

## Projectideeën

001

- Het huidige onderzoek naar Long COVID wordt gekenmerkt door **twee belangrijke limitaties**: (1) het houdt geen rekening met klachten die al voor infectie aanwezig waren en (2) het baseert zich grotendeels op klinische cohorten, terwijl het overgrote deel van de mensen met Long COVID niet opgenomen zijn geweest.
- De doelstelling van dit onderzoek is **praktisch toepasbare kennis** genereren voor het **verbeteren van de zorg** voor patiënten met AK na COVID-19.
- Specifiek brengen we in een multidisciplinair onderzoek de **prevalentie, karakteristieken en persoonlijke en maatschappelijke gevolgen** van deze klachten in kaart.
- Om meer zicht te krijgen op pathofysiologische mechanismen doen we een uitgebreide **fenotypering van Lifelines deelnemers** met AK na COVID-19: we onderzoeken of de **klachten daadwerkelijk nieuw of toegenomen** zijn ten opzichte van hun klachtenniveau in de weken voor infectie en in welke mate er aanwijzingen zijn voor **orgaanschade en immunologische of metabole ontregelingen**.
- In een prospectief design wordt een breed scala aan **multidisciplinaire risicofactoren getest, zowel hypothese-gedreven als hypothesevrij via machine learning**.
- Ook worden de gevolgen van AK na COVID-19 in kaart gebracht voor **kwaliteit van leven en zorgkosten, werkverzuim en productieverlieskosten**.
- Een kwalitatieve studie richt zich op de ervaringen met herstel- en nazorg en zelfmanagement, en leidt tot een **online module met patiëntervaringen**.
- De resultaten van voorafgaande delen komen samen in een actie-onderzoek, waarin zorgverleners uit de eerste en tweede lijn samen met patiënten een **multidisciplinair zorgpad ontwikkelen, en in een cyclisch proces implementeren en evalueren**.

002

- Tijdens de eerste COVID golf is een regiobreed longitudinaal onderzoek gestart onder alle **patiënten die met bewezen COVID-19 opgenomen zijn geweest** in een van de Twentse ziekenhuizen. De patiënten worden gevraagd mee te doen en krijgen 0, 3, 6, 9 en 12 maanden na ontslag een link gemaïld om digitale vragenlijsten in te vullen (op papier kan ook) over hun **gezondheidstoestand, kwaliteit van leven, vermoeidheid, slaap, kortademigheid, post-traumatische stress stoornis, overige symptomen zoals smaakverlies of duizeligheid en de gekregen herstel- en nazorg**.
- Het cohort zal 800 patiënten bevatten. Van al deze patiënten is tijdens ziekenhuis opname ook de **onderliggende pathofysiologie** van de klachten en het voorkomen van mogelijke **risicofactoren prospectief en systematisch geregistreerd**.
- Met het hier voorgestelde onderzoek zal dit longitudinale onderzoek verdiept en verbreed worden waarbij de belangrijkste vraagstellingen zijn: **wie** houden langdurig klachten na COVID-19, wat zijn de **risicofactoren; welke klachten en symptomen** hebben deze patiënten met long-COVID, zowel **fysiek als mentaal**; hoe is het **beloop en de duur** van deze klachten; wat is de impact van deze klachten op het **dagelijks, sociaal en professioneel leven**; welke aanknopingspunten zijn er voor **behandeling en nazorg** en hoe en wanneer zouden we het beste kunnen interveniëren om het beloop van long-COVID gunstig te beïnvloeden.
- Een deel van de financiering zal worden gebruikt voor management, analyse en kenbaar maken van de verzamelde data. Daarnaast zal bij 30 patiënten een kwalitatief onderzoek worden gestart door middel van semigestructureerde interviews naar de impact, gevolgen en omgang met de klachten, mogelijke risicofactoren en de gewenste en gekregen of gemiste herstel- en nazorg. Om bij een fluctuerend klachtenbeloop vast te stellen wat het optimale moment van just-in-time interventies is, zal deze patiënten ook worden gevraagd deel te nemen aan een **14 dagen durende Experience Sampling Method studie**.

