

Algemene gegevens / General Information

Programma / Programme : **COVID-19 Programma**
 Subsidieronde / Subsidy round : **COVID-19 lijn 2: Herstel en Nazorg (PI)**
 Projecttitel / Project title : **Aanhoudende Lichamelijke Klachten na COVID-19: de Lifelines Long COVID studie**
 Projecttaal / Project language : **Nederlands / Dutch**
 Geplande startdatum / Planned start date : **01-09-2021**
 Geplande duur / Planned duration : **15 maanden / months**
 Datum indienen / Date of application : **02-05-2021**
 Projecttype / Project type : **Toegepast onderzoek**
 Vervolg eerder ZonMw-project / Continuation previously funded project ZonMw : **Ja / Yes**
 Eerder gehonoreerd projecttype / Project type of previously funded project : **Anders**

Projectleden / Project members

5.1.2e

ing / Education:

Studierichting / Subject:

T: 5.1.2e | F: 5.1.2e | E: 5.1.2e @umcg.nl

Universitair Medisch Centrum Groningen
 Universitair Centrum Psychiatrie
 Postbus 30001
 9700 RB GRONINGEN

5.1.2e

n:

Studierichting / Subject:

T: 5.1.2e | F: 5.1.2e | E: 5.1.2e @umcg.nl

Universitair Medisch Centrum Groningen
 Universitair Centrum Psychiatrie
 Postbus 30001
 9700 RB GRONINGEN

5.1.2e

Education:

Studierichting / Subject:

T: 5.1.2e | F: | E: 5.1.2e @umcg.nl

Universitair Medisch Centrum Groningen
 Interne Geneeskunde
 Postbus 30001
 9700 RB GRONINGEN

5.1.2e

| Opleiding / Education:

Studierichting / Subject:

T: 5.1.2e | F: | E: 5.1.2e @umcg.nl

Universitair Medisch Centrum Groningen
 Disciplinarygroep Genetica
 Postbus 30001
 9700 RB GRONINGEN

COVID19_Herstel- en Nazorg / COVID19_Herstel- en Nazorg

Dossier nummer / Dossier number: 5.1.2e

5.1.2e

Opleiding / Education:

Studierichting / Subject:

T: [5.1.2e] | F: | E: [5.1.2e]@umcg.nl

Universitair Medisch Centrum Groningen
Longziekten
Postbus 30001
9700 RB GRONINGEN

5.1.2e

Opleiding / Education:

Studierichting / Subject:

T: [5.1.2e] | F: | E: [5.1.2e]@umcg.nl

Universitair Medisch Centrum Groningen
Disciplinegroep gezondheidswetenschappen
Toegepast GezondheidsOnderzoek
Hanzeplein 1
9713 GZ GRONINGEN

5.1.2e

Opleiding / Education:

Studierichting / Subject:

T: [5.1.2e] | F: | E: [5.1.2e]@radboudumc.nl

Radboudumc
Experimentele Geneeskunde
Postbus 9108
6500 HB NIJMEGEN

5.1.2e

5.1.2e

Opleiding / Education:

Functie / Position:

Studierichting / Subject:
T: 02[5.1.2e] | F: | E: [5.1.2e]@radboudumc.nl

Radboudumc
Eerstelijns geneeskunde
Postbus 9101
6500 HB NIJMEGEN

5.1.2e

Studierichting / Subject:

T: [5.1.2e] | F: | E: [5.1.2e]@umcutrecht.nl

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Hart Long Centrum Utrecht
Cardiologie
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT

5.1.2e

Opleiding / Education:

Studierichting / Subject:

T: [5.1.2e] | F: | E: [5.1.2e]@longfonds.nl

Longfonds
Postbus 627
3800 AP AMERSFOORT

Projectgegevens / Project information

Samenvatting / Summary

Na herstel van de acute symptomen van COVID-19 houdt een substantieel deel van de mensen aanhoudende klachten (AK) van lichamelijke, psychische en cognitieve aard: Long COVID. Het is onduidelijk wat de oorzaken en gevolgen van deze klachten zijn voor de persoon en de maatschappij en hoe de zorg daarop een antwoord kan bieden. 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

COVID19_Herstel- en Nazorg / COVID19_Herstel- en Nazorg

Dossier nummer / Dossier number:

5.1.2e

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 zelf-management, 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.

