

English summary

Chapter 1, general introduction

In December 2019 a new virus was discovered in China, which seemed to cause severe viral pneumonias. During the following weeks and months this virus spread over the rest of the world. Eventually the World Health Organization (WHO) declared this novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) as a pandemic in March 2020. This COVID-19 pandemic had a major impact on healthcare in the Netherlands, Europe and worldwide. During the first months of the pandemic health care employees were confronted with a new disease, while much was still unclear about the contamination risks and the short term and long-term consequences. Moreover, we were confronted with large numbers of critically ill patients who eventually required an intensive care unit (ICU) admission.

In the Netherlands, approximately 50.000 patients were reported with COVID-19 in the first wave of the pandemic (from the start until Juli 2020). The exact total number of patients with COVID-19 in these first months is probably higher, because testing was not possible in the first phase of the pandemic. Of these 50.000 patients approximately 12.000 required hospital admission and approximately 2800 required an ICU admission. COVID-19 thus confronted the ICUs with an increase in the patients admitted. It is known that ICU admission can eventually lead to various physical, mental and/or cognitive complaints, described as post-intensive care syndrome (PICS). Not just patients can be affected by PICS. An ICU admission can also have a long-lasting impact on family members. Witnessing critical illness and ICU hospitalization of a family member (partner, parent, child, brother/sister or other) can be distressing and full of uncertainty. These experiences leave family members at a high risk for developing mental impairments, referred as PICS-family (PICS-f). Both PICS and PICS-f can impact the execution of daily activities and the quality of life of patients and/or family members.

In 2020 COVID-19 was a novel disease; a disease which caused a relatively large share of those infected to require ICU admission. The acute and long-term consequences of this new disease, in combination with ICU admission, were still unclear at the time. Therefore, the first part of this thesis focuses on the short and long-term consequences of an ICU admission due to COVID-19 for patients as well as caregivers: the acute consequences of ICU admission because of COVID-19 (chapter 2), the recovery of participation levels of patients with COVID-19 in the first year after ICU discharge (chapter 3) and the consequences for family members (chapter 4).

Part 2 of this thesis focuses on post-COVID condition (PCC). In addition to patients who had been admitted to an ICU due to COVID-19, another group of patients still experience

long term symptoms after an initially mild to moderate infection (without symptoms or without requiring hospitalization). This is described as Post COVID-19 Condition (PCC), commonly known as Long COVID. A share of the patients with PCC experiences severe complaints, severely impacting their daily life activities. Sadly, no effective treatment option is known to have sufficient effect to completely cure PCC. Interdisciplinary rehabilitation treatment may help patients to learn to increase daily life activities and therefore improve their quality of life despite their symptoms. This part therefore focuses on patient and healthcare professional experiences with health-related PCC complaints (chapter 5); presents a study protocol for a clinical trial for evaluating the effect of a new person-centered interdisciplinary rehabilitation treatment (chapter 6); and presents the results of this new treatment (chapter 7).

Results thesis

Due to the novelty of the disease, COVID-19, **chapter 2** describes the clinical characteristics of post-ICU patients with COVID-19 using a cross-sectional study. This included characteristics right after ICU and hospital discharge and after admission for inpatient rehabilitation, during the first COVID-19 wave of 2020. 60 patients participated in this study. In 75% of the patients ICU-induced muscle weakness was found. In 39% of the patients exercise-induced hypoxemia was noted. 40% of the patients were admitted with dysphagia, 39% experienced anxiety complaints and in 22% one or multiple contractures were present (reduced range of motion (ROM) in the joints). A large share of these results are comparable to results as reported in other post-ICU patient groups (without COVID-19). However, the experienced-induced oxygen desaturation has not been described before. Post-ICU patients with COVID-19 thus display various physical and anxiety symptoms right after admission for inpatient rehabilitation. Therefore, it seems important to be aware of PICS in post-ICU patients with COVID-19.

The patients included in chapter 2 were monitored for a year. Since PICS can influence the execution of daily life activities, **chapter 3** studies the recovery of participation levels of patients with COVID-19 in the first year after ICU discharge followed by inpatient rehabilitation and the factors associated with recovery. The study shows that participation restrictions improved over time. One year after ICU discharge a large share of the patients still reported restrictions in work, physical exercise, housekeeping or leisure activities. It is found that both personal factors such as coping style (the way someone deals with problems or stress), anxiety complaints or depression complaints and self-experienced breathlessness and fatigue complaints, during the early phase after ICU discharge, are associated with a delay in the resumption of patient's habitual level of participation levels. Factors related to the severity of the COVID-19 period itself (such as length of ICU-stay, duration of invasive mechanical ventilation, ICU-acquired muscle weakness or pulmo-

nary function) do not explain progress in recovery of participation over time. The results of chapter 3 underline the importance of taking personal factors into account besides medical factors and symptoms, and the impact these factors can have on the recovery in participation in daily life activities.

