



						abdominale aortachirurgie, urologische chirurgie							
De lagere 'Level of evidence' voor ondergenoemde aandoeningen wordt deels verklaard door het feit dat er nog onvoldoende grote en kwalitatief goede studies zijn verricht naar effect van inspanningsdiagnostiek en gepersonaliseerde training voor deze patiëntenpopulaties. De eerste oriënterende studies lijken echter veelbelovend en verder onderzoek is nodig om het gezondheidbevorderende effect van bewegen voor deze aandoeningen beter te onderbouwen. Effect van inspanningsdiagnostiek en gepersonaliseerde training op chronische aandoeningen zijn ook opgenomen in de top-10 prioriteringslijst van de Onderzoeksaandelen van de sportgeneeskunde.													
<b>Post-COVID-19</b>	d	d	d	d	d	d	Algemeen geldende indicaties. <sup>1</sup>	Algemeen geldende indicaties. <sup>2</sup>	Start zo snel mogelijk met laag intensief bewegen min 1 dag na verdwijnen koorts. Eerste 2 weken niet intensief bewegen i.v.m. een mogelijk verhoogd risico op virale myocarditis.	Geen richtlijn. Sportgeneeskunde Advies Nazorg COVID-19: herstel fysieke fitheid <sup>1</sup>	<b>Freq.</b> Dagelijks laag intensief, 2-3x/week matig of hoog intensief <b>Int.</b> Laag (40-50% VO <sub>2</sub> max) Matig (50-80% VO <sub>2</sub> max) Hoog (80-100% VO <sub>2</sub> max) <b>Tijd</b> <b>Type</b> Duur en HIT	<b>Freq.</b> 2-3x/week <b>Int.</b> 60%-75% 1-RM, RPE 13-15 (Borg schaal) <b>Oef.</b> 5-10, grote spiergroepen. <b>Herh.</b> 8-12 <b>Sets</b> 2-4	Mogelijk een rol voor training kracht van de ademhalingspijpen Gesuperviseerde training heeft naar verwachting meer effect dan thuis training. Minimaal 12 weken.
<b>Chronisch vermoeidheidsyndroom</b>	-	-	d	a	-	d	Voor bepalen van de beperkingen en inspanningscapaciteit. Voor bijsturen van het individuele programma en monitoren van eventuele bijwerkingen. Voor uitsluiten cardiopulmonale aandoening.	Voor bepalen van de individuele belastbaarheid en uitsluiten cardiopulmonale aandoening Algemeen geldende indicaties. <sup>2</sup>	Patiënten zijn vaak laag belastbaar en worden snel overbelast bij reguliere sportbelasting. Individueel afgestemd programma is nodig. Let op toename klachten na starten reactiveringsprogramma.	Cochrane review 2017 <sup>25</sup> Multidisciplinaire CBO-richtlijn 'Diagnose, behandeling, begeleiding en beoordeling van patiënten met het chronisch vermoeidheidsyndroom (CVS)' 2013 NICE guidance 2007 <sup>26</sup>	<b>Freq.</b> 3-7x/week <b>Int.</b> matig intensief 50-60% VO <sub>2</sub> max tot intensief 70% VO <sub>2</sub> max <b>Tijd</b> 5 tot 60 min/keer, tijdscontingent opbouwen, later eventueel intensiteit opbouwen <b>Type</b> Aerob / duur  Graded exercise: start met een in duur oplopend schema. Vanaf 30 min kan evt. worden overgestapt naar hogere intensiteit.	<b>Freq.</b> Optioneel 2x/week (niet op opeenvolgende dagen) <b>Int.</b> <b>Oef.</b> <b>Herh.</b> <b>Sets</b>	Er is geen goed onderzoek naar beste dosering. Expert opinion: bij niet-sporters starten met 6 x/week 50-60% VO <sub>2</sub> max, bij sporters kan 3x/week 70% VO <sub>2</sub> max ook. Graded exercise is even effectief als cognitieve gedragstherapie. De keuze voor soort therapie is aan de behandeld arts en patiënt.