Samenwerking / Collaboration

Samenwerking tussen onderzoek en praktijk / Cooperation between research and practice:

Nee / No

Financiële gegevens / Financial data

Budget

Gevraagd budget / Contribution requested	
Eigen bijdrage / Own contribution	
Co-financiering / Cofinancing	
Totaal budget / Total budget	

5.1.1c

Budget commentaar / Comments on budget

5.1.1c

Bijzondere gegevens / Additional information

Vergunningen / Permits

	Verklaring nodig / Statement required?		Status verklaring / Statement status		
	Ja / Yes	Nee / No	Verkregen / Acquired	Aangevraagd / Applied	Nog niet aangevraagd / Not applied yet
METC	X				X
DEC		X			
WBO		X			

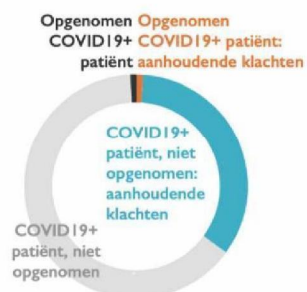
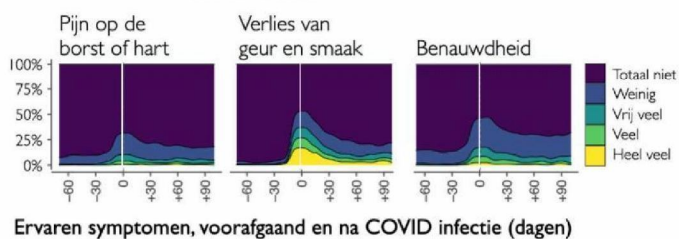
Onderschrijvingen / Assents

	Ja / Yes	Nee / No	N.v.t. / N.A.
Code biosecurity / Code Biosecurity			X
Code openheid dierproeven / Code Transparency of Animal Testing			X

Andere vergunningen / Other permits

Aanhoudende klachten na COVID-19: de Lifelines Long COVID studie

Lifelines Corona Research



Doelstelling en vraag- of taakstelling

De COVID-19 pandemie heeft wereldwijd gezorgd voor een enorme morbiditeit en mortaliteit. Met het verstrijken van de pandemie wordt in toenemende mate duidelijk dat veel mensen na de acute infectie aanhoudende klachten (AK) rapporteren. Onderzoek naar deze Long COVID levert tot nu toe wisselende cijfers over de omvang van dit probleem: 13,3% tot 36,1% van de COVID-19 patiënten blijkt gedurende ongeveer 30 dagen klachten te hebben; 2,3% tot 14,8% van de patiënten heeft na ongeveer 90 dagen nog steeds klachten^{1,2}. Het is daarnaast onduidelijk welke pathofysiologische mechanismes een rol spelen, in hoeverre deze klachten het functioneren beïnvloeden, welke kosten daarmee gepaard gaan, hoe we patiënten kunnen herkennen die risico lopen op AK en hoe de zorg voor deze patiënten efficiënt georganiseerd moet worden.

Het huidige onderzoek kent twee belangrijke limitaties. Ten eerste wordt Long COVID gedefinieerd op basis van een aantal klachten na doormaken van COVID-19 zonder rekening te houden met klachten die mensen voor infectie al hadden, waardoor iemand een Long COVID diagnose kan krijgen zonder dat COVID-19 belangrijk extra bijdroeg aan de klachten. **Voor een goede definiëring en realistische schatting van Long COVID moet rekening gehouden worden met het klachtenniveau voorafgaand aan de infectie.** Ten tweede komt het meeste onderzoek naar Long COVID uit klinische cohorten terwijl de overgrote meerderheid van de mensen met AK na COVID uit de niet-opgenomen groep komt. Een pilot analyse in de Lifelines COVID-19 database³ wees uit dat van de 4166 deelnemers met een COVID-19 diagnose slechts 1,8% opgenomen was geweest terwijl 35% na 3 maanden nog COVID-19 klachten rapporteerde; het aantal en de ernst van de AK leek in deze pilot niet verschillend tussen de opgenomen en niet-opgenomen groep. **Voor een goed beeld van de problematiek is uitgaan van een klinisch cohort dus te beperkt.**