Chapter 4 studies caregivers of post-ICU Covid-19 patients, using a prospective cohort study. It is discovered that caregivers experience high levels of caregiver strain and mental health complaints such as anxiety, PTSS and depression. One year after ICU discharge these complaints may decrease but are still more common compared to the Dutch population. It also turns out that the wellbeing of the caregiver influences that recovery of the patient. The results of chapter 4 show that the prevalence of symptoms of anxiety among caregivers are associated with a lower participation level of the patient, one year after ICU discharge. Moreover, a lower quality of life of the caregiver is associated with a lower participation level of the patient. Chapter 4 thus shows the importance of assessments of caregivers of post-ICU COVID-19 patients on the presence of mental health complaints. Furthermore, informal caregivers should be involved in rehabilitation treatments of patients.

The second part of this thesis focuses on post-COVID condition (PCC). To learn more about the consequences of PCC and collect views on the content of current and ideal PCC interdisciplinary rehabilitation programs, focus groups were organized with patients and healthcare professionals. **Chapter 5** describes these interviews. One focus group interview took place with 7 PCC-patients, all of whom underwent interdisciplinary rehabilitation treatment. A second focus group took place with 8 rehabilitation physicians, all of whom worked with PCC-patients on various locations in the Netherlands. These interviews showed that PCC-patients treated within the medical specialization rehabilitation in the Netherlands experienced various physical, mental and cognitive complaints. Moreover, these complaints lead to a reduction in the execution of daily life activities. Experiences with an interdisciplinary rehabilitation treatment, such as the one used in 2021, were positive. This leads to the recommendation that a fitting rehabilitation program is formed by an interdisciplinary approach with a biopsychosocial perspective, with the involvement of multiple disciplines and adjusted to the patient's profile and needs.

Chapter 6 presents a person-centered interdisciplinary rehabilitation treatment of PCC, combined with a study protocol for a clinical trial for evaluating the effect of this treatment. A rehabilitation treatment for patients with PCC who perceive a high level of disability in daily activities and/or participation. This treatment is based on the results of chapter 3 and 5, available literature on monodisciplinary rehabilitation for PCC (physical training, cognitive behavioral therapy) and available literature on multidisciplinary rehabilitation

for PCC. The interdisciplinary rehabilitation treatment lasts 12 weeks, with the patient receiving therapy approximately 3 half days per week (depending on their goals and initial capacity). The treatment team consists of a rehabilitation physician, physiotherapist, occupational therapist, speech therapist, and psychologist. For each participant, the content of the interdisciplinary rehabilitation treatment will be personalized according to the complaints and personal goals of the patient. The goal of this treatment is to improve the participation in daily activities and the quality of life. This new treatment will be assessed in chapter 7.

Chapter 7 assesses the effectiveness of the interdisciplinary rehabilitation treatment. The effect of the treatment was evaluated with a single-case experimental design (SCED). The treatment aimed to increase patients' levels of activity, participation in daily life and society, and quality of life regardless of the severity of the complaints. Twenty participants were included in the study, PCC patients with high levels of disability in daily activities and participation. Fifteen participants fully completed the interdisciplinary rehabilitation treatment. Outcomes were measured using daily diaries, self-reported questionnaires and physical assessment. Focusing on among others, daily activities, participation levels, and quality of life. Analysis of the individual participant showed that five participants improved consistently across all diary items. Seven showed variable positive changes, two showed little or no change and one showed mixed or negative outcomes. At group level, participation levels, quality of life, fatigue, breathlessness and depressive symptoms improved significantly. Physical capacity also increased notably. No adverse effects were reported. So, a 12-week personalized IRT is effective in improving participation levels and quality of life in a majority of PCC patients experiencing high levels of disability.

Chapter 8 discusses the main findings of this thesis. A few of the more remarkable findings are discussed in more detail. This thesis concludes that patients can experience various complaints after COVID-19. This is the case for patients who developed mild to moderate illness after infection as well as patients with severe illness for which ICU admission was required. In both groups the results show that these prevalent complaints can influence the participation in daily activities and the quality of life. In patients who experienced severe COVID-19, leading to ICU admission, various psychosocial factors play a role in the recovery of their daily activities and quality of life. Based on these results, combined with the experiences of patients and healthcare professionals and the available literature, an interdisciplinary rehabilitation treatment was designed. The results show that this interdisciplinary rehabilitation treatment has turned out to be effective for PCC-patients who perceive high levels of disability in daily activities and participation.