<b>Mitochondriale myopathie</b>	-	-	-	a	-	-	Algemeen geldende indicaties. <sup>1</sup>	Geïndiceerd bij alle patiënten.		Geen richtlijn	<b>Freq.</b> 3x/week <b>Int.</b> 70% piek Wattage <b>Tijd</b> 30 min <b>Type</b> Duur	<b>Freq.</b> 3x/week <b>Int.</b> 50% van 1rm <b>Oef.</b> Grote spiergroepen <b>Herh.</b> 10-15 <b>Sets</b> 1-3	
<b>Dyslipidemie</b>	b	d	d	d	d	a	Geïndiceerd bij inspanningsgebonden klachten.	Algemeen geldende indicaties. <sup>2</sup>		ESC 2016 Dyslipidemia <sup>27</sup> AHA 2014 Life style management CVD <sup>28</sup> EXPERT 2018 working group <sup>29</sup>	<b>Freq.</b> Dagelijks <b>Int.</b> Matig-intensief > 30 min (40) per dag <b>Tijd</b> <b>Type</b>	<b>Freq.</b> 2x/week <b>Int.</b> 70-85% 1-RM <b>Oef.</b> > 5 grote spiergroepen <b>Herh.</b> 8-10 <b>Sets</b> 3	Caloric expenditure > 900 kcal/week. > 40 weken.
<b>Pompe</b>	-	-	b	b	-	-	Algemeen geldende indicaties. <sup>1</sup>	Geïndiceerd bij alle patiënten.		Geen richtlijn	<b>Freq.</b> 3x/week <b>Int.</b> 60% HF corresponding VO <sub>2</sub> max <b>Tijd</b> 2x 15 min per sessie <b>Type</b> Duur	<b>Freq.</b> 3x/week <b>Int.</b> 70% van 4-RPM <b>Oef.</b> Grote spiergroepen <b>Herh.</b> 15-20 <b>Sets</b> 3	Core stability (buikbrug, rugbrug en beide zijbruggen) 3x/week, 3 sets van 30 sec.
<b>Colitis ulcerosa</b>	c	d	-	d	-	d	Geïndiceerd bij inspanningsgebonden klachten.	Algemeen geldende indicaties. <sup>2</sup>		Geen specifieke richtlijn, enkel WHO beweegrichtlijn (Ball 1998)	<b>Freq.</b> Min. 3 x/week verspreid matig tot zware inspanning (50-80% VO <sub>2</sub> max, min. 3 MET), intensiever is beter <b>Tijd</b> 150 min/wk, meer is beter <b>Type</b> HIIT of duur	<b>Freq.</b> Min 2x/week (niet op opeenvolgende dagen) <b>Int.</b> <b>Oef.</b> <b>Herh.</b> <b>Sets</b>	Zitten vermijden.
<b>Crohn</b>	c	d	-	d	-	d	Geïndiceerd bij inspanningsgebonden klachten.	Algemeen geldende indicaties. <sup>2</sup>		Geen specifieke richtlijn, enkel WHO beweegrichtlijn (Ball 1998)	<b>Freq.</b> Min. 3x/week verspreid matig tot zware inspanning (50-80% VO <sub>2</sub> max, min. 3 MET), intensiever is beter <b>Tijd</b> 150 min/wk, meer is beter <b>Type</b> HIIT of duur	<b>Freq.</b> Min 2x/week (niet op opeenvolgende dagen) <b>Int.</b> <b>Oef.</b> <b>Herh.</b> <b>Sets</b>	Zitten vermijden.
