



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

---

## COVID-19

# Inhoudsopgave

COVID-19	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - COVID-19	3
Hyperbare zuurstoftherapie bij langdurige klachten na COVID-19	4

## Startpagina - COVID-19

### Waar gaan de modules binnen deze richtlijn over?

In deze COVID-19 richtlijn staan adviezen over de zorg voor patiënten die (verdenking hebben op) COVID-19 of een infectie hebben doorgemaakt. De richtlijn is onderverdeeld in de volgende overkoepelende onderwerpen:

- Infectiepreventie
- Diagnostiek
- Behandeling
- Langdurige klachten en revalidatie na COVID-19

### Voor wie zijn deze richtlijnmodules bedoeld?

Deze modules zijn bedoeld voor alle zorgprofessionals betrokken bij de zorg van patiënten en het met (verdenking op) COVID-19.

### Voor patiënten

Voor patiënten is op [Thuisarts.nl](https://www.thuisarts.nl) informatie te vinden over COVID-19 (<https://www.thuisarts.nl/corona>).

### Hoe zijn de richtlijnmodules tot stand gekomen?

Na de uitbraak van SARS-COV-2 zijn er binnen het programma COVID-19 een groot aantal leidraden en handreikingen ontwikkeld en gepubliceerd op de website van de Federatie Medisch Specialisten. Deze leidraden en handreikingen zijn doorontwikkeld tot richtlijnmodules.

# Hyperbare zuurstoftherapie bij langdurige klachten na COVID-19

## Uitgangsvraag

Wat is de waarde van hyperbare zuurstoftherapie voor patiënten met langdurige klachten na COVID-19?

## Aanbeveling

Er is op dit moment onvoldoende bewijs om hyperbare zuurstoftherapie bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19 aan te bevelen.

Indien in overleg met de patiënt gekozen wordt voor behandeling, doe dit dan in studieverband.

## Overwegingen

### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek uitgevoerd naar de gunstige en ongunstige effecten van hyperbare zuurstoftherapie (*hyperbaric oxygen therapy*, HBOT) bij volwassen patiënten met langdurige klachten na COVID-19. Als cruciale uitkomstmaten werden kwaliteit van leven, fysiek functioneren/fysieke beperkingen en cognitief functioneren gedefinieerd, als belangrijke uitkomstmaten vermoeidheid, geheugen, aandacht, slaap, pijn en bijwerkingen. Er is één gerandomiseerd onderzoek gevonden dat 40 sessies hyperbare zuurstoftherapie (N=37) vergelijkt met een sham procedure (N=36). Er leek een klinisch relevant verschil te zijn in kwaliteit van leven in het domein van fysiek beperkingen. Er leken geen klinisch relevante verschillen te zijn in fysiek en cognitief functioneren. Een samenvattingscore van fysieke en mentale kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd. Voor de belangrijke uitkomstmaten geheugen, pijn, aandacht, angst en depressie leken er geen klinisch relevante verbeteringen te zijn na hyperbare zuurstoftherapie vergeleken met shambehandeling. Vermoeidheid en bijwerkingen werden niet of onvoldoende gerapporteerd. Op basis van de huidige literatuur lijkt er een gering effect van hyperbare zuurstoftherapie te zijn op korte termijn voor patiënten met langdurige klachten na COVID-19.

Het is van belang om op te merken dat, hoewel deze gerandomiseerde dubbelblinde klinische trial goed is uitgevoerd, er een zeer korte follow up duur van 3 weken is geweest. De interventietak van het onderzoek is na een jaar opgevolgd en de effecten bleken behouden (Hadanny, 2024). Helaas is er niet benoemd of de patiënten nog andere therapieën hebben gehad in deze periode.

