

SAMENVATTING

Sinds december 2019 heeft de wereld te maken met severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), het virus dat coronavirus disease 2019 (COVID-19) veroorzaakt. De snelle mondiale verspreiding van het virus, versterkt door internationaal reizen, verstedelijking en hoge bevolkingsdichtheid, leidde tot het uitroepen van een pandemie door de WHO. SARS-CoV-2 heeft sindsdien wereldwijd miljoenen mensen besmet, waarbij mensen een breed scala aan klinische symptomen ervaren. Terwijl sommige mensen milde symptomen vertoonden, zoals anosmie, koorts en hoofdpijn, ontwikkelden anderen ernstigere symptomen waaronder ernstige longontsteking, acute respiratory distress syndrome (ARDS) en/of multiorgaanfalen, wat ziekenhuisopname met of zonder intensive care (IC) behandeling noodzakelijk maakte. Naarmate de pandemie vorderde, werd het duidelijk dat veel patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen met COVID-19, na ontslag bleven kampen met verschillende gezondheidsproblemen. De volledige omvang van de langetermijngevolgen van dit nieuwe virus voor de gezondheid was echter grotendeels onbekend. Nazorgtrajecten werden snel opgezet; multidisciplinaire revalidatie werd aangeboden in medisch specialistische revalidatiecentra voor ernstig aangedane patiënten en in geriatrische revalidatiecentra voor kwetsbare patiënten met meer comorbiditeiten. In eerstelijnsrevalidatiecentra werd voornamelijk monodisciplinaire revalidatie aangeboden voor patiënten die naar huis werden ontslagen. Of deze nieuw opgezette nazorgtrajecten aan de behoeften van patiënten zouden voldoen, moest echter nog worden vastgesteld. Dit proefschrift onderzoekt daarom de organisatie van COVID-19 nazorgtrajecten en de langetermijntekorten van patiënten opgenomen in het ziekenhuis voor COVID-19 binnen het Nederlandse zorgsysteem.

Hoofdstuk 1, de algemene inleiding van dit proefschrift biedt een overzicht van de opkomst van COVID-19, het begin van de pandemie, de pathofysiologie van de ziekte, de variatie in ernst en een vergelijking met eerdere coronavirus uitbraken. De eerste inzichten in de gevolgen voor de gezondheid van patiënten na COVID-19 worden besproken en de noodzaak voor het ontwikkelen van nazorgtrajecten na ziekenhuisopname. Daarnaast beschrijft hoofdstuk 1 de rationale, de studieopzet en de doelstellingen van de CO-FLOW studie, evenals de opbouw van dit proefschrift.

Hoofdstuk 2 beschrijft in meer detail de doelen en de opzet van het CO-FLOW onderzoek. Het CO-FLOW onderzoek had als doel om ten aanzien van de

patiënten die opgenomen zijn geweest in het ziekenhuis de COVID-19 nazorg en de hersteltrajecten systematisch te evalueren over een aanvankelijke periode van 2 jaar, die is verlengd naar 3 jaar. De studie had vier hoofddoelstellingen: het evalueren van 1] fysieke, cognitieve en psychische hersteltrajecten en het identificeren van voorspellers voor deze hersteltrajecten; 2] patiëntstromen, zorggebruik, en het perspectief van zorgverleners en patiënten op de COVID-19 nazorg; 3] de effecten van fysieke, cognitieve en psychische uitkomsten op sociale participatie en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL); en 4] voorspellers voor zorggebruik en patiënttevredenheid met de nazorg. In deze multicenter prospectieve cohortstudie vonden de onderzoeksmetingen plaats op 3, 6, 12, 24 en 36 maanden na ontslag. Er werden gegevens verzameld over demografische en klinische kenmerken, routinematige follow-upuitkomsten (waaronder pulmonale, radiologische en laboratoriumuitkomsten), objectief gemeten fysieke en cognitieve uitkomsten, zelfgerapporteerde herstelstatus en symptomen en patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs). Ook werden COVID-19 nazorgtrajecten geëvalueerd, waaronder 1] klinische en poliklinische medisch specialistische revalidatie, 2] klinische geriatrie revalidatie en 3] eerstelijnsrevalidatie.

Hoofdstuk 3 beschrijft de tussentijdse resultaten van longfunctietesten, radiologische uitkomsten en PROMs tot 6 maanden na ziekenhuisontslag. Over het algemeen verbeterden de longfunctie, radiografische afwijkingen, mentale gezondheid en HRQoL in de loop van de tijd. Verschillende zelfgerapporteerde symptomen hielden echter aan, met name verminderde fitheid, spierzwakte, concentratie- en/of geheugenproblemen en gewrichtsklachten. Ook had meer dan de helft van de patiënten last van vermoeidheid, en rolbeperkingen door fysieke problemen was het meest aangedane HRQoL-domein. Voorspellende factoren voor diffusiebeperkingen, vermoeidheid en rolbeperkingen door fysieke problemen waren onder andere een kortere tijd sinds ontslag, het vrouwelijk geslacht en een langere ziekenhuisopname. Er werden geen progressieve long- of radiologische afwijkingen vastgesteld. Hoewel patiënten in de loop van de tijd verbeteringen rapporteerden, bleven ze gezondheidsproblemen ervaren. Hoe het herstel op de lange termijn zal verlopen is nog onduidelijk, wat het belang onderstreept van onderzoek naar revalidatie-interventies om klachten van patiënten te kunnen behandelen.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we de persistentie van symptomen, symptoomclusters en hun voorspellers tot 1 jaar na ziekenhuisontslag. Bijna alle patiënten ervoeren minstens één aanhoudend symptoom na 1 jaar,

