

Nederlandse samenvatting

COVID-19, veroorzaakt door het SARS-CoV-2 virus, verspreidde zich snel over de wereld, wat resulteerde in een wereldwijde pandemie en een overweldigende stijging van ziekenhuisopnames. Vroege inzichten toonden aan dat veel patiënten langdurige gezondheidsproblemen ervaarden in de weken of maanden na ziekenhuisopname voor COVID-19. Het CO-FLOW onderzoek had als doel om kennis te vergaren over de langetermijneffecten en nazorg na ziekenhuisopname voor COVID-19. Het onderzoek bestudeerde longitudinaal zowel objectief gemeten als patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten tot en met 3 jaar na ziekenhuisontslag. De meetmomenten vonden plaats op 3 en 6 maanden, en op 1, 2 en 3 jaar na ontslag. De onderzoeken die in dit proefschrift worden gepresenteerd, zijn gebaseerd op de bevindingen van het CO-FLOW onderzoek.

Dit proefschrift richtte zich op het verdiepen van inzichten in gezondheidsuitkomsten op de lange termijn na ziekenhuisopname voor COVID-19. We onderzochten uitkomsten in verschillende gezondheidsdomeinen, waaronder het bestuderen van trajecten over tijd, het vergelijken van subgroepen en het identificeren van voorspellers van uitkomsten, tot 1, 2, en 3 jaar na ziekenhuisontslag. Daarnaast onderzochten we patiënttevredenheid over COVID-19 nazorg en verkenden we immunologische afwijkingen bij patiënten met long COVID in relatie tot vermoeidheid, een van de meest voorkomende symptomen.

Hoofdstuk 1 beschrijft achtergrondinformatie van COVID-19, waaronder de opkomst van de pandemie, de verschillen in ziekteverschijnselen en inzichten in gezondheidsuitkomsten en nazorgtrajecten na ziekenhuisopname. De term “long COVID” wordt beschreven, wat de aandoening van langdurige klachten na COVID-19 infectie beschrijft. Daarnaast wordt in dit hoofdstuk het CO-FLOW onderzoek geïntroduceerd en wordt een overzicht van de inhoud van dit proefschrift gegeven.

Hoofdstuk 2 biedt een uitgebreid overzicht van de rationale, opzet, doelstellingen en methodologie van het CO-FLOW onderzoek. In dit onderzoek volgden we patiënten die voor COVID-19 in een ziekenhuis waren opgenomen in de regio Rotterdam–Rijnmond–Delft in Nederland. Het onderzoek werd uitgevoerd in 10 centra, waaronder 7 ziekenhuizen (1 academisch ziekenhuis, 6 regionale ziekenhuizen) en 3 revalidatiecentra (1 medisch specialistisch revalidatiecentrum en 2 geriatrische revalidatiecentra). Patiënten werden longitudinaal opgevolgd door middel van objectief gemeten en zelfgerapporteerde gezondheidsuitkomsten op 3, 6, 12 en 24 maanden (later uitgebreid met een extra meetmoment op 36 maanden) na ziekenhuisontslag. Het doel van CO-FLOW was het systematisch onderzoeken van: 1] trajecten van fysieke, cognitieve en psychologische uitkomsten; 2] patiëntenstromen, zorggebruik en het perspectief van patiënten en zorgverleners op de COVID-19 nazorg; 3] effecten van fysieke, cognitieve en psychologische uitkomsten op participatie en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven; en 4] voorspellers van gezondheidsuitkomsten, zorggebruik en patiënttevredenheid met de nazorg.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we of het ontwikkelen van een longembolie tijdens ziekenhuisopname voor COVID-19 effect heeft op gezondheidsuitkomsten 3 maanden na ontslag. In dit onderzoek hebben we gegevens uit bestaande databases van vier Nederlandse academische ziekenhuizen samengevoegd. Alle patiënten waren opgenomen in het ziekenhuis tijdens de eerste COVID-19 golf. Van de patiënten ontwikkelde 22% (102/465) een longembolie tijdens hun opname. Deze patiënten rapporteerden een lagere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, toonden slechtere longfuncties en meer radiologische afwijkingen dan patiënten zonder longembolie (363/465 [79%]) bij het 3-maanden meetmoment. Verder onderzoek liet zien dat de associatie tussen longembolie en lagere kwaliteit van leven overeind bleef na het corrigeren voor andere factoren. Echter, de associatie tussen longembolie en andere uitkomsten verdween na correctie. We bediscussieerde dat een longembolie mogelijk een indicator is voor de ernst van COVID-19. Dit kan erop wijzen dat slechtere gezondheidsuitkomsten na ziekenhuisontslag meer gerelateerd zijn aan de ernst van COVID-19 in het algemeen, en niet specifiek aan de longembolie. Desondanks kan een longembolie tijdens ziekenhuisopname voor COVID-19 wijzen op een verhoogd risico op langdurige gezondheidsproblemen, aangezien deze patiënten een klinisch relevante lagere kwaliteit van leven vertonen.