003

- Veel is nog onbekend over de aandoening long-COVID, wat gekenmerkt wordt door persisterende klachten na besmetting met COVID-19. Vaak genoemde klachten zijn vermoeidheid, benauwdheid en reuk- en smaakverlies tot soms wel maanden na besmetting. Het wordt steeds duidelijker dat long-COVID van grote invloed is op algemene-, fysieke- en mentale gezondheid. Echter zijn studies **veelal uitgevoerd in ziekenhuispopulaties**, waardoor de werkelijke omvang en duur van gevolgen van long-COVID op individueel- en maatschappelijk niveau onbekend zijn. Tevens is nog onbekend of er potentiële risicogroepen zijn die vaker, ernstiger en langer long-COVID hebben. Voor

- de duiding van risicogroepen is het van belang een brede blik te houden op risicofactoren: van demografie, gezondheid en genetische pathofysiologie tot zorgaanbod.
- Epidemiologische studies zijn essentieel om de prevalentie, duur en maatschappelijke impact van long-COVID te verifiëren en risicogroepen te identificeren.
  - Het doel van dit onderzoek is het in kaart brengen van de **prevalentie, aard, duur en gevolgen van long-COVID en de invloed van zorggebruik en vaccinatiestatus**. Risicogroepen worden geïdentificeerd aan de hand van demografische- en gezondheidsfactoren en genetische pathofysiologie. We onderzoeken een groot divers cohort, bestaande uit alle positief geteste inwoners (N=39.385) uit de regio Zuid-Holland Zuid (ZHZ). Met online vragenlijsten (baseline en follow-up) worden verschillende onderwerpen uitgevraagd (demografie; algemene gezondheid; COVID-19 besmetting; omvang, aard en duur long-COVID; vaccinatiestatus; zorggebruik) en **speeksamples voor genetica**.
  - De projectgroep bestaat uit de GGD-ZHZ en Maatschappelijke gezondheidszorg en het genetisch laboratorium van het Erasmus MC. Binnen de projectgroep is ruime ervaring met alle facetten van epidemiologische studies. Om de relevantie voor de praktijk te borgen wordt een expertiseteam opgezet bestaande uit patiënten, C-support en zorg- en beleidsmedewerkers.

004

- Een deel van de patiënten met COVID-19 moet door verstoringen van vitale lichaamsfuncties bij deze ziekte behandeld worden op een IC; de gevolgen van COVID-19 beperken zich dan niet alleen tot de gevolgen van de ziekte zelf. **Het is aannemelijk dat Post-IC Syndroom (PICS) een rol speelt op de lange termijn.** Het MMC onderscheidt zich in Nederland doordat de revalidatiebehandeling start op de IC met structurele aandacht voor onderdelen van de A-F bundel, en wordt voortgezet op een sinds de pandemie nieuw ingerichte, gespecialiseerde post-IC longrevalidatie afdeling. Beiden zijn dit evidence-based interventies ter preventie van PICS. **Daarnaast is er een multidisciplinaire nazorgpoli met follow-ups gedurende een jaar in nauwe samenwerking met eerstelijns paramedische praktijken.** Daardoor is er continuïteit in structurele betrokkenheid van het behandelteam gedurende de gehele periode van opname op IC tot en met een jaar na ontslag.
- Het doel van dit onderzoeksidee, opgesteld in samenwerking met de FCIC/IC Connect, is in kaart te brengen hoe het ziektebeloop eruit ziet in deze periode van patiënten van het MMC die met COVID-19 op de IC hebben gelegen. De relatie tussen persoonskenmerken, behandelingskenmerken en lange termijn uitkomsten is onderwerp van de uiteindelijke analyses. Verder worden de subgroepen (persoonsgebonden kenmerken) op tussentijdse uitkomstmaten vergeleken. Deelproject 1 beschrijft de baseline karakteristieken van het MMC cohort. Deelproject 2 inventariseert de daadwerkelijke uitvoering van beoogde interventies. Deelproject 3 brengt de uitkomstmaten van het eerste en tweede deelproject met elkaar in verband. De kennis opgedaan over de werkwijze binnen het MMC kan gebruikt worden om de toepassing van de A-F bundel en revalidatiebehandeling op en na IC-opname verder vorm te geven en kwaliteitsverbetering gericht in te zetten in de revalidatiebehandeling van patiënten die met COVID-19 op de IC zijn behandeld, specifiek voor de Nederlandse ziekenhuizen.