Nederlandse samenvatting

Hoofdstuk 1, algemene introductie

In december 2019 werd een nieuw virus ontdekt in China, dat ernstige longontstekingen leek te veroorzaken. In de weken en maanden daarna verspreide dit virus zich over de rest van de wereld. Uiteindelijk riep de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) dit nieuwe virus, wat leidt tot COVID-19, in maart 2020 uit tot een pandemie. Deze COVID-19-pandemie had een grote invloed op de gezondheidszorg in Nederland, Europa en wereldwijd. Tijdens de eerste maanden van de pandemie werden zorgmedewerkers geconfronteerd met die nieuwe ziekte, terwijl er veel onduidelijkheid was over het besmettingsrisico en over de consequenties op korte en lange termijn. Daarnaast kregen we ineens te maken met heel veel patiënten die ernstig ziek werden van dit nieuwe virus en voor wie uiteindelijk een IC-opname nodig was.

In Nederland werden ongeveer 50.000 patiënten positief getest op COVID-19, in de eerste golf van de pandemie (tot en met juli 2020). Het werkelijke aantal lag waarschijnlijk nog hoger, omdat er beperkt getest kon worden op COVID-19 in de eerste maanden van de pandemie. Van deze 50.000 patiënten werden ongeveer 12.000 patiënten opgenomen in een ziekenhuis en hadden er rond de 2800 een IC-opname nodig. In korte tijd werden dus heel veel patiënten opgenomen op de IC door COVID-19. Het is bekend dat een IC-opname uiteindelijk kan leiden tot verschillende fysieke, mentale en/of cognitieve klachten. Dit wordt het Post-intensive Care Syndroom (PICS) genoemd. Niet alleen patiënten kunnen te maken krijgen met PICS, ook hun naasten kunnen last hebben van de gevolgen van een IC-opname. Het zien van een geliefde (partner, ouder, kind, broer/zus of andere naasten) die opgenomen ligt op de IC en ernstig ziek is, kan als zeer stressvol en emotioneel worden ervaren. Dit kan uiteindelijk leiden tot mentale problemen. Dit wordt PICS-familie genoemd. Zowel PICS als PICS-familie kan invloed hebben op het uitvoeren van dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven bij de patiënt en/of de naasten.

In 2020 was COVID-19 een geheel nieuw ziektebeeld; een ziektebeeld waarbij een groot deel van de patiënten een IC-opname nodig had. De consequenties op korte en lange termijn, van dit nieuwe ziektebeeld, in combinatie met een IC-opname waren destijds nog onduidelijk. In het eerste deel van dit proefschrift zijn daarom de korte- en langetermijengevolgen van een IC-opname bij COVID-19-patiënten en hun naasten onderzocht: de acute gevolgen van een IC-opname door COVID-19 (hoofdstuk 2), het herstel van dagelijks functioneren een jaar na ontslag vanaf de IC (hoofdstuk 3) en de gevolgen voor naasten (hoofdstuk 4).

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op post-COVID-conditie (PCC). Naast de ernstig zieke patiënten die een IC-opname nodig hadden, is er een groep patiën-

ten die langdurige klachten houdt na een initieel milde infectie (zonder symptomen of zonder dat er een ziekenhuis opname nodig was). Dit wordt post-COVID-conditie (PCC) genoemd. Een andere, veelvoorkomende term hiervoor is long-COVID. Een deel van de patiënten met PCC ervaart zoveel klachten, dat zij ernstig beperkt worden in hun dagelijkse activiteiten. Helaas is er nog geen effectieve behandeling bekend, om PCC volledig te genezen. Een interdisciplinaire revalidatiebehandeling zou kunnen helpen om, ondanks de symptomen, te leren de dagelijkse activiteiten op te bouwen en zo de kwaliteit van leven te verbeteren. Zo wordt er gekeken naar de gevolgen van PCC ervaren door patiënten en revalidatieartsen (hoofdstuk 5), het presenteren van een nieuw protocol voor een interdisciplinaire revalidatiebehandeling in combinatie met een studieprotocol (hoofdstuk 6) en het testen van de effectiviteit van deze nieuwe behandeling (hoofdstuk 7).