waarbij spierzwakte, inspanningsdyspnoe, vermoeidheid en concentratie- en geheugenproblemen het meest voorkwamen. Terwijl de symptomen in de fysieke en respiratoire clusters verbeterden, bleven die in de vermoeidheid en cognitieve clusters aanhouden. Vrouwen rapporteerden vaker aanhoudende symptomen. Deze bevindingen benadrukken de langdurige impact van COVID-19 en dragen bij aan het toenemende bewijs voor het bestaan van de aandoening die bekend staat als *long COVID*. Dit benadrukt de noodzaak voor aanvullend onderzoek naar de onderliggende pathofysiologische mechanismen en effectieve behandelingen voor long COVID.

In **hoofdstuk 5** worden de cognitieve (objectief gemeten en zelfgerapporteerde) en psychische hersteltrajecten over meerdere zorgpaden beschreven tot 1 jaar na ziekenhuisontslag. De cognitieve stoornissen en psychische uitkomsten verbeterden over de tijd, maar de cognitieve klachten niet. Opmerkelijk was dat een vijfde van de patiënten na 1 jaar nog steeds cognitieve stoornissen en cognitieve klachten ervaarde. Patiënten die medisch specialistische revalidatie volgden, vertoonden een goed cognitief herstel, maar hadden ook de meeste cognitieve en psychische klachten. Daarentegen, patiënten die eerstelijnsrevalidatie volgden, lieten een relatief hoge prevalentie zien van zowel cognitieve stoornissen als cognitieve klachten. De multifactoriële en persisterende impact van COVID-19 benadrukt het belang van het integreren van multidisciplinaire revalidatie, met cognitieve en psychische ondersteuning, in het post-COVID behandelplan.

Naarmate de langetermijengevolgen van COVID-19 duidelijker werden, bleek dat patiënten vaak kampten met een breed scala aan symptomen die hun dagelijks functioneren in meer of mindere mate beïnvloedden. In **hoofdstuk 6** wordt de terugkeer naar werk beschreven, samen met de voorspellers hiervan en de associatie met HRQoL tot 1 jaar na ziekenhuisontslag. Hoewel het percentage patiënten dat terugkeerde naar werk toenam over de tijd, was een derde van de patiënten na 1 jaar nog niet in staat om volledig aan het werk te gaan. IC-patiënten hadden over het algemeen meer tijd nodig om te re-integreren dan niet-IC-patiënten, wat suggereert dat vroegtijdige revalidatie mogelijk gunstig is. Factoren die verband hielden met terugkeer naar werk waren onder andere de tijd sinds ontslag, IC-opname, geslacht en vermoeidheid. HRQoL verbeterde ook over de tijd; echter, patiënten die niet volledig terugkeerden naar werk rapporteerden een lagere HRQoL. Terugkeer naar het werk was onafhankelijk geassocieerd met de fysieke, maar niet met de mentale HRQoL-componenten. Om succesvolle arbeidsre-integratie en een

verbetering van HRQoL te bevorderen, zouden arbeidsrevalidatieprogramma's zich kunnen richten op energiemangement en pacingstrategieën, het verbeteren van de fysieke fitheid en het bieden van cognitieve en psychische ondersteuning.

In **hoofdstuk 7** analyseerden we gegevens van twee multicenter prospectieve cohortstudies – het Nederlandse HFNO COVID-19 onderzoek en het CO-FLOW onderzoek – om de associatie tussen de ernst van COVID-19 en PROMs tot 1 jaar na ontslag te onderzoeken, evenals risicofactoren voor langetermijntuitkomsten. De ernst van COVID-19 werd gecategoriseerd op basis van maximale zuurstoftoediening tijdens de ziekenhuisopname: conventionele zuurstoftherapie (COT), zuurstoftoediening met hoge nasale flow (HFNO) of invasieve mechanische ventilatie (IMV). Verrassend genoeg was de ernst van COVID-19 niet geassocieerd met HRQoL. De HFNO-groep rapporteerde echter wel vaker ademhalingsklachten, vermoeidheid en een slechter herstel. Het vrouwelijk geslacht, een jongere leeftijd en een voorgeschiedenis van longaandoeningen bleken consistentere voorspellers van langetermijntuitkomsten dan de ernst van COVID-19 zelf. Hoewel de aanhoudende ademhalingsklachten bij patiënten die langdurige HFNO ondergingen speculatief blijven, kunnen ze verband houden met de potentiële schadelijke effecten van langdurige krachtsinspanningen tijdens HFNO bij ernstig hypoxemische patiënten.