Dit onderzoek wil praktisch toepasbare kennis genereren voor het verbeteren van de zorg voor patiënten met AK na COVID-19, gebruikmakend van een unieke set gegevens over het doormaken van COVID-19 in een bestaand groot populatie cohort. Het voorgestelde project brengt omvang en impact in kaart, geeft inzicht in pathofysiologische mechanismen en risicogroepen, en geeft inzicht in de beste inrichting van de zorg. Wij richten ons op de algemene bevolking en de volgende vragen:

1. Wat zijn de prevalentie en kenmerken van AK in het eerste jaar na COVID-19, en in hoeverre hangt dit samen klachten voorafgaand aan infectie?
2. Welke pathofysiologische mechanismes spelen een rol bij AK na COVID-19?
3. Wat zijn biopsychosociale risicofactoren voor AK na COVID-19?
4. Wat zijn de gevolgen van AK na COVID-19 op het functioneren?
5. Welke herstel- en nazorg hebben mensen met AK na COVID-19 ontvangen en hoe tevreden waren ze daar over?
6. Hoe ziet een optimaal multidisciplinair zorgpad voor AK na COVID-19 eruit op basis van de antwoorden op bovenstaande vragen?

Plan van aanpak

Databronnen

Dit project is gebaseerd op drie databronnen: het prospectieve populatiecohort Lifelines (LL, vraag 1-5), kwalitatieve data verkregen in een serie diepte-interviews (vraag 5), en data verzameld in een actie-onderzoek (vraag 6). De LL data worden hier beschreven; de data van het kwalitatieve onderzoek en het actieonderzoek bij vraag 5 en 6.

LL is een prospectief populatiecohort, waarin de ontwikkeling van de gezondheid van ruim 167.000 mensen sinds 2006 wordt gevolgd⁴. Hierbij wordt een grote set biomedische en psychosociale factoren herhaaldelijk bemeaten, waaronder cognitief functioneren, BMI, ECG en spirometrie. In LL zijn vanaf het begin van de pandemie, maart 2020, wekelijks tot maandelijks extra vragenlijsten afgenomen toegespitst op de COVID-19 pandemie; dit is de LL COVID-19 database³. Uitkomsten hiervan worden gevisualiseerd op www.coronabarometer.nl. Deze vragenlijsten bevatten items over de aanwezigheid en ernst van COVID-19 en een breed scala aan lichamelijke en mentale klachten (waaronder angst en depressie), en items over functioneren, werk en zorggebruik. Op dit moment hebben 76.420 unieke deelnemers samen 772.397 vragenlijsten ingevuld; 4166 deelnemers kregen tot februari 2021 een COVID-19 diagnose waarvan er 73 (1.8%) in het ziekenhuis werden opgenomen inclusief 12 (0.3%) op de IC. Van de 4166 besmettingen waren er 2188 in de laatste 3 maanden; extrapolierend tot september 2021 en met de in onze pilot gevonden 35% AK 3 maanden na

COVID-19 komt dit neer op 7083 COVID-19 cases waarvan 2479 deelnemers met COVID-19 klachten 3 maanden na infectie. De metingen lopen na september 2021 door zodat nog een aantal extra cases verwacht wordt.