De vraag is of de resultaten van de besproken studie toepasbaar zijn voor de patiëntengroep waar behandeling voor overwogen wordt, namelijk patiënten waarbij spontaan herstel dan wel herstel met primair paramedische begeleiding niet is opgetreden (duur van de klachten), en patiënten die ernstige beperkingen hebben in het dagelijks leven (ernst van de klachten). De studie includeerde patiënten met milde klachten van gemiddeld minder dan 6 maanden na COVID-19. Uit eerdere studies blijkt dat de meeste patiënten (>85%) binnen een jaar herstellen, daarna is de kans op herstel veel kleiner (Global Burden of Disease Long COVID Collaborators, 2022). In ongeveer 20% van de gevallen ervaren mensen door de aanhoudende klachten beperkingen ten aanzien van het vervullen van werk en sociale rollen. Mogelijk is dit percentage hoger bij patiënten die langdurig (>1 jaar) ziek zijn (Office for National Statistics, 2023). Daarmee lijken de patiënten met langdurige (>1 jaar ziek) en ernstige klachten (beperking in vervullen werk en/of sociale rollen)

mogelijk de meest relevante doelgroep die vanwege de ernst en/of complexiteit van de klachten verwezen zijn naar de medisch specialistische zorg. Op basis het huidige onderzoek is niet te zeggen wat de effecten van HBOT zijn in de relevante doelgroep zoals de expertisegroep die zou definiëren.

Eerdere (niet-placebo gecontroleerde) case reports en series tonen een positief effect van HBOT op cognitieve klachten en vermoeidheid. (Bhaiyat, 2022; Robbins, 2021). Ook werd daarbij een toename van doorbloeding van de hersenen, herstel van organisatie van neurale paden en toegenomen zuurstofconsumptie tijdens inspanning gerapporteerd (Bhaiyat, 2022; Catalogna, 2022). Ook verbeterde myocardiële functie door HBOT in langdurige klachten na COVID-19 (Leitman, 2023; in dezelfde populatie als Zilberman-Itskovich, 2022). Deze klinische en biomedische bevindingen, alsmede de aangetoonde effecten in andere aandoeningen en de huidige kennis over de pathofysiologische oorzaken van langdurige klachten na COVID-19, maken dat een mogelijk positief effect van HBOT niet uit te sluiten is. Om het gebruik van hyperbare zuurstoftherapie aan te bevelen dan wel af te raden, zal meer kwalitatief goed onderzoek verricht moeten worden in de relevante doelgroepen. Tot die tijd adviseert de expertisegroep om patiënten met langdurige klachten na COVID-19 alleen met HBOT te behandelen in studieverband.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het is belangrijk te erkennen dat er een groep patiënten is die al langdurige ernstig beperkende klachten ervaren waar nog geen effectief bewezen behandeling voor is. Hyperbare zuurstoftherapie is een zeer intensieve therapie. Voor de beoogde doelgroep, patiënten met aanhoudende ernstige klachten na COVID-19, is het mogelijk te intensief om elke dag naar een locatie te komen en anderhalf tot 2 uur fysiologische stress te ervaren. In een interim veiligheid rapport van Kjellberg (2023) wordt specifiek genoemd dat maar een beperkt aantal patiënten met ernstige langdurige klachten na COVID-19, die deelnamen in de studiegroep, twee dagen achtereen HBOT konden verdragen door ernstige vermoeidheid. Voor patiënten met post-exertionele malaise (PEM) zou de behandeling bovendien tot een (tijdelijke) verergering van klachten kunnen leiden. Het risico op PEM zou derhalve moeten worden afgewogen tegen het mogelijke positieve effect van HBOT.

#### Kosten (middelenbeslag)

Hyperbare zuurstoftherapie is een kostbare therapie. Bij onvoldoende bewezen effectiviteit voor deze specifieke populatie zijn de hoge kosten een belemmerende factor om de therapie grootschalig in te zetten. De financiële baten (ten gevolge van bv minder ziekteverzuim, zorgconsumptie etc.) zijn nog onbekend.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De therapie is aanvaardbaar omdat deze therapie al voor meerdere andere medische indicaties wordt toegepast. Er dient echter meer duidelijkheid te komen ten aanzien van of de patiënten met ernstige langdurige klachten na COVID-19 deze therapie kunnen verdragen, en wat het risico is van toename van de klachten in geval van aanwezigheid van PEM.

