekenhuisopname bij patiënten met COVID-19



Figuur 14 Klachtenvrij na COVID-19 op dag 14

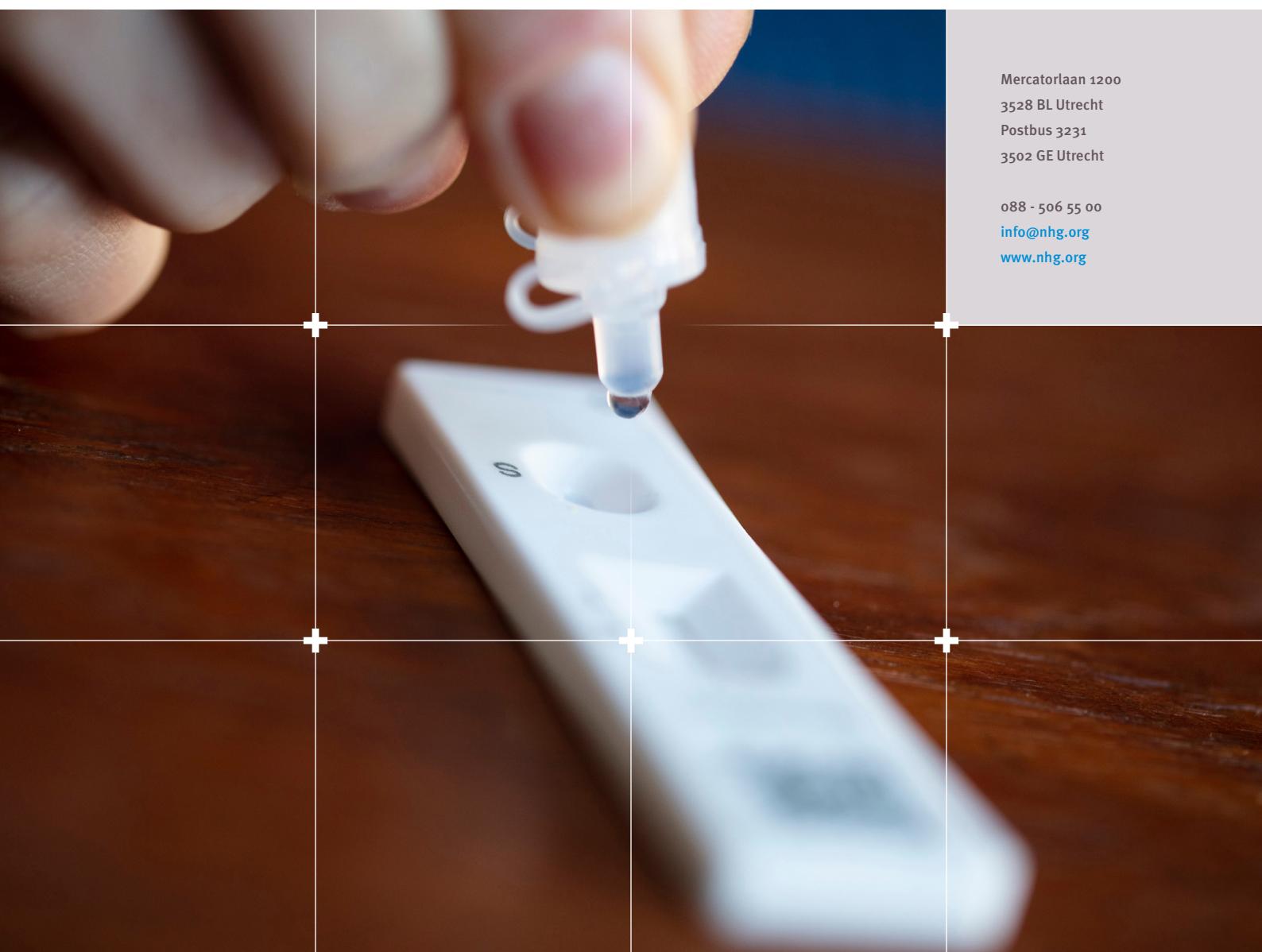


Figuur 15 Bijwerkingen



Totstandkoming en methoden

NHG-Standaard COVID-19 (M111)



Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht
Postbus 3231
3502 GE Utrecht

088 - 506 55 00
info@nhg.org
www.nhg.org