<b>Zwangerschapsdiabetes</b>	c	d	d	d	d	d	Algemeen geldende indicaties. <sup>1</sup>	Algemeen geldende indicaties. <sup>2</sup>	Hyperthermie is teratogeen.	ADA (American Diabetes Association) 2019 <sup>7</sup>	<b>Freq.</b> Min. 5 x/wk <b>Int.</b> Matig intensieve inspanning <b>Tijd</b> 20-30 min. <b>Type</b>	<b>Freq.</b> <b>Int.</b> <b>Oef.</b> <b>Herh.</b> <b>Sets</b>	
<b>Astma</b>	-	-	c	a	c	c	Geïndiceerd bij inspanningsgebonden klachten.	Geïndiceerd bij inspanningsgebonden klachten. Algemeen geldende indicaties. <sup>2</sup>	Bij exacerbatie trainingspauze.	British Thoracic Society Standards of Care on Pulmonary Rehabilitation	<b>Freq.</b> 2-3x/week <b>Int.</b> Matig-Zwaar <b>Tijd</b> Min, 20 min <b>Type</b> Duur	<b>Freq.</b> <b>Int.</b> <b>Oef.</b> <b>Herh.</b> <b>Sets</b>	Mogelijk een rol voor krachttraining en training kracht van de ademhalingspijpen.
<b>CF (taaislijmziekte)</b>	-	-	c	b	-	-	Zie statement European CF exercise working group: Voor bepalen beperkingen inspanningscapaciteit en evt. bijwerkingen.	Geïndiceerd bij cardiale of pulmonale co-morbiditeit en inspanningsgebonden klachten.	Geen.	NICE guidance for cystic fibrosis (2017)	<b>Freq.</b> Min. 3x/week <b>Int.</b> 75% maximale hartslag <b>Tijd</b> 30 min <b>Type</b> Duur	<b>Freq.</b> <b>Int.</b> <b>Oef.</b> <b>Herh.</b> <b>Sets</b>	
<b>Diabetes type 1</b>	-	c	c	a	c	d	Algemeen geldende indicaties. <sup>1</sup>	Algemeen geldende indicaties. <sup>2</sup>		ADA (American Diabetes Association) 2019 <sup>7</sup>	<b>Freq.</b> Min. 3x/week verspreid <b>Int.</b> Matig tot zware (50-80% VO <sub>2</sub> max), intensiever is beter, <b>Tijd</b> 150min/week <b>Type</b> HIIT of duur	<b>Freq.</b> 2-3x/week (niet op opeenvolgende dagen) <b>Int.</b> <b>Oef.</b> 8-10 <b>Herh.</b> 10-15 <b>Sets</b> 1-3	Lenigheid en balans: 2-3x/week, 10-30 sec, 2-4 herh. Zitten vermijden: na elke 30 min zitten enkele minuten lichte intensiteit inspanning.

Vanuit de VSG werkgroep volgt nog de uitwerking van de adviezen voor de volgende aandoeningen: alcohol verslaving, angst, artrose, cerebrale parese, chronische tendinopathie, dementie, depressie, dwarslaesie, fibromyalgie, nier dialyse, osteoporose, Parkinson, PCOS, pijn (chronisch), reumatoïde artritis, rugklachten (chronisch)

GRADE methode	LEVEL OF EVIDENCE methode	Strekte van de aanbeveling
<b>A = Hoog</b>	In de GRADE methode is uitgebreider dan de LEVEL OF EVIDENCE methode omdat rekening gehouden wordt met:	<b>Sterk</b> "het is aangetoond dat..." "men dient..."
<b>B = Matig</b>	1. De kwaliteit van de studies 2. Inconsistentie tussen studies 3. Publicatie bias	<b>Redelijk</b> "het is aannemelijk dat..." "men zou ... moeten"
<b>C = Laag</b>	4. Statistische relevantie 5. Grootte van het effect	<b>Zwak</b> "er zijn aanwijzingen dat..." "men kan..."
<b>D = Zeer laag</b>	6. Aanwezigheid van dosis-respons relatie 7. Relatie met confounders	<b>Zeer zwak</b> "de projectgroep is van mening dat..."