Er zijn slechts negen hyperbare kamers in Nederland, met een capaciteit van 10-20 personen per kamer en meerdere sessies per dag. De capaciteit en logistiek zijn op het moment van schrijven van de richtlijnmodule onvoldoende voor het behandelen van een grote groep patiënten met persisterende, langdurige klachten na COVID-19. Er is behoefte aan een RCT met patiënten die al langdurig ernstige klachten ervaren na COVID-

19, met de juiste metingen vooraf (waaronder cognitieve testen en immunologische markers en meenemen van de klacht vermoeidheid, PEM en dysautonomie) en met een langere follow-up om in te schatten of en voor wie hyperbare zuurstoftherapie zinvol en kosteneffectief is. Dit onderzoek zal multicenter en liefst internationaal moeten worden uitgevoerd. Dit is opgenomen in de post-COVID kennisagenda. Het meenemen van mitochondriële functie zou daarbij een waardevolle toevoeging zijn.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het huidige bewijs in relevante doelgroepen is op dit moment onvoldoende om hyperbare zuurstoftherapie aan te bevelen voor patiënten met langdurige klachten na COVID-19. Om het gebruik van hyperbare zuurstoftherapie aan te bevelen dan wel af te raden, zal meer kwalitatief goed onderzoek verricht moeten worden in de relevante doelgroepen. Indien in overleg met de patiënt toch gekozen wordt voor behandeling, dan adviseert de expertisegroep om patiënten met langdurige klachten na COVID-19 alleen met HBOT te behandelen in studieverband.

**Onderbouwing**

**Achtergrond**

Een deel van de COVID-19 patiënten blijft langer dan 3 maanden klachten houden na een doorgemaakte infectie. Hoewel studies verschillende afwijkingen laten zien bij patiënten met langdurige klachten na COVID-19, zoals een chronisch ontregeld afweersysteem, systemische chronische ontsteking van de bloedvaten en mogelijke aanwezigheid van kleine bloedstolsels in de bloedvaten, mitochondriële disfunctie en verhoogde oxidatieve stress, neurologische inflammatie, microbiomdysbiose, activatie van andere virussen en mogelijke persistentie van het virus of componenten hiervan in weefselreservoirs, wordt nog onvoldoende begrepen hoe dit precies ontstaat en met symptomen samenhangt (Davis, 2021).

Hyperbare zuurstoftherapie (*hyperbaric oxygen therapy*, HBOT) is een tweedelijns medische behandelmethode waarbij patiënten intermitterend 100% zuurstof inademen in een omgeving met een verhoogde luchtdruk van 2.0-2.5 bar totaal. De behandeling wordt uitgevoerd in een daarvoor specifiek ontworpen drukkamer/tank. Hieraan worden positieve effecten toegeschreven, onder andere verbetering van de doorbloeding door angio-neogenese, anti-inflammatoire effecten, herstel van mitochondriële functie en proliferatie en migratie van stamcellen (Fosen, 2014; Memar, 2019; Shinomiya, 2020). Gezien de vermoede onderliggende mechanismen van langdurige klachten na COVID-19, alsmede de toegeschreven effecten aan hyperbare zuurstoftherapie, is een mogelijk positief effect van hyperbare zuurstoftherapie te verwachten (Katz, 2024).