005

- Wij brengen 7 cohortstudies bij elkaar om **aanhoudende klachten en kwaliteit van leven** na COVID-19 infectie in kaart te brengen, en een **predictiemodel** voor de kans op aanhoudende klachten te ontwikkelen. Een door de stichting EuroQol ontwikkelde basisvragenlijst voor long COVID wordt benut en waar nodig aangepast.
- **Patiënten met doorgemaakte infectie, zowel thuis als opgenomen op de verpleegafdeling of intensive care (IC)**, en gezonde controles, krijgen op vaste momenten vragenlijsten tussen 3 maanden en maximaal 2 jaar na infectie. De EuroQol-basisvragenlijst bevat items over onder meer **leefsituatie, werk, sociaal-economische status, culturele achtergrond, symptomen, kwaliteit-van-leven, sociale relaties, en participatie**.
- Deze vragenlijst is samengesteld in 2 lopende studies met grote Nederlandse inbreng (POPCORN, CAPACITY). In workpackage (WP) 1 worden aanhoudende klachten en patronen over de tijd, en de ontvangen herstel- en nazorg en zelfzorgactiviteiten, beschreven met de voorgenoemde basisvragenlijst. Daarnaast identificeren wij fenotypes van aanhoudende klachten. In WP 2 onderzoeken we de pathofysiologie van aanhoudende klachten op basis van bestaande kennis en hypothesen, en fenotypes uit WP 1. In WP 3

wordt een predictiemodel ontwikkeld om de kans op aanhoudende klachten vooraf te kunnen schatten. Daarvoor gebruiken we predictoren die goed discrimineren tussen diegenen die wel of geen langdurige klachten ontwikkelen. Predictoren worden geselecteerd uit bestaande literatuur en resultaten uit WP 1 en WP 2. In WP4 worden de activiteiten onderbracht om via digitale enquêtering, over de cohorten heen, standaard informatie over long COVID te verzamelen. Afzonderlijke cohort informatie biedt gerichte verklaringsmogelijkheden. Ook wordt een **kosten-van-ziekten module** ontwikkeld die op een gericht moment wordt afgenomen. Daarnaast wordt in 1 centrum een prototype **patiëntenplatform** ontwikkeld om op eenvoudige manier de patiënt te informeren over diens situatie.

006

- Vermoeidheid is de meest voorkomende klacht tijdens de acute fase van de SARS-CoV-2 infectie en in de maanden nadien. De ware prevalentie van **aanhoudende vermoeidheid en andere respiratoire/niet-respiratoire** klachten is op dit moment onduidelijk. Ook de **onderliggende oorzaken van vermoeidheid** in de post-COVID periode blijven vaag.
- Daarom richt dit consortium, bestaande uit meerdere klinische, academische, maatschappelijke en industriële partners, zich op de volgende vraagstellingen: 1) Wat is de prevalentie van vermoeidheid en andere klachten bij positief geteste COVID patiënten =3 maanden na de SARS-CoV-2 infectie? 2) Hoe verhoudt vermoeidheid zich tot andere aanhoudende respiratoire en niet-respiratoire klachten bij positief geteste COVID patiënten =3 maanden na de SARS-CoV-2 infectie? 3) Wat is verloop van de aanhoudende respiratoire en niet-respiratoire klachten over de tijd? 4) Of en in hoeverre waren vermoeidheid en andere klachten reeds aanwezig in de periode vóór de SARS-CoV-2 infectie? 5) Wat zijn risicofactoren voor het krijgen van aanhoudende klachten, inclusief vermoeidheid? 6) Hoe kan vermoeidheid bij personen met long-COVID worden geobjectiveerd? 7) Wat is de impact van vermoeidheid op de maatschappelijke participatie en het sociaal netwerk van positief geteste COVID patiënten =3 maanden na de SARS-CoV-2 infectie? 8) Wat zijn mogelijke onderliggende factoren die de aanwezigheid van vermoeidheid =3 maanden na de SARS-CoV-2 infectie kunnen verklaren? Hiermee draagt dit consortium bij aan het genereren van kennis over de definiëring, aard, omvang, duur en onderliggende pathofysiologie van aanhoudende klachten na COVID-19, de gevolgen van deze klachten, risicofactoren voor deze klachten en inzicht in de herstel- en nazorg die patiënten met deze klachten ontvangen hebben.