Bevindingen proefschrift

Gezien de onbekendheid van het nieuwe ziektebeeld, COVID-19, werden in **hoofdstuk 2**, door middel van cross-sectioneel onderzoek, de klinische karakteristieken beschreven van patiënten met COVID-19. Dit betrof karakteristieken, direct na ontslag van de IC en na opname in een revalidatiecentrum, ten tijde van de eerste COVID-19 golf in 2020. Er namen 60 patiënten deel aan dit onderzoek. Er bleek sprake van IC-geïnduceerde spierzwakte bij 75% van de patiënten. Bij 39% van de patiënten werd een daling van de zuurstofsaturatie gezien bij inspanning. Bij 40% was er sprake van slikproblemen, 39% van de patiënten ervoer angstklachten en bij 22% was er sprake van een of meerdere contracturen (bewegingsbeperking van de gewrichten). Een groot deel van de bevindingen komt overeen met bevindingen uit andere studies bij post-IC-patiënten (zonder COVID). Al werd, de daling van de zuurstofsaturatie bij inspanning niet eerder beschreven. Meteen na opname in een revalidatiecentrum, na een IC-opname, worden dus verschillende fysieke en mentale klachten beschreven bij COVID-patiënten. Het lijkt dus belangrijk om alert te zijn op het risico van PICS bij COVID-19.

De patiënten die geïnccludeerd waren voor hoofdstuk 2, zijn een jaar lang gevolgd. Aan gezien PICS invloed kan hebben op het uitvoeren van dagdagelijkse activiteiten, is in **hoofdstuk 3** gekeken naar de ontwikkeling van participatie (actieve deelname in de maatschappij) bij post-IC COVID-19, in het eerste jaar na ontslag van de IC en welke factoren invloed hebben op die ontwikkelingen. Er werd gezien dat participatie verbeterde over de tijd heen. Een jaar na ontslag van de IC ervaart een groot deel van de patiënten nog beperkingen bij onder andere het uitvoeren van werkzaamheden, fysieke activiteiten, huishoudelijke activiteiten of hobby's. Daarbij werd gezien dat persoonlijke factoren zoals coping stijl (manier waarop iemand omgaat met problemen/stress), angst en depressieklachten net zoals zelf ervaren klachten (zoals benauwdheid en vermoeidheid), in de

vroege fase na ontslag van de IC, zijn geassocieerd met een trager herstel qua participatie. Factoren die iets zeggen over de ernst van de initiële COVID-19 (zoals bijvoorbeeld de duur van de IC opname, duur van de beademing, aanwezigheid van IC-geïnduceerde spierzwakte of hoe goed de longen werken) lieten geen verband zien op de ontwikkeling van participatie. De bevindingen van hoofdstuk 3 benadrukken dat het belangrijk is om, naast de medische factoren en symptomen, ook rekening te houden met persoonlijke factoren, en de invloed die deze factoren hebben op het weer kunnen oppakken van dagelijkse activiteiten.

In **hoofdstuk 4** is gekeken naar de naasten van post-IC-COVID-patiënten, door middel van een prospectief cohortonderzoek. Het blijkt dat de naasten, 3 maanden na ontslag van de IC, een hoge mate van mantelzorgbelasting en klachten van angst, PTSS en depressie ervaren. Een jaar na ontslag van de IC nemen deze klachten af, maar komen deze klachten nog altijd meer voor vergeleken met de Nederlandse populatie. Het welbevinden van de mantelzorger blijkt invloed te hebben op het herstel van de patiënt. Uit de bevindingen van hoofdstuk 4 komt naar voren dat de aanwezigheid van angstklachten bij de mantelzorger zijn geassocieerd met een lagere participatie bij de patiënt, 1 jaar na ontslag van de IC. Daarnaast is ook een lagere kwaliteit van leven bij de mantelzorger geassocieerd met een lagere participatie bij de patiënt. Hoofdstuk 4 toont aan dat het belangrijk is om mantelzorgers van post-IC-COVID-patiënten te screenen op de aanwezigheid van eventuele psychische klachten. Verder lijkt het belangrijk om mantelzorgers te betrekken en ondersteunen in het revalidatietraject van de patiënt.

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op post-COVID-conditie (PCC). Om meer te leren over de consequenties van PCC en meningen te verzamelen over hoe een interdisciplinaire revalidatie behandeling zou moeten worden opgebouwd, zijn er focusgroe-pinterviews gehouden met patiënten en zorgverleners. **Hoofdstuk 5** beschrijft deze interviews. Er vond een focusgroep interview plaats met 7 PCC-patiënten, die allemaal een interdisciplinaire revalidatie behandeling hadden gevolgd. Een tweede focusgroep vond plaats met 8 revalidatieartsen, allemaal werkzaam met PCC-patiënten op verschillende locatie in Nederland. Uit deze interviews bleek dat PCC-patiënten die gezien worden binnen de medisch specialistische revalidatie in Nederland, uiteenlopende klachten ervaren zoals verschillende fysieke, mentale en cognitieve klachten. Daarnaast bleek dat klachten leiden tot beperkingen in het uitvoeren van dagelijkse activiteiten. Ervaringen met een interdisciplinaire revalidatiebehandeling, zoals deze werd gegeven in 2021, waren positief. De aanbeveling is dan ook dat een passende revalidatie behandeling bestaat uit een interdisciplinaire aanpak vanuit een bio-psychosociaal perspectief, aangepast op de individuele behoeftes van een patiënt.