In **Hoofdstuk 4** wordt het beloop van symptomen en clusters van symptomen tot 1 jaar na ziekenhuisontslag beschreven. Daarnaast onderzochten we voorspellers van veelvoorkomende symptomen. De meeste patiënten ervaarden langdurige klachten na ontslag, 92% van de patiënten rapporteerde ten minste één symptoom bij het 1-jaar meetmoment. Spierzwakte, inspanningsdyspnoe, vermoeidheid, geheugenproblemen en concentratieproblemen kwamen het meest voor; gerapporteerd door meer dan 50% van de patiënten op een van de meetmomenten. Hoewel symptomen in de fysieke en respiratoire clusters langzaam verbeterden, bleven symptomen in de vermoeidheid en cognitieve clusters duidelijk aanhouden. Daarnaast vonden we dat het vrouwelijk geslacht een belangrijk risicofactor is voor aanhoudende klachten. De bevindingen benadrukken het belang van langdurige opvolging en verder onderzoek naar de onderliggende mechanismen en effectieve behandelingen van long COVID, om de aandoening beter te begrijpen.

COVID-19 heeft geleid tot een overweldigende toename van ziekenhuisopnames, wat de beschikbare klinische middelen onder druk heeft gezet. Patiënten werden vaak zo snel mogelijk uit het ziekenhuis ontslagen, hetzij naar hun thuissituatie, hetzij naar een revalidatiecentrum. Ernstig aangedane patiënten met een langdurige ziekenhuisopname werden vaak doorverwezen naar intensieve, multidisciplinaire revalidatie in een medisch specialistisch of geriatrisch revalidatiecentrum. Patiënten die naar huis ontslagen werden en aanhoudende klachten ervaarden, werden vaak doorverwezen naar eerstelijns revalidatie, zoals fysiotherapie. In **Hoofdstuk 5** onderzochten we de 1-jaars trajecten van objectief gemeten fysieke uitkomsten tussen verschillende nazorgtrajecten. Van de 582 patiënten in dit onderzoek ontving 14% klinische of poliklinische medisch specialistische revalidatie, 12% klinische geriatrische revalidatie, 54% werd ontslagen naar huis en ontving eerstelijns revalidatie terwijl 20% naar huis ging zonder deelname aan revalidatie. We constateerden dat de cardiorespiratoire fitheid en spierkracht in het gehele cohort over de tijd verbeterden, met de grootste vooruitgang in de eerste 6 maanden na ziekenhuisontslag. Echter, bij het 3-maanden meetmoment vertoonden patiënten met

revalidatie, met name patiënten in medisch specialistische revalidatie of geriatrie revalidatie, meer fysieke beperkingen dan minder aangedane patiënten. Groepsverschillen waren echter op latere meetmomenten niet meer statistisch significant verschillend tussen de groepen.