**Conclusies**

Critical outcome measures

<p><b>Low GRADE</b></p>	<p>Hyperbaric oxygen therapy may result in improvement in health-related quality of life regarding <b>physical limitations</b> when compared to sham treatment in patients with persisting complaints after COVID-19.</p> <p><i>Source: Zilberman-Itskovich, 2022</i></p>
-------------------------	---

<b>Low GRADE</b>	Hyperbaric oxygen therapy may result in little to no difference in health-related quality of life regarding <b>physical function</b> and <b>cognitive function</b> when compared to sham treatment in patients with persisting complaints after COVID-19.  <i>Source: Zilberman-Itskovich, 2022</i>
------------------	---

<b>No GRADE</b>	No evidence was found regarding the effect of hyperbaric oxygen therapy on overall <b>quality of life</b> when compared to placebo/sham treatment in patients with persisting complaints after COVID-19.
-----------------	--

#### Important outcome measures

<b>Low GRADE</b>	Hyperbaric oxygen therapy may result in little to no difference in <b>memory, pain, attention, depression</b> and <b>anxiety</b> when compared to sham treatment in patients with persisting complaints after COVID-19.  <i>Source: Zilberman-Itskovich, 2022</i>
------------------	---

<b>No GRADE</b>	No evidence was found regarding the effect of hyperbaric oxygen therapy on <b>fatigue/exhaustion</b> and <b>adverse events</b> when compared to placebo/sham treatment in patients with persisting complaints after COVID-19.
-----------------	---

### Samenvatting literatuur

#### Description of studies

Zilberman-Itskovich (2022) reported results of a randomized, sham-control, double blind trial evaluating the effect of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in patients with persisting complaints after COVID-19. Patients  $\geq$  18 years old with reported post COVID-19 cognitive symptoms that affected their quality of life and persisted for more than three months following an RT-PCR test confirming a symptomatic SARS-CoV-2 infection were included. Patients were excluded if they had a history of pathological cognitive decline, traumatic brain injury or any other known non-COVID-19 brain pathology. Seventy-three patients were randomized to receive daily 40 session of HBOT (n = 37) or sham (n = 36). On average, patients in the two groups had post COVID-19 symptoms  $159.1 \pm 71.3$  days and  $171.5 \pm 66.4$  days. Limitations were overall mild, given the baseline quality of life scores and the full-time employment status of over 60% of participants. Both HBOT and sham protocols were administrated in a multi-place Starmed-2700 chamber (HAUX, Germany). The protocol comprised of 40 daily sessions, five sessions per week within a two-month period. The HBOT protocol included breathing 100% oxygen by mask at 2ATA for 90 min with five-minute air breaks every 20 min. Compression/decompression rates were 1.0 m/min. The sham protocol included breathing 21% oxygen by mask at 1.03 ATA for 90 min. To mask the controls, the chamber pressure was raised up to 1.2 ATA during the first five minutes of the session along with circulating air noise followed by decompression (0.4 m/min) to 1.03 ATA during the next five minutes. Follow-up assessments were performed at baseline and 1–3 weeks after the last treatment session. The primary outcome of the study was the cognitive assessment as evaluated by the

Mindstreams computerized cognitive testing battery (NeuroTrax Corporation, Bellaire, TX). Secondary outcomes included MRI-based outcomes, quality of life, sleep quality, psychological distress and pain. The risk of bias was considered low.

### Results

Results of the reported outcome measures are summarized in table 1.