Hoofdstuk 6 presenteert een nieuwe interdisciplinaire revalidatiebehandeling voor PCC, in combinatie met een studieprotocol om de effectiviteit van deze behandeling te kunnen onderzoeken. Een revalidatiebehandeling voor patiënten met PCC, die veel beperkingen ervaren bij het uitvoeren van dagelijkse activiteiten. Deze behandeling is gebaseerd op bevindingen uit hoofdstuk 3 en 5, beschikbare literatuur over monodisciplinaire revalidatie voor PCC (fysieke training, cognitieve gedragstherapie) en beschikbare literatuur over multidisciplinaire revalidatie voor PCC. Het behandelprogramma duurt 12 weken, verdeeld over 2-3 dagdelen per week (afhankelijk van de problemen die spelen en de belastbaarheid van de patiënt). Betrokken disciplines zijn een revalidatiearts, fysiotherapeut, ergotherapeut, logopedist en psycholoog. Welke disciplines precies betrokken zijn tijdens de behandeling, is afhankelijk van klachten en hulpvragen van de patiënt. Het doel van de behandeling is om dagelijkse functioneren en kwaliteit van leven te verbeteren. De effectiviteit van deze nieuwe behandeling zal in hoofdstuk 7 getest worden.

In **hoofdstuk 7** wordt de effectiviteit van de interdisciplinaire revalidatiebehandeling beschreven. Het effect van de behandeling werd geëvalueerd door middel van een single-case experimenteel design (SCED), waarbij het doel van de interdisciplinaire revalidatie behandeling was om dagelijkse functioneren en kwaliteit van leven te verbeteren. Voor deze studie werden 20 patiënten met PCC geïnccludeerd, patiënten die veel beperkingen ervoeren bij het uitvoeren van dagdagelijkse activiteiten en participatie. Van deze 20 patiënten hebben 15 patiënten de behandeling volledig afgerond. Uitkomsten werden gemeten met behulp van dagelijkse dagboekjes, vragenlijsten en fysieke testen, gericht op onder andere dagdagelijkse activiteiten, participatie levels, kwaliteit van leven. Individueel werd er gezien dat 5 deelnemers over alle domeinen een verbetering lieten zien. Bij 7 deelnemers werd gezien dat zij op sommige domeinen een verbetering lieten zien en op andere domeinen een stabiel niveau van functioneren lieten zien. Voor 2 deelnemers werd geen positief of negatief effect van de behandeling gezien en bij 1 deelnemer werd een lichte achteruitgang gezien. Op groepsniveau werden significante verbeteringen gevonden op het gebied van participatie levels, kwaliteit van leven, vermoeidheidsklachten, benauwdheidsklachten, depressieve klachten en fysieke capaciteit. Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd. Een interdisciplinaire revalidatiebehandeling is dus effectief in het verbeteren van participatie levels en kwaliteit van leven bij patiënten met PCC, die in hoge mate beperkingen ervaren bij het uitvoeren van dagdagelijkse activiteiten.

In **hoofdstuk 8** worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift besproken, waarbij op enkele opmerkelijke bevindingen dieper wordt ingegaan. Concluderend laat dit proefschrift zien dat patiënten door COVID-19 veel verschillende klachten kunnen ervaren. Dit geldt voor zowel patiënten met een initieel mild beloop van de infectie als patiënten die ernstig ziek zijn geweest, waarvoor een IC-opname nodig is geweest. Bij

beide groepen wordt gezien dat deze aanhoudende klachten invloed kunnen hebben op het uitvoeren van dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven. Bij patiënten die ernstig ziek zijn geweest door COVID-19-, met een IC-opname tot gevolg, spelen verschillende psychosociale factoren een rol bij het herstel van hun dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven. Op basis van deze bevindingen, in combinatie met de ervaringen vanuit patiënten en zorgverleners en beschikbare literatuur is een interdisciplinaire revalidatiebehandeling ontwikkeld. Waarbij is aangetoond dat deze behandeling voor PCC-patiënten, die veel beperkingen ervaren bij het uitvoeren van hun dagelijkse activiteiten, effectief is voor een groot deel van de patiënten.