De **Hoofdstukken 6 en 7** beschrijven de 2-jarige trajecten van alle verzamelde gezondheidsuitkomsten in het CO-FLOW-onderzoek, inclusief vergelijkingen tussen patiënten met en zonder intensive care (IC) opname. In **Hoofdstuk 6** vonden we dat ondanks verbeteringen in gezondheidsuitkomsten over tijd, veel patiënten langdurige gezondheidsproblemen bleven ervaren. Bij 2 jaar na ziekenhuisontslag gaf 73% van de patiënten aan niet volledig hersteld te zijn van COVID-19. De meest voorkomende klachten waren cognitieve klachten, kortademigheid, vermoeidheid en een slechte slaapkwaliteit. De meeste uitkomsten waren vergelijkbaar tussen IC- (273/650 [42%]) en niet-IC-behandelde (377/650 [58%]) patiënten bij het 2-jaar meetmoment. Echter, IC-behandelde patiënten vertoonden een langzamer herstel van cognitieve symptomen, mentale gezondheidsuitkomsten en werkhervatting in vergelijking met niet-ICU-behandelde patiënten. Aan de andere kant lieten zij meer vooruitgang zien in objectief gemeten fysieke uitkomsten. Vrouwelijk geslacht en reeds bestaande longaandoeningen bleken belangrijke risicofactoren voor gezondheidsproblemen. De bevindingen in **Hoofdstuk 6** benadrukken het belang van uitgebreide nazorgstrategieën die een breed scala aan langetermijengevolgen adresseren. Er is meer onderzoek nodig naar effectieve behandelingen, waaronder gepersonaliseerde revalidatieprogramma's en mogelijke farmacologische behandelingen. Langdurige opvolging van patiënten is van belang om het verdere verloop van gezondheidsuitkomsten na COVID-19 in kaart te brengen. Het CO-FLOW onderzoek werd daarom verlengd met extra meetmomenten, waaronder vragenlijsten die 3 jaar na ziekenhuisontslag werden afgenomen (**Hoofdstuk 9**).

Hoofdstuk 7 presenteert de 2-jarige trajecten van fysieke activiteit en slaap, gemeten met een accelerometer, en de relatie met gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Over het algemeen vertoonden de uitkomsten van fysiek- en slaapedrag in het gehele cohort goede niveaus, en veranderden deze niet over de tijd. Echter, IC-behandelde patiënten vertoonden minder fysieke activiteit dan niet-IC patiënten 3-6 maanden na ziekenhuisontslag, maar verbeterden in het eerste jaar en bereikten bij 1 jaar vergelijkbare niveau als niet-IC-behandelde patiënten. Dit weerspiegelt waarschijnlijk het herstel na een ernstige ziekte. Daarnaast vonden we dat minder tijd besteed aan matig tot intensieve fysieke activiteit geassocieerd was met een lagere kwaliteit van leven. Deze associatie bleef bestaan, zelfs na correctie voor andere factoren, zoals klachten van vermoeidheid, cognitieve klachten, angst en depressie.

Tijdens ziekenhuisopname voor COVID-19 werden in de loop van de tijd verschillende behandelingen aanbevolen om de door SARS-CoV-2 veroorzaakte verstoringen in het lichaam te bestrijden. Aangezien afwijkingen in het immuunsysteem en virale reservoirs als mogelijke onderliggende mechanismen van long COVID worden beschreven, onderzochten we in **Hoofdstuk 8** het effect van ziekenhuisbehandelingen, waaronder steroïden, ontstekingsremmers en antivirale therapieën, op gezondheidsuitkomsten tot 2 jaar na ziekenhuisontslag. We vonden geen effect van deze behandelingen op zelfgerapporteerde uitkomsten zoals dyspneu, vermoeidheid, cognitieve klachten

en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, nog op objectief gemeten cardiorespiratoire fitheid (6 min wandeltest). Gezien het grote aantal patiënten met langdurige klachten (long COVID), is verder onderzoek naar de pathofysiologie ervan en effectieve preventie- en behandelstrategieën van cruciaal belang.