1. Aard, omvang en duur van AK na COVID-19

Met de LL COVID-19 database wordt het symptoombeloo van lichamelijke, mentale en cognitieve klachten in het jaar na COVID-19 in kaart gebracht. Deze klachten worden in kaart gebracht op 1, 3, 6 en 12 maanden na infectie, waarbij wordt gekeken naar de aard en omvang van de COVID-klachten in deelnemers ten opzichte van hun persoonlijke pre-infectie symptoomniveau. Ter vergelijking met de literatuur worden ook prevalenties volgens eenvoudigere definities van Long COVID berekend. Een pilot analyse in LL op grond van in de literatuur gedefinieerde klassieke COVID-19 symptomen liet zien dat 35.1% van de deelnemers met een langer dan 3 maanden geleden doorgemaakte COVID-19 tenminste één klassiek COVID-symptomen rapporteerde, met name vermoeidheid, spierpijn, hoofdpijn en kortademigheid. Wanneer Long COVID werd gedefinieerd als een toename van klachten op 3 maanden na infectie, ten opzichte van het klachtenniveau voor infectie, dan bleek maar 7.8% van de deelnemers aan dit criterium van nieuwe of verergerde klachten te voldoen. Dit bevestigt de veronderstelling dat een simpele telling van symptomen op een arbitrair moment na COVID-19 infectie geen goed uitgangspunt is voor de identificatie van de groep met Long COVID.

Naast prevalenties op deze specifieke momenten na COVID-19 zal ook het klachtenbeloo over de tijd ook continue worden gemodelleerd op basis van de wekelijkse en maandelijkse vragenlijsten. Aangezien symptomen na een infectie niet lineair afnemen maar een meer een grillig beloo hebben wordt dit gedaan met generalized additive models (GAM), een klasse van regressiemodellen die in staat is niet-lineaire verbanden te ontdekken, daarbij rekening houdend met het klachtniveau voor infectie. Ook wordt gezocht naar symptoombeloo patronen door middel van Growth Mixture Modeling, om eventuele subtypen van Long COVID te kunnen identificeren.

2. Pathofysiologische mechanismes voor AK na COVID-19

Pathofysiologische mechanismen worden onderzocht in de domeinen van persisterende orgaanschade en meer subtiele inflammatoire en metabole ontregelingen. LL deelnemers die na 3 maanden nog klachten boven hun pre-infectie level rapporteren (de hierboven genoemde geschatte 7,8% met nieuwe of verergerde klachten) worden opgeroepen voor hun volgende reguliere LL bezoek, samen met een gematcht sample van COVID-19+ deelnemers zonder AK. Tijdens dit bezoek wordt een eerste brede screening verricht naar potentiële pathofysiologische mechanismen.

Allereerst worden aanwijzingen voor persisterende orgaanschade onderzocht via het herhalen van voor de pandemie verrichte functionele metingen gericht op cognitief functioneren, longfunctie (spirometrie), en cardiovasculaire functie (ECG); ook wordt bloed afgenomen. De ontwikkeling van deze maten van voor de pandemie tot nu wordt vergeleken tussen COVID-19+ deelnemers met Long COVID, COVID-19+ deelnemers zonder AK, en COVID-19- deelnemers. Daarnaast vindt een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek plaats bij de Long COVID groep en de gematchte COVID-19+ controles zonder AK. Bij alle deelnemers wordt ergometrie met VO_2 max meting gebruikt om te differentiëren tussen deconditionering en cardiale of pulmonale pathologie; ook worden bij deze deelnemers een diffusiemeting en een algemeen screenend laboratorium onderzoek gericht op vermoeidheid verricht. Afhankelijk van de bevindingen kunnen een CT-thorax, uitgebreider lab, echo cor, electromyogram, en nader neuropsychologisch onderzoek worden verricht.

Aanwijzingen voor meer subtiele orgaanschade en inflammatoire en metabole ontregelingen worden onderzocht in het afgenomen bloed met behulp van twee Olink panels (inflammation en organ damage). Bij aanwijzingen voor afwijkingen in het inflammation panel volgt een gedetailleerde immunologische fenotypering, met single cell RNA-sequencing en T en B cel functie bepalingen. Daarnaast gebruiken we untargeted metabolomics (General Metabolomics, Boston) om breed te kijken of metaboliet concentraties verschillen, zoals afbraakproducten als maat voor orgaanschade.