**Table 1. Reported outcomes**

Outcome measure	Instrument	Post-treatment score	Change from baseline	Clinically relevant
<b>Cognitive function</b>	Mindstreams computerized cognitive testing battery; each outcome parameter was normalized and fit to an IQ-like scale (mean: 100, SD: 15)	HBOT: 104.1 ± 7.2 Sham: 101.3 ± 8.9	HBOT: 5.8 ± 7.9 Sham: 2.4 ± 5.4	No
<b>Physical function</b>	Subset from SF-36; 0-100 scale, lower scores denote more disability	HBOT: 63.0 ± 29.3 Sham: 58.6 ± 26.9	HBOT: 2.7 ± 21.0 Sham: 7.9 ± 17.5	No
<b>Physical limitations</b>	Subset from SF-36; 0-100 scale, lower scores denote more limitations	HBOT: 50.7 ± 38.3 Sham: 38.9 ± 38.8	HBOT: 33.8 ± 40.9 Sham: 9.7 ± 47.2	Yes
<b>Memory</b>	Subset from Mindstreams computerized cognitive testing battery; IQ-like scale (mean: 100, SD: 15)	HBOT: 102.0 ± 10.9 Sham: 102.1 ± 8.7	HBOT: 8.3 ± 11.2 Sham: 7.2 ± 8.5	No
<b>Pain</b>	Brief pain inventory (short form); pain severity 0-10, higher scores denote more pain	HBOT: 1.4 ± 2.5 Sham: 1.3 ± 2.2	HBOT: - 0.2 ± 1.8 Sham: - 0.1 ± 2.3	No
<b>Attention</b>	Subset from Mindstreams computerized cognitive testing battery; IQ-like scale (mean: 100, SD: 15)	HBOT: 101.9 ± 9.0 Sham: 99.4 ± 10.1	HBOT: 4.6 ± 12.4 Sham: - 0.3 ± 8.3	No
<b>Depression</b>	Subset from Brief Symptom Inventory (BSI-18), 0-24, higher scores denote more depression	HBOT: 4.1 ± 4.7 Sham: 5.6 ± 6.3	HBOT: - 3.2 ± 5.4 Sham: - 0.8 ± 4.4	No
<b>Anxiety</b>	Subset from Brief Symptom Inventory (BSI-18), 0-24, higher scores denote more anxiety	HBOT: 5.9 ± 4.7 Sham: 7.2 ± 6.3	HBOT: - 2.5 ± 4.5 Sham: - 0.5 ± 5.3	No
<b>Somatization</b>	Subset from Brief Symptom Inventory (BSI-18), 0-24, higher scores denote more anxiety	HBOT: 6.2 ± 5.9 Sham: 7.7 ± 5.5	HBOT: - 3.1 ± 3.8 Sham: 7.7 ± 5.5	No

For quality of life, results of the SF-36 subsets were reported, but no physical component score (PCS) and mental component score (MCS) was presented. Also fatigue/exhaustion was not reported. The evidence for



these outcomes could not be graded.

Regarding adverse events of the treatment, 13 events were reported in the HBOT group versus 14 in the control group (table 2). These results were not reported at patient level, therefore the evidence could not be graded.

**Table 2. Adverse events**

Adverse event	HBOT	Sham
Barotrauma	4	3
Ear pain without barotrauma	1	0
Palpitation	3	1
Allergic rash	0	1
Headache	1	0
Emergency referral secondary to chest pain / epigastric pain	1	2
Fever	1	1
Urinary tract infection	0	2
Hospitalization due to herpes zoster infection	1	0
Cellulitis requiring antibiotic treatment	0	1
Pre-syncope	0	1
Hypertension	1	0
Pregnancy	0	1
Emotional distress with psychological intervention	0	1
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>14</b>

#### Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding all outcome measures was based on a randomized controlled study and therefore started at high.

The level of evidence for physical function/limitations, cognitive function, memory, attention, sleep and pain were downgraded by 2 levels to LOW due to the limited number of included patients (imprecision, -2).

The level of evidence for the outcome measures overall quality of life, fatigue/exhaustion and adverse events could not be graded due to a lack of data.

#### **Zoeken en selecteren**

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the benefits and harms of hyperbaric oxygen therapy for patients with persisting complaints after COVID-19?

P: Patients with persisting complaints after COVID-19 (post COVID-19 condition)

I: Hyperbaric oxygen therapy

C: Placebo/sham

O: Quality of life, physical function/limitations, cognitive function, fatigue/exhaustion (including post-exertional malaise), memory, attention, pain, anxiety/depression, adverse events.

### Relevant outcome measures

In line with the international Delphi study by Munblit (2022), which defined a core outcome set for post COVID-19 condition in adults, the guideline development group considered quality of life, physical function/limitations and cognitive function as critical outcome measures for decision making; and fatigue/exhaustion, memory, attention, sleep, pain and adverse events as important outcome measures for decision making.

The working group did not define the outcome measures listed above a priori, but followed the definitions used in the studies. With regard to the study population, patients with persisting complaints for at least three months after SARS-CoV-2 infection were considered.