007

- Een aanzienlijk deel van de mensen, die een corona infectie doormaakten, knapt niet goed op. Dat geldt voor een deel van de mensen die vanwege een gecompliceerd beloop in de acute fase behandeld werden op een intensive care(IC). Maar dat geldt ook voor een aanzienlijk aantal mensen die met een milde infectie in de acute fase thuis verbleven.
- In dit project onderzoeken we voorspellers voor het herstel van het functioneren na COVID-19 door met een integrale visie naar gezondheid te kijken. Niet alleen de impact van de medische gevolgen van de ziekte COVID-19, maar ook de impact van de persoons- en omgevingsfactoren op het beloop van het functioneren en hun interactie staan daarbij centraal. Doelstellingen project: 1. **Inzicht geven in voorspellers voor het beloop** van de klachten, **het functioneren en de mate van participatie** van patiënten, die COVID19 doormaakten. 2. Het identificeren van **behoeften aan revalidatie- en herstelzorg** bij patiënten om de huidige revalidatiezorg systematisch te kunnen verbeteren. 3. Continue **Kennisoverdracht over bevindingen**.
- Dit project heeft 3 werkpakketten (WP): Werkpakket 1 richt zich op doelstelling 1 door middel van een longitudinaal cohort onderzoek (gebaseerd op twee cohorten: een post-IC cohort en een cohort "dysfunctioneren na milde corona infectie"). Analyse: multilevel-analysen. In werkpakket 2 wordt een kwalitatieve studie (met user centred design) uitgevoerd gericht op het inzicht krijgen in passende herstel- en nazorg voor COVID19, met het doel de huidige zorg te kunnen verbeteren. Werkpakket 3 richt zich op kennisoverdracht naar patiënten, zorgverleners en onderzoekers. In dit project werken zorgprofessionals en onderzoekers vanuit de transmurale zorgketen COVID-19 (intensive care geneeskunde, revalidatiegeneeskunde, huisartsgeneeskunde, verzekeringsgeneeskunde) samen met patiënten (Patiëntenvereniging IC-connect/FCIC) om het beloop van herstel na COVID-19 te verklaren en kennis uit te dragen.

008

- Recent is bekend geworden dat COVID-19 een kans van bijna een op drie geeft op psychische klachten, hetgeen beduidend hoger is dan bij andere infecties (zoals influenza). Toch is het op dit moment onmogelijk om betrouwbare uitspraken te doen over het lange termijn herstel van **psychische klachten** na COVID-19 en de **neurofysiologische processen** die hiermee samenhangen. Longitudinaal onderzoek in een voldoende grote groep ontbreekt met objectieve vaststelling van psychiatrische, neurofysiologische en sociaal-maatschappelijke uitkomsten ontbreekt namelijk. Dergelijke longitudinale metingen zijn essentieel om zicht te krijgen op hoe herstel verloopt én op de factoren die geassocieerd zijn met (ontbreken van) herstel. Verschillende EEG- en ERP biomarkers zijn reeds succesvol toegepast bij het identificeren van de juiste individuele behandeling en kunnen dus bijdragen aan inzicht in de etiologie van restklachten na COVID-19 en het gericht inzetten van de juiste behandeling. Daarom stellen we voor systematisch en longitudinaal onderzoek te doen naar psychisch herstel bij eerder opgenomen zowel als niet eerder opgenomen mensen die 3 maanden na een COVID-19 infectie psychische restklachten houden. Dit doen we door deze mensen 4 en 12 maanden na hun COVID-19 infectie te onderzoeken. We maken hierbij gebruik van de lopende Amsterdam UMC COVID-19 database waardoor we toegang krijgen tot vele patiënten. Bij hen brengen we 15 sociaal-maatschappelijke, klinische, gedrags-, en neurofysiologische onafhankelijke variabelen in kaart. **De primaire uitkomstmaat is psychisch herstel en secundaire uitkomsten betreffen psychiatrische klachten, functioneren en kwaliteit van leven.** We analyseren associaties tussen onafhankelijke variabelen en de uitkomsten. We zullen middels deze unieke studieopzet inzicht in beloop en risicofactoren van psychisch herstel na COVID-19, hetgeen waardevolle informatie zal opleveren voor artsen, burgers en beleidsmakers.