Gebaseerd op de huidige aantallen zijn er naar schatting 314 mensen die tussen september en december voor nader onderzoek benaderd kunnen worden, waarna de aantallen omlaag gaan door vaccinaties. We verwachten 400 long COVID deelnemers te bemeten en 200 gematchte controles voor wat betreft de functietesten; de panels kunnen ook op reeds verzameld materiaal worden ingezet en zullen bij 500 long COVID en 500 gematchte controles worden ingezet. We hebben eerder in Lifelines met hetzelfde eiwit panel platform en een zeer vergelijkbare sample size interessante en

waardevolle associaties met verschillende uitkomstmaten gevonden⁵ en verwachten derhalve voldoende statistische power.

3. Risicofactoren voor AK na COVID-19

Voor het opsporen van risicofactoren voor AK wordt een combinatie van hypothese gedreven en hypothese vrij onderzoek gehanteerd, en een breed scala aan biopsychosociale risicofactoren.

Hypothese gedreven worden de volgende risicofactoren in LL geanalyseerd: niveau van klachten voorafgaand aan infectie, ziektekenmerken (ernst en beloop COVID-19 volgens WHO core outcome, aard van de orgaanbetrokkenheden en aanwezigheid van specifieke symptomen in de acute fase, voorafgaande somatische en mentale comorbiditeit inclusief te hoge BMI, eerdere infecties), persoonskenmerken (persoonlijkheid, ziekte-angst, gezondheidsvaardigheden, self-efficacy, coping met klachten), demografische factoren (leeftijd, geslacht, SES). De meerderheid van deze risicofactoren zijn voorafgaand aan de infectie gemeten. Ook worden vaccinatiestatus en ontvangen herstel- en nazorg in het model opgenomen. Voor analyse wordt zowel gebruik gemaakt van een klassieke logistische regressie alsook van GAM, waarbij ook interacties worden opgenomen om demografische risicogroepen te onderscheiden.

Hypothesevrij wordt in LL m.b.v. machine-learning approaches gekeken of eerder verzamelde data van deelnemers (zoals klachten voorafgaand aan infectie, biomarkers, eerdere ziektegeschiedenis, erfelijke gevoeligheid voor andere ziekten) voorspellend zijn voor AK na COVID-19. Van een subset van deelnemers is tevens zeer gedetailleerde multi-omics data beschikbaar, waarmee de rol van epigenetica en het microbiom in het veroorzaken van AK wordt bestudeerd.

4. Gevolgen van AK na COVID-19 op functioneren

De gevolgen van AK na COVID-19 worden bestudeerd op persoonlijk en maatschappelijk niveau, via gevolgen voor algemeen functioneren / kwaliteit van leven en werksituatie.

Algemeen functioneren voorafgaand aan en na COVID is gemeten via het RAND-36 item over algemene kwaliteit van leven (10 puntsschaal); ook wordt geanalyseerd wanneer mensen zichzelf als hersteld beschouwen (core outcome item recovery). Het beloop van algemeen functioneren en mate van herstel en wordt geanalyseerd met Generalized Estimating Equations (GEE).

De prevalentie van COVID-gerelateerd en ongerelateerd ziekteverzuim en de gemiddelde verzuimduur worden vergeleken met de controlegroep van deelnemers die geen COVID-19 infectie hebben doorgemaakt. Het meten van productiviteitsverlies tijdens het werk is gebaseerd op de QQ-methode (Quantity and Quality), onderdeel van de PRODISQ⁶. Met twee vragen (5 puntsschaal) is de kwantiteit en kwaliteit van productiviteitsverlies op meerdere meetmomenten gemeten. Een combinatie van beide maten geeft een beeld van het productiviteitsverlies. Met behulp van multilevel logistische regressie analyse zoals logistische GEE wordt onderzocht in hoeverre Long COVID samenhangt met beide uitkomstmaten, alsmede welke overige risicofactoren hiermee samenhangen. Hierbij wordt aangesloten bij factoren reeds genoemd bij onderdeel 3 (ziekte- en persoons-gerelateerde), maar worden ook factoren gemeten gerelateerd aan arbeidsmarktpositie (beroep, sector, omvang aanstelling, netto inkomen).