The working group defined a between-group difference of 10% of the maximum score as a minimal clinically (patient) important difference for continuous outcome measures.

### Search and select (Methods)

The databases Embase.com and Ovid/Medline were searched with relevant search terms until October 30, 2023. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 54 hits. Studies were selected based on the following criteria: prospective intervention studies comparing hyperbaric oxygen therapy plus standard of care with standard of care only in patients with persisting complaints/symptoms for at least 3 months after COVID-19. To obtain the highest level of evidence, observational studies were excluded once a randomized trial was found. Nine studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eight studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one publication was included.

### Results

One randomized trial was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 20-09-2024

Laatst geautoriseerd : 20-09-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## **Referenties**

Bhaiyat AM, Sasson E, Wang Z, Khairy S, Ginzarly M, Qureshi U, Fikree M, Efrati S. Hyperbaric oxygen treatment for long

coronavirus disease-19: a case report. *J Med Case Rep.* 2022 Feb 15;16(1):80. Doi: 10.1186/s13256-022-03287-w. PMID: 35168680; PMCID: PMC8848789.

Catalogna M, Sasson E, Hadanny A, Parag Y, Zilberman-Itskovich S, Efrati S. Effects of hyperbaric oxygen therapy on functional and structural connectivity in post-COVID-19 condition patients: A randomized, sham-controlled trial. *Neuroimage Clin.* 2022;36:103218. Doi: 10.1016/j.nicl.2022.103218. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36208548; PMCID: PMC9528018.

Davis JT, Chinazzi M, Perra N, Mu K, Pastore Y Piontti A, Ajelli M, Dean NE, Gioannini C, Litvinova M, Merler S, Rossi L, Sun K, Xiong X, Longini IM Jr, Halloran ME, Viboud C, Vespignani A. Cryptic transmission of SARS-CoV-2 and the first COVID-19 wave. *Nature.* 2021 Dec;600(7887):127-132. Doi: 10.1038/s41586-021-04130-w. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34695837; PMCID: PMC8636257.

Eosen KM, Thom SR. Hyperbaric oxygen, vasculogenic stem cells, and wound healing. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Oct 10;21(11):1634-47. Doi: 10.1089/ars.2014.5940. Epub 2014 May 19. PMID: 24730726; PMCID: PMC4175035.

Global Burden of Disease Long COVID Collaborators; Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, Blyuss O, Bobkova P, Bonsel G, Borzakova S, Buonsenso D, Butnaru D, Carter A, Chu H, De Rose C, Diab MM, Ekblom E, El Tantawi M, Fomin V, Frithiof R, Gamirova A, Glybochko PV, Haagsma JA, Haghjooy Javanmard S, Hamilton EB, Harris G, Heijnenbrok-Kal MH, Helbok R, Hellemons ME, Hillus D, Huijts SM, Hultström M, Jassat W, Kurth F, Larsson IM, Lipcsey M, Liu C, Loflin CD, Malinowski A, Mao W, Mazankova L, McCulloch D, Menges D, Mohammadifard N, Munblit D, Nekliudov NA, Ogbuoji O, Osmanov IM, Peñalvo JL, Petersen MS, Puhon MA, Rahman M, Rass V, Reinig N, Ribbers GM, Ricchiuto A, Rubertsson S, Samitova E, Sarrafzadegan N, Shikhaleva A, Simpson KE, Sinatti D, Soriano JB, Spiridonova E, Steinbeis F, Svistunov AA, Valentini P, van de Water BJ, van den Berg-Emons R, Wallin E, Witzenrath M, Wu Y, Xu H, Zoller T, Adolph C, Albright J, Amlag JO, Aravkin AY, Bang-Jensen BL, Bisignano C, Castellano R, Castro E, Chakrabarti S, Collins JK, Dai X, Daoud F, Dapper C, Deen A, Duncan BB, Erickson M, Ewald SB, Ferrari AJ, Flaxman AD, Fullman N, Gamkrelidze A, Giles JR, Guo G, Hay SI, He J, Helak M, Hurland EN, Kereselidze M, Krohn KJ, Lazzar-Atwood A, Lindstrom A, Lozano R, Malta DC, Månsson J, Mantilla Herrera AM, Mokdad AH, Monasta L, Nomura S, Pasovic M, Pigott DM, Reiner RC Jr, Reinke G, Ribeiro ALP, Santomauro DF, Sholokhov A, Spurlock EE, Walcott R, Walker A, Wiysonge CS, Zheng P, Bettger JP, Murray CJL, Vos T. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA.* 2022 Oct 25;328(16):1604-1615. doi: 10.1001/jama.2022.18931. PMID: 36215063; PMCID: PMC9552043.