	<b>a = Niveau A</b> gebaseerd op een systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 (gerandomiseerd vergelijkend onderzoek)	
	<b>b = Niveau B</b> gebaseerd op ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B (gerandomiseerd vergelijkend onderzoek of 1 A2)	
	<b>c = Niveau C</b> gebaseerd op een onderzoek van niveau A2 of B, of op onderzoek van niveau C (niet vergelijkend onderzoek)	
	<b>d = Niveau D</b> mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden	

Voetnoten	
<b>1</b>	<b>De sportarts kan medisch specialistische beweging verlenen. Dit is geïndiceerd wanneer de zorg complexer is. Dit is bijvoorbeeld het geval bij co-morbiditeit van vitale orgaan systemen en/of door behandeling (te verwachten) optredende bijwerkingen/nevenschade). Medisch specialistische beweging is het uitvoeren van inspanningsdiagnostiek en het op maat adviseren omtrent beweging en training. Indicaties voor een consult bij de sportarts geldend voor alle diagnoses zijn:</b>
A.	Uitblijven herstel fysieke fitheid ondanks beweging in eerste lijn <ul style="list-style-type: none"> <li>Niet (meer) behalen van het gewenste ADL-niveau</li> <li>Niet (meer) behalen van het voor werk benodigde niveau</li> <li>Niet (meer) behalen van het niveau van fysiek functioneren van voor de aandoening/ziekte</li> </ul>
B.	Afwijkend beloop van beweging in eerste lijn op basis van 1 of meer van de volgende criteria <ul style="list-style-type: none"> <li>Onbegrepen dyspnoe</li> <li>Onbegrepen specifieke thoracale klachten</li> <li>Onbegrepen overmatige vermoeidheid</li> <li>Vermoeden van bewegingsangst</li> </ul>
C.	Complexiteit zorgvraag waardoor tweedelijns diagnostiek en interventie behoefte <ul style="list-style-type: none"> <li>Enkelvoudig fysiek complex zorgvraagstuk</li> <li>Beperkende co-morbiditeit in 1 of meer voor bewegen cruciaal orgaan systeem hart, longen, bewegingsapparaat.</li> <li>(Potentiele) bijwerkingen/nevenschade behandeling</li> <li>Meervoudig complex zorgvraagstuk zoals bij medisch specialistische revalidatiezorg</li> </ul>
<b>2</b>	<b>Algemene indicaties voor een inspanningstest met inspannings-ECG inclusief ademgasanalyse zijn:</b>
A.	Cardiopulmonale klachten: <ol style="list-style-type: none"> <li>Pijn op de borst</li> <li>Ademhalingsklachten</li> <li>Duizeligheid</li> </ol>



	<ol style="list-style-type: none"> <li>Hartkloppingen</li> <li>Prestatie vermindering/overmatige vermoeidheid</li> </ol>
B. Evaluatie t.b.v. een beweeginterventie	<ol style="list-style-type: none"> <li>Risicostratificatie (in geval van cardiopulmonale co-morbiditeit en hoog risico patiënten)</li> <li>Ernst inspanningstolerantie, in kaart brengen functionele (ADL) capaciteit</li> <li>Beweeg efficiëntie en trainingspotentieel</li> <li>Doseren beweeginterventie op maat (FITT principe)</li> <li>Evaluatie bewegingsangst (in het kader van chronische/psychische/psychologische aandoeningen)</li> <li>Effectmeting na de beweeginterventie</li> <li>Uitblijven of achterblijven van trainingseffecten</li> <li>Bewegingsangst</li> </ol>
C. Evaluatie effect medicatie	<ol style="list-style-type: none"> <li>Toxische cardiopulmonale bijwerkingen van oncologische behandeling</li> <li>Evaluatie effect cardiopulmonale medicatie (bv. bij behandeling van astma, hartfalen, hypertensie, ritmestoornissen, hartklepaandoeningen)</li> <li>Evaluatie bijwerkingen medicatie (bv beta-blokkers)</li> </ol>
D. Als perioperatieve screening t.b.v.:	<ol style="list-style-type: none"> <li>Risicostratificatie peri-operatieve morbiiteit/mortaliteit grote vaat-, buik- en gewrichtvervangende operaties</li> <li>Prehabilitatie (“better in/better out”)</li> </ol>

- Sportgeneeskunde Advies Nazorg covid versie 1.0.pdf. Accessed December 3, 2020. <https://www.sportgeneeskunde.com/files/bestanden/VSG/Sportgeneeskunde%20Advies%20Nazorg%20covid%20versie%201.0.pdf>
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
- Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):347-357. doi:10.1093/eurjhf/hfr017