5. Behoeft aan, tevredenheid over, en kosten van ontvangen herstel- en nazorg

Voor het kwantificeren van herstel- en nazorg gerelateerde consumptie en kosten wordt de in het LL COVID-cohort opgenomen iMCQ⁷ gebruikt. Deze lijst bevat vragen over zorgconsumptie (zoals contacten met zorgverleners, inclusief medische specialisten en bedrijfsgezondheidszorg, medicatiegebruik (ook koppeling aan registraties), verblijf in ziekenhuis en revalidatie- of zorginstellingen). Zorgkosten van AK na COVID worden bepaald door een vergelijking met de zorgkosten van de groep die geen COVID-19 heeft doorgemaakt. Daarnaast wordt gevraagd naar mantelzorg, zelfzorg en tevredenheid over ontvangen COVID-zorg.

Deze kwantitatieve informatie zal worden uitgediept in een kwalitatieve studie verricht volgens de Dipex methode⁸. Deze diepte-interviews starten narratief waarbij de deelnemer alle ervaringen rondom COVID-19 deelt, zoals de impact op het persoonlijk leven en ervaringen met de zorg. Daarna volgt een semigestructureerd deel met gericht doorvragen op specifieke onderwerpen, gebaseerd op vraagstellingen in dit onderzoek en thema's uit ons eerdere onderzoek rondom herstel en zorg na COVID-19⁹. Hierbij wordt ook meegenomen wat mensen zelf hebben gedaan om minder last van de klachten te hebben en in hoeverre dat hielp. De interviews worden thematisch geanalyseerd door twee in kwalitatief onderzoek getrainde onderzoekers. De analyse start direct na de eerste interviews

zodat eventuele nieuwe topics kunnen worden uitgevraagd in de resterende interviews. We selecteren naar schatting 30 patiënten (tot datasaturatie bereikt is) met aanhoudende klachten via het longfonds. Met maximum variation sampling¹⁰ zorgen we voor voldoende diversiteit m.b.t. een aantal relevante kenmerken zoals leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, woon- en werksituatie, verzuim, wel/geen (IC-)opname en duur van de klachten. De studie volgt een iteratief proces waarbij de resultaten van de kwalitatieve studie thema's en probleemgebieden opleveren op basis waarvan we een vragenset ontwikkelen voor de LL deelnemers met AK na COVID-19, waardoor we ook kwantitatieve data krijgen op de gevonden thema's. Uniek aan dit onderzoek is dat het leidt tot snel beschikbare nieuwe kennis waaronder modules met ervaringsverhalen op de website 'Praten Over gezondheid' (POG). Met een POG-module komt nieuwe kennis direct en op toegankelijke wijze beschikbaar voor patiënten, naast en zorgverleners, en is tevens bruikbaar binnen primair zorgonderwijs en bij- en nascholing¹¹.