Hadanny A, Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Elman-Shina K, Lang E, Finci S, Polak N, Shorer R, Parag Y, Efrati S. Long term outcomes of hyperbaric oxygen therapy in post covid condition: longitudinal follow-up of a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2024 Feb 15;14(1):3604. doi: 10.1038/s41598-024-53091-3. PMID: 38360929; PMCID: PMC10869702.

Office for National Statistics (ONS), released 30 March 2023, ONS website, statistical bulletin, Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 30 March 2023

Katz AA, Wainwright S, Kelly MP, Albert P, Byrne R. Hyperbaric oxygen effectively addresses the pathophysiology of long COVID: clinical review. *Front Med (Lausanne).* 2024 Feb 15;11:1354088. doi: 10.3389/fmed.2024.1354088. PMID: 38449882; PMCID: PMC10916685.

Kjellberg A, Hassler A, Boström E, El Gharbi S, Al-Ezerjawi S, Kowalski J, Rodriguez-Wallberg KA, Bruchfeld J, Ståhlberg M, Nygren-Bonnier M, Runold M, Lindholm P. Hyperbaric oxygen therapy for long COVID (HOT-LoCO), an interim safety report from a randomised controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2023 Jan 20;23(1):33. doi: 10.1186/s12879-023-08002-8. PMID: 36670365; PMCID: PMC9854077.

Leitman M, Fuchs S, Tyomkin V, Hadanny A, Zilberman-Itskovich S, Efrati S. The effect of hyperbaric oxygen therapy on myocardial function in post-COVID-19 syndrome patients: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2023 Jun 10;13(1):9473. doi: 10.1038/s41598-023-36570-x. PMID: 37301934; PMCID: PMC10257166.

Memar MY, Yekani M, Alizadeh N, Baghi HB. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jan;109:440-447. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.142. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30399579.

Munblit D, Nicholson T, Akrami A, Apfelbacher C, Chen J, De Groot W, Diaz JV, Gorst SL, Harman N, Kokorina A, Olliaro P, Parr C, Preller J, Schiess N, Schmitt J, Seylanova N, Simpson F, Tong A, Needham DM, Williamson PR; PC-COS project steering committee. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study. *Lancet Respir Med.* 2022 Jul;10(7):715-724. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00169-2. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35714658; PMCID: PMC9197249.

Robbins T, Gonevski M, Clark C, Baitule S, Sharma K, Magar A, Patel K, Sankar S, Kyrou I, Ali A, Randeva HS. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention. *Clin Med (Lond)*. 2021 Nov;21(6):e629-e632. doi: 10.7861/clinmed.2021-0462. PMID: 34862223; PMCID: PMC8806311.

Shinomiya N. Molecular mechanisms of hyperbaric oxygen therapy. *Hyperbaric Oxygenation Therapy: Molecular Mechanisms and Clinical Applications*. 2020:3-20.

WHO. Post COVID-19 condition (Long COVID) fact sheet. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>. Geraadpleegd op 18 december 2023.

Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, Elman-Shina K, Hadanny A, Lang E, Finci S, Polak N, Fishlev G, Korin C, Shorer R, Parag Y, Sova M, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2022 Jul 12;12(1):11252. doi: 10.1038/s41598-022-15565-0. PMID: 35821512; PMCID: PMC9276805.