009

- De lange termijn gevolgen met betrekking tot **kwaliteit van leven en orgaanschade** van patiënten die COVID-19 hebben doorgemaakt zijn nog onduidelijk. Overgewicht is, naast leeftijd en etniciteit, de belangrijkste risico factor voor een ernstig beloop. **Of de mate van overgewicht na ziekenhuisbehandeling voor COVID verandert is onbekend.** Het is ook onbekend of overgewicht een relevante factor is in het persisteren van klachten en in de lange termijn kwaliteit van leven.
- Dit onderzoek, waarin 3 centra samenwerken en waarin **patiënten worden geïncludeerd die opgenomen zijn geweest in het ziekenhuis (verpleegafdeling en/of intensive care)**, onderzoekt de kwaliteit van leven, de (persisterende) orgaanschade en het beloop en de rol van overgewicht hierin bij COVID-19 patiënten. Het doel van dit project is het vinden van potentieel intervenueerbare factoren ter verbetering van de uitkomst van COVID-19 patiënten.

010

- Het C19OBRA-project richt zich op de langetermijnevolgen van een **C-19 infectie bij de kwetsbare groep zwangere vrouwen en hun kinderen op 12 maanden na de bevalling.** Sommige zwangeren raakten tijdens de pandemie besmet. Ook kregen zij te maken met extra stress, bijvoorbeeld als gevolg van angst voor infectie met mogelijk nare gevolgen voor het ongeboren kind, het wegvallen van reguliere fysieke controles (zoals echo's) tijdens de zwangerschap, een besmette partner bij de bevalling, of het geregeld rondom (thuis)werken en oudere kinderen die niet meer naar de opvang konden. De gevolgen van C-19 kunnen direct zijn, door besmetting van de moeder en mogelijke besmetting van de foetus, en indirect, doordat hoge maternale stressniveaus de ontwikkeling van het ongeboren kind en vervolgens de ontwikkeling in het eerste levensjaar negatief kunnen beïnvloeden.
- In de Brabant Studie (BrSt) volgen wij een groot geboortecohort (N=4.000) waarvan de inclusie in de periode 2019-2022 plaatsvindt. Tijdens de periode van de C-19 pandemie (maart 2020 tot de zomer van 2021) zullen we ca. 2.000 participanten hebben geïncludeerd. Wij prikken bloed in ieder trimester en vervolgen de moeders met longitudinaal onderzoek na de bevalling door halfjaarlijks te vragen naar lichamelijke, cognitieve en mentale klachten. Screening op C-19 IgG antistoffen in alle trimesters van de zwangerschap toonde aan dat 8-10% van deze vrouwen met het virus is besmet.
- Tijdens een uitgebreid interview aan huis, op 12 maanden na de bevalling, vergelijken wij bij 125 positief geteste zwangeren het vóórkomen van mogelijke lichamelijke, cognitieve en mentale lange-termijnklachten met die van 125 negatief geteste zwangeren (gematcht op pariteit en opleiding). Ook vergelijken wij de ontwikkeling van de kinderen tussen die twee groepen (gematcht op geslacht en termijn van bevallen).

011

- Er zijn sterke aanwijzingen dat **neuro-inflammatie** een belangrijke rol speelt bij de langdurige vermoeidheids- en cognitieve klachten na een doorgemaakte COVID-19 infectie. **Neuro-inflammatie kan in vivo gemeten worden met TSPO PET**, waardoor we kunnen onderzoeken wat het verband is tussen neuro-inflammatie en (het beloop van) langdurige klachten. Daarnaast kan TSPO-PET inzicht geven in potentiële aangrijpingspunten voor therapie.
- Workpackage 1: **Uitgebreide fenotypering**. Bestuderen van de aard en omvang van klachten, identificeren van subtypen/ risicofactoren van aanhoudende klachten door middel van genotypering, uitgebreid neuropsychologisch onderzoek, vragenlijsten mbt vermoeidheid en algemeen functioneren en klinische follow-up (FU). In kaart brengen van de ontvangen nazorg (gedragsinterventies, revalidatie)/ eigen initiatieven.
- Workpackage 2 **Pathofysiologie** (sub studie van WP-1). Bestuderen van de onderliggende pathofysiologie, als een mogelijk aanknopingspunt voor behandeling door middel van TSPO-PET en structurele en functionele MRI. Onderzoeken van de relatie tussen neuro-inflammatie en cognitief functioneren, vermoeidheid, mate van herstel tijdens FU, veranderingen op de MRI en respons op een gedragsinterventie.