Na de plotselinge uitbraak van COVID-19 moesten snel gestructureerde nazorgtrajecten voor ziekenhuispatiënten worden opgezet, ondanks beperkte kennis over de revalidatiebehoeften van patiënten en zonder evidence-based richtlijnen. Naarmate de pandemie vorderde, ontwikkelden deze nazorgtrajecten zich verder, wat zorgprofessionals voor voortdurende uitdagingen stelde doordat zij zich snel moesten aanpassen aan de continue veranderende protocollen. In **hoofdstuk 8** evalueerden we het perspectief van zorgprofessionals op de organisatie van de COVID-19 nazorg, identificeerden we de barrières en faciliterende factoren die zij ervaarden in de praktijk en verkenden we strategieën om deze barrières te overwinnen. Zorgprofessionals benadrukten de noodzaak van duidelijke procedures voor follow-up en doorverwijzingen, en wezen op het belang van multidisciplinaire behandeling, meer zorgpersoneel en een langere behandelduur. Ondanks de uitdagingen waren de zorgprofessionals over het algemeen positief over de geboden

nazorg. Belangrijke aanbevelingen voor het verbeteren van de COVID-19 nazorg waren onder andere het implementeren van kwaliteitsindicatoren om de nazorg te monitoren, het opzetten van goed gedefinieerde nazorgtrajecten, het aanpakken van de capaciteitsbeperkingen en het verbeteren van de multidisciplinaire samenwerking en communicatie. Deze inzichten zijn van cruciaal belang voor beleidsmakers en nationale zorgautoriteiten en bieden aangrijpingspunten om de COVID-19 nazorg te verbeteren en de paraatheid voor toekomstige pandemieën te vergroten.

In **hoofdstuk 9** onderzochten we de langetermijnuitskomsten van COVID-19 tot 2 jaar na ziekenhuisontslag, inclusief een vergelijking tussen IC- en niet-IC-patiënten. Daarnaast identificeerden we risicofactoren voor zelfgerapporteerde herstelstatus en prominente gezondheidsproblemen op de lange termijn. Hoewel de gezondheidsuitskomsten over de tijd verbeterden, gaf de meerderheid van de patiënten aan na 2 jaar nog niet volledig hersteld te zijn. De meeste uitkomsten waren vergelijkbaar tussen IC- en niet-IC-patiënten op 2 jaar, maar IC-patiënten vertoonden een langzamer herstel in neurocognitieve symptomen, mentale gezondheidsuitskomsten en werkhervatting, terwijl ze grotere verbeteringen in fysieke uitkomsten lieten zien. Risicofactoren voor aanhoudende gezondheidsproblemen waren onder andere vrouwelijk geslacht en een voorgeschiedenis van longaandoeningen. Deze bevindingen benadrukken de noodzaak van uitgebreide nazorgstrategieën die een breed scala aan langetermijngevolgen aanpakken, met name mentale gezondheid en neurocognitieve problemen, aangezien fysieke revalidatie alleen mogelijk niet toereikend is voor alle patiënten. Dit onderstreept het belang van verder onderzoek naar effectieve interventies, waaronder gepersonaliseerde revalidatieprogramma's en mogelijke farmacologische behandelingen.

In **hoofdstuk 10** rapporteren we de resultaten van de 3-jaar follow-up van de verlengde CO-FLOW studie. Hoewel veel gezondheidsuitskomsten verbeterden over de tijd, bleef een aanzienlijk aantal problemen aanhouden tot 3 jaar na ontslag, met name vermoeidheid, verminderde conditie, slechte slaapkwaliteit, concentratie- en geheugenproblemen en cognitieve klachten. Daarnaast verslechterden sommige gezondheidsuitskomsten, met name vermoeidheid en cognitieve problemen, in het derde jaar na ontslag. Meer dan een derde van de patiënten ervaarde post-exertionele malaise (PEM), vaak in combinatie met andere symptomen. Risicofactoren voor PEM waren het vrouwelijk geslacht, een voorgeschiedenis van longaandoeningen en IC-opname. Patiënten met PEM rapporteerden slechtere gezondheidsresultaten en leken vatbaarder

voor verergering van symptomen na verloop van tijd. Het lijkt erop dat PEM wijst op een ernstiger fenotype van long COVID. Deze bevindingen onderstrepen de dringende behoefte aan verder onderzoek naar effectieve managementstrategieën voor long COVID en benadrukken het belang van gestructureerde opvolging van het ziekteverloop om de langetermijneffecten van COVID-19 beter te begrijpen.

Hoofdstuk 11 bevat de algemene discussie. De belangrijkste bevindingen van dit proefschrift worden geïnterpreteerd en bediscussieerd in de context van de huidige stand van zaken op het gebied van COVID-19. Daarnaast worden methodologische overwegingen, klinische implicaties en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek besproken.