6. Zorgpad voor AK na COVID-19: hoe is het nu en hoe kan het worden verbeterd

In een actie-onderzoek ontwerpen we met zorgverleners en patiënten een multidisciplinair zorgpad. Dit gebeurt in een cyclisch proces van ontwikkelen, implementeren en evalueren, gebaseerd op ervaringen van professionals en patiënten met de huidige zorg, en de resultaten van dit onderzoek. In de eerste fase ontwikkelen de projectgroep, de eerstelijnszorg, de ziekenhuiszorg, en patiënten in een **startconferentie** een ontwerp op basis van de beschikbare voorkennis. Daarna gaan eerstelijnszorg, bedrijfsgeneeskundige zorg en ziekenhuiszorg dit ontwerp **implementeren, evalueren en doorontwikkelen**. De eerstelijnszorg gaat via de huisartsen die deel zijn van het Family Medicine network (FaMe-net, 40.776 patiënten), en gedetailleerd al hun verrichtingen registeren volgens een episode georiënteerde epidemiologie¹². Per kwartaal worden de COVID-19 episodes of care gefilterd die minimaal 3 maanden duren als casussen om te bespreken tijdens de zorgpad conferenties. De ziekenhuiszorg betrekken we via een multidisciplinair spreekuur waarbij regulier verwezen patiënten primair door longarts en/of internist(infectioloog) worden gezien. Een selectie van al deze casussen wordt vervolgens besproken in een **tweede conferentie** met als doel het komen tot een verbeterd ontwerp van het zorgpad, waarbij de eerste resultaten uit dit onderzoek worden geïntegreerd. In dit multidisciplinair overleg zijn zowel eerstelijns zorgverleners (waaronder huisartsen, fysiotherapeuten, psycholoog, bedrijfsarts), ziekenhuis zorgverleners (naast internist/infectiologen en longartsen ook revalidatiegeneeskundigen, neurologen, cardiologen, fysiotherapeuten, medisch psychologen, en diëtisten), als patiënten en onderzoekers aanwezig. Tijdens een **derde conferentie** worden de latere resultaten van dit onderzoek geïntegreerd, om het zorgpad verder te optimaliseren en te komen tot op de individuele patiënt toegesneden juiste zorg op de juiste plaats. We monitoren het zorgpad door met behulp van eerdergenoemde vragenlijsten de zorgconsumptie en patiënttevredenheid te evalueren.

Haalbaarheid

Dit onderzoek maakt gebruik van de bestaande excellente data-infrastructuur van LL. Het overgrote deel van de benodigde data is of wordt al verzameld; alleen voor onderdeel 2 is METc toestemming nodig en die zal direct worden aangevraagd na honorering. De projectgroep is multidisciplinair en heeft veel relevante ervaring en al diverse COVID-19 publicaties^{3,9,13,14}; het benodigde personeel is al aanwezig in deze onderzoeksgroepen en kan direct van start. POG modules zijn eerder ontwikkeld en de planning is haalbaar, zie ook de POG website (<https://www.pratenovergezondheid.nl/>). Het Longfonds zal zich inspannen om patiënten te werven voor de vragen 5 en 6.









Borging en opschaalbaarheid

Alle data die binnen dit project wordt verzameld worden onderdeel van de LL database waarmee op lange termijn beschikbaarheid wordt geborgd. Het zorgpad wordt ontwikkeld in twee regio's met verschillende karakteristieken, wat de opschaalbaarheid bevordert.

Samenwerking en projectgroep

5.1.2e van het landelijke Netwerk Aanhoudende Lichamelijke Klachten en lid van het Europese EURONET-SOMA netwerk gericht op Persistent Somatic Symptoms. **5.1.2e** is onderdeel van ORCHESTRA EU project dat als doel heeft om COVID-19 meta-analyses over verschillende biobanken in de EU mogelijk te maken, onder andere naar Long COVID. Daarnaast doet LL mee aan het COVID-19 host-genetics initiative, waarmee nu talloze genetische risicofactoren zijn gevonden die het risico vergroten op ernstige COVID-19 infectie. De sectie Toegepast GezondheidsOnderzoek van Gezondheidswetenschappen UMCG is vanuit Nederland het enige lid van DIPEX International, dat brede internationale vergelijking van patiënten ervaringen wat betreft COVID-19 mogelijk maakt.