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76-99. doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1
- Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(11):2375-2390. doi:10.1249/MSS.0000000000002116
- American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S46-S60. doi:10.2337/dc19-S005
- Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e726-e779. doi:10.1161/CIR.0000000000000471
- Treat-Jacobson D, McDermott MM, Bronas UG, et al. Optimal Exercise Programs for Patients With Peripheral Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(4):e10-e33. doi:10.1161/CIR.0000000000000623
- Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095
- Fokkenrood HJP, Scheltinga MRM, Koelemay MJW, et al. Significant savings with a stepped care model for treatment of patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(4):423-429. doi:10.1016/j.ejvs.2014.04.020
- Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, et al. Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD003316. doi:10.1002/14651858.CD003316.pub7
- Gordon NF, Gulianick M, Costa F, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Circulation*. 2004;109(16):2031-2041. doi:10.1161/01.CIR.0000126280.65777.A4
- Duncan Pamela, Studenski Stephanie, Richards Lorie, et al. Randomized Clinical Trial of Therapeutic Exercise in Subacute Stroke. *Stroke*. 2003;34(9):2173-2180. doi:10.1161/01.STR.0000083699.95351.F2
- Pang MYC, Eng JJ, Dawson AS, McKay HA, Harris JE. A community-based fitness and mobility exercise program for older adults with chronic stroke: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(10):1667-1674. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53521.x
- Tiozzo E, Youbi M, Dave K, et al. Aerobic, Resistance, and Cognitive Exercise Training Poststroke. *Stroke*. 2015;46(7):2012-2016. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006649
- Lee CD, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and stroke mortality in men. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(4):592-595. doi:10.1097/00005768-200204000-00005
- Brogårdh C, Lexell J. Effects of cardiorespiratory fitness and muscle-resistance training after stroke. *PM R*. 2012;4(11):901-907; quiz 907. doi:10.1016/j.pmrj.2012.09.1157
- Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107(24):3109-3116. doi:10.1161/01.CIR.0000075572.40158.77
- Alevizos A, Lentzas J, Kokkoris S, Mariolis A, Korantzopoulos P. Physical activity and stroke risk. *Int J Clin Pract*. 2005;59(8):922-930. doi:10.1111/j.1742-1241.2005.00536.x
- Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34(10):2475-2481. doi:10.1161/01.STR.0000091843.02517.9D
- Wendel-Vos GCW, Schuit AJ, Feskens EJM, et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol*. 2004;33(4):787-798. doi:10.1093/ije/dyh168
- Pang MYC, Eng JJ, Dawson AS, Gylfadóttir S. The use of aerobic exercise training in improving aerobic capacity in individuals with stroke: a meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2006;20(2):97-111. doi:10.1191/0269215506cr926oa
- Levett DZH, Jack S, Swart M, et al. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br J Anaesth*. 2018;120(3):484-500. doi:10.1016/j.bja.2017.10.020
- Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10:CD003200. doi:10.1002/14651858.CD003200.pub8
- Baker R, Shaw EJ. Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;335(7617):446-448. doi:10.1136/bmj.39302.509005.AE
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
- Millen BE, Wolongevicz DM, de Jesus JM, Nonas CA, Lichtenstein AH. 2013 American Heart Association/American College of Cardiology Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: practice opportunities for registered dietitian nutritionists. *J Acad Nutr Diet*. 2014;14(11):1723-1729. doi:10.1016/j.jand.2014.07.037
- Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, et al. Exercise Prescription in Patients with Different Combinations of Cardiovascular Disease Risk Factors: A Consensus Statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med*. 2018;48(8):1781-1797. doi:10.1007/s40279-018-0930-4