Het CO-FLOW onderzoek werd verlengd met een meetmoment bij 3 jaar na ziekenhuisontslag. **Hoofdstuk 9** beschrijft de 3-jarige trajecten van zelfgerapporteerde gezondheidsuitkomsten, met de focus op veranderingen tussen de 2- en 3-jaar meetmomenten. Daarnaast onderzochten we post-exertionele malaise (PEM), een prominent symptoom van long COVID, bij het 3-jaar meetmoment, waarbij we gekeken hebben naar het aantal patiënten met PEM, risicofactoren en de relatie met andere gezondheidsuitkomsten. Ondanks verbeteringen in meerdere uitkomsten over tijd, bleven veel klachten aanhouden, zelfs tot 3 jaar na ontslag. Vermoeidheid en cognitieve klachten waren de meest gerapporteerde klachten gedurende de follow-up periode en verergerden zelfs tussen de 2- en 3-jaar meetmomenten. Bij 3 jaar ervaarde 36% (105/292) van de patiënten klachten die duiden op PEM, waarbij vrouwelijk geslacht, reeds bestaande longaandoeningen en IC-opname voor COVID-19 als risicofactoren werden geïdentificeerd. De meeste patiënten met PEM rapporteerden andere gelijktijdige klachten en rapporteerden slechtere gezondheidsuitkomsten gedurende de gehele 3-jaar follow-up periode in vergelijking met degenen zonder PEM bij 3 jaar. Onze bevindingen, in combinatie met eerdere onderzoeken, suggereren dat PEM duidt op een ernstiger fenotype van long COVID. Dit benadrukt het belang van vroege identificatie van PEM om gepersonaliseerde nazorg te optimaliseren. De bevindingen onderstrepen de noodzaak voor onderzoek naar effectieve managementstrategieën voor long COVID, evenals het belang van langdurige opvolging van deze patiëntengroep om de langetermijneffecten van COVID-19 beter te begrijpen.

De COVID-19 pandemie en de toename van ziekenhuisopnames vereisten een versnelde ontwikkeling van nazorgtrajecten, die grotendeels gebaseerd waren op klinische expertise en opinie in plaats van evidence-based richtlijnen. **Hoofdstuk 10** beschrijft patienttevredenheid met COVID-19 nazorg, waaronder factoren die hiermee geassocieerd zijn, en onvervulde behoeften 1 jaar na ziekenhuisontslag. Voor dit onderzoek hebben we een zelfontwikkelde vragenlijst gebruikt om de relevante gegevens te verzamelen: de *Satisfaction with COVID-19 Aftercare Questionnaire*. Ondanks de aanhoudende klachten waren patiënten over het algemeen tevreden met de ontvangen nazorg (tevredenheidsscore 8/10). Nazorg in het ziekenhuis of door de huisarts was geassocieerd met een hogere tevredenheid. Echter, 35% (170/485) van de patiënten rapporteerde onvervulde behoeften, vooral op het gebied van informatievoorziening (97/485 [20%]). Deze inzichten in de nazorgbehoeften kunnen helpen bij het optimaliseren van de COVID-19 nazorg en het ontwikkelen van effectieve nazorgstrategieën voor toekomstige uitbraken van infectieziekten.

Vermoeidheid is een veelvoorkomend maar onverklaard symptoom van long COVID, en de aandoening in het algemeen wordt nog slecht begrepen. Biologische mechanismen, zoals verstoringen in het immuunsysteem, spelen waarschijnlijk een rol. In **Hoofdstuk 11** onderzochten we klinische uitkomsten en immunologische afwijkingen bij patiënten met long COVID 3-6 maanden na ziekenhuisontslag, evenals de relatie tussen vermoeidheid en immunologische uitkomsten. We

vergeleken de immuunrespons van patiënten met long COVID met een controlegroep van niet-COVID-19-individen, gematcht op leeftijd en geslacht. De long COVID groep met vermoeidheid vertoonde een ernstiger klinisch profiel dan niet-vermoeide patiënten, met veel gelijktijdige en aanhoudende symptomen over tijd. Immunologische afwijkingen kwamen voor in de gehele groep van long COVID patiënten, ongeacht vermoeidheid, gekenmerkt door “low grade inflammation” (verhoogde inflammatoire genexpressie in monocytën, verhoogde levels van pro-inflammatoire cytokinen) en tekenen van verouderde T-lymfocyten (verhoogde uitgeputte CD8⁺ TEMRA-lymfocyten). Echter, een hogere ernst van vermoeidheid was geassocieerd met sterkere tekenen van monocytënactivatie en wijst mogelijk in de richting van monocytën-endotheel interactie, wat in toekomstig onderzoek verder onderzocht zou moeten worden. De bevindingen sluiten aan bij eerdere studies over aanhoudende verstoringen in het immuunsysteem bij long COVID

Tenslotte worden in **hoofdstuk 12** de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift besproken en in de context van de van de bestaande literatuur geplaatst. Daarnaast worden methodologische overwegingen, klinische implicaties en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek besproken.