Literatuurreferenties

- Attributes and predictors of long COVID. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E, Modat M, Jorge Cardoso ,  A, Ganesh S, Davies R, Nguyen LH, Drew DA, Astley CM, Joshi AD, Merino J, Tsereteli N, Fall T, Gomez MF, Duncan EL, Menni C, Williams FMK, Franks PW, Chan AT, Wolf J, Ourselin S, Spector T, Steves CJ. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y.
- Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population. Cirulli ET, Schiabor Barrett KM, Riffle S, Bolze A, Neveux I, Dabe S, Grzymalski JJ, Lu JT, Washington NL. medRxiv doi: [10.1101/2020.10.07.20208702](https://doi.org/10.1101/2020.10.07.20208702)
- Lifelines COVID-19 cohort: investigating COVID-19 infection and its health and societal impacts in a Dutch population-based cohort. Mc Intyre K, , Deelen P, Wiersma HH, Vonk JM, Ori APS, Jankipersadsing SA, Warmerdam R, van Blokland I, Boulogne F, Dijkema MXL, Herkert JC, Claringbould A, Bakker O, Lopera Maya EA, Bültmann U, Zhernakova A, Reijneveld SA, Zijlstra E, Swertz MA, Brouwer S, van Ooijen R, Angelini V, Dekker LH, Sijtsma A, Scherjon SA, Wijmenga C,  , Mierau J, Boezen HM, Franke L. *BMJ Open.* 2021 Mar 17;11(3):e044474. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044474.
- Cohort Profile: LifeLines, a three-generation cohort study and biobank. Scholtens S, Smidt N, Swertz MA, Bakker SJ, Dotinga A, Vonk JM, van Dijk F, van Zon SK, Wijmenga C, Wolffenbuttel BH, Stolk RP. *Int J Epidemiol.* 2015 Aug;44(4):1172-80. doi: 10.1093/ije/dyu229.
- Zhernakova DV, Le TH, Kurilshikov A, Atanasovska B, Bonder MJ, Sanna S, Claringbould A, Vösa U, Deelen P, Franke L, de Boer RA, Kuipers F, Netea MG, Hofker MH, Wijmenga C, Zhernakova A, Fu J; LifeLines cohort study; BIOS consortium. *Nat Genet.* 2018 Nov;50(11):1524-1532. doi: 10.1038/s41588-018-0224-7.
- Koopmanschap MA. PRODISQ: a modular questionnaire on productivity and disease for economic evaluation studies. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2005, 5:1, 23-28, DOI: 10.1586/14737167.5.1.23
- Bouwman C, Krol M, Severens H, Koopmanschap M, Brouwer W, Hakkaart-van Roijen L. The IMTA Productivity Cost Questionnaire: A standardized instrument for measuring and valuing health-related productivity losses. *Value in Health* 2015. 18:753-758
- (Herxheimer et al 2000) Herxheimer A, McPherson A, Miller R, Shepperd S, Yaphe John, Ziebland S. Database of patients' experiences (DIPEX): a multi-media approach to sharing experiences and information. *Lancet*, 2000;355:1540-3.
- Landsman JA, Verheij NP, Alma MA, Boogaard van den J, , , Evenboer KE, Mei van der SF, Reijneveld SA. Covid-19: thuis uitzielen valt niet mee. *NTvG* 2020; 164.
- Coyne IT. Sampling in qualitative research. Purposeful and theoretical sampling; merging or clear boundaries? *J Adv Nurs.* 1997;26: 623-30.
- Lamerichs JMWL, Alma MA. Lessons from patients with dementia – developing an educational module for intermediate Vocational Education. Chapter in Lucius-Hoene G (ed) *Illness narratives in practice: Chances and challenges of using narratives in health-related contexts.* 2018: Oxford University Press.
- Van Weel C. The Continuous Morbidity Registration Nijmegen: Background and history of a Dutch general practice database. *Eur J Gen Pract* 2008;14(Suppl 1):5–12.
- Lack of Association Between Genetic Variants at ACE2 and TMPRSS2 Genes Involved in SARS-CoV-2 Infection and Human Quantitative Phenotypes. Lopera Maya EA, van der Graaf A, , van der Geest M, Fu J, Swertz M, Franke L, Wijmenga C, Deelen P, Zhernakova A, Sanna S; Lifelines Cohort Study. *Front Genet.* 2020 Jun 8;11:613. doi: 10.3389/fgene.2020.00613.
- Long COVID-19, persistent somatic symptoms and social stigmatisation. Ballering A, Olde Hartman T, Rosmalen J. *J Epidemiol Community Health.* 2021 Feb 23;jech-2021-216643. doi: 10.1136/jech-2021-216643.