

# Voorstel NFU

## Inleiding

Post-COVID (long-COVID, postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC)) betreft een heterogeen syndroom van langdurige gezondheidsproblemen na het doormaken van een acute COVID-19-infectie. Symptomen zijn divers, waarbij met name algemene vermoeidheid, excessieve vermoeidheid na inspanning, concentratieproblemen en kortademigheid op de voorgrond staan. Hoewel schattingen van het voorkomen uiteenlopen, zou rond de 10 procent van degenen die acute Covid-19 hebben doorgemaakt, langdurige klachten houden. Naar schatting zijn er in Nederland meer dan 200.000 patiënten met aanhoudende klachten, van wie bijna 100.000 mensen ernstige beperkingen ervaren in het dagelijks leven (C-support, 2023; MIT, 2023). Er ontbreken eenduidige en overtuigende wetenschappelijke gegevens over diagnostiek, prognose, (bijkomende) risicofactoren, pathofysiologie en therapie. Deze propositie heeft twee doelen, die betrekking hebben op wetenschappelijk onderzoek (kenniscentra) en zorgverlening (expertisenetwerk). Het doel van het onderzoeksnetwerk is het versterken van de onderzoeksinfrastructuur ter bevordering van de uitvoering van complex en veelomvattend onderzoek naar post-COVID, waarmee de voorwaarden gecreëerd worden om de relevante vragen te beantwoorden die kunnen leiden tot bewezen effectieve en veilige therapieën. Het doel van het expertisenetwerk is: het verbinden van relevante partijen, onderzoek en expertises voor doorgeleiding van (nieuwe) kennis en expertise naar de zorgpraktijk.

## Typen biomedisch onderzoek

Klassiek wordt biomedisch onderzoek ingedeeld in etiologie, diagnostiek, prognose en therapie. Deze hangen nauw samen. Onder etiologie kunnen onderzoek naar pathofysiologie en mechanismen van ziekte-ontwikkeling gerekend worden, onder diagnostiek kunnen classificatie van symptoomgroepen in syndromen, en indeling naar ernst worden geschaard. Een goede, bij voorkeur objectieve diagnostische test komt veelal voort uit begrip van etiologie en pathofysiologie, en is cruciaal voor het onderzoeken van de effectiviteit van doelgerichte behandelingen – en daarna voor de toepassing van een werkzame behandeling in de klinische praktijk. Immers, wanneer verschillende pathofysiologische paden tot verschillende symptoomcomplexen leiden, zijn er waarschijnlijk ook verschillende therapeutische aangrijpingspunten. Deze therapeutische aangrijpingspunten kunnen worden gevonden wanneer de pathofysiologie duidelijker is. Het netwerk van onderzoekscentra zal in gezamenlijkheid werken om een infrastructuur op te zetten waarmee bovenstaande, conform de overkoepelende kennisagenda, mogelijk wordt.

## Biomedische kennisagenda

Het consortium volgt de lijnen zoals vastgesteld in de (in ontwikkeling zijnde) [overkoepelende kennisagenda Post-COVID](#). De kennisagenda zal worden opgebouwd uit twee onderwerpen waarvoor ZonMw aanvullend onderzoek naar post-COVID noodzakelijk acht: i) biomedische onderzoek en ii) klinisch en zorg-gerelateerd onderzoek.

## **Matrixstructuur**

De werkpakketten (WPs) omvatten wetenschappers, zorgprofessionals, patiënten en maatschappelijke partners uit verschillende centra die specifieke infrastructuur hebben of opbouwen en onderzoeksvragen beantwoorden, waarbij er zoveel mogelijk uitwisseling is tussen de WPs, die verder zelfstandig opereren onder de paraplu van WP1. De platforms zijn actief in alle WPs, en zijn verantwoordelijk voor kwaliteitsborging. De samenwerking zal worden geoptimaliseerd door een benadering waarin voor alle (deel)protocollen, analyseplannen ('paper proposals'), datamanagementplannen inbreng gevraagd wordt van alle senior-onderzoekers, en goedkeuring verkregen wordt door de 'Executive Board', waar toepasselijk met advies vanuit de platforms.

## **Indeling werkpakketten (WP) en platforms (PF)**

### **WP1. Management**

Dit wordt aangevoerd door de hoofdaanvrager van het consortium, die samen met de leider van ieder WP en platform de 'Executive Board' vormt. Verantwoordelijk voor administratief management en verantwoording, optimale uitvoering van het gehele project, verantwoording naar de subsidiegever, en optimaliseren van de cohesie in het geheel.

### **WP2. Cohort en 'real word evidence'**

Dit heeft als hoofddoel inzicht te verkrijgen in subtypes qua symptoomcomplexen en ernst, natuurlijk beloop en prognose, en als bron te dienen voor de andere werkpakketten, met name de biobank, het (deels daaruit voortvloeiende) mechanistisch en pathofysiologisch laboratorium- en imagingonderzoek, en ook de deelnemers aan therapeutische trials. De ingang is zelfregistratie met gestandaardiseerde en beperkte case report forms (CRFs), die – na verkregen toestemming van deelnemers – kunnen worden aangevuld met gegevens van zorgverleners, met name tweede en derde, maar deels ook eerstelijns. De dataverzameling is dynamisch door de tijd.

### **WP3. Biobank en core lab**

Dit wordt een deels centrale en deels decentrale biobank, die aansluit bij bestaande initiatieven. Standaardbepalingen worden zoveel mogelijk door één laboratorium uitgevoerd. De bepalingen die in het kader van zorg of onderzoek verricht zijn of worden, worden toegevoegd aan het databestand bij de biobank.

### **WP4. Translationeel onderzoek**

In dit WP worden pathofysiologische resultaten verder onderzocht bij patiënten. Dit kunnen diagnostische markers zijn die meer diepgaand onderzocht worden, of pathofysiologische inzichten. Ook kunnen fase 1 onderzoeken naar potentiële therapieën worden onderzocht, waarin met name ook veiligheid en belasting worden onderzocht. Dit WP is nauw verbonden met de andere WPs, met een translationele positionering, waarin het de verbinding vormt tussen epidemiologie, pathofysiologie en therapeutisch onderzoek.

### **WP5. Therapeutisch onderzoek**

Hierbij gaat het om voorbereiding van therapeutische trials, en participatie in dergelijke trials. Evenals bij de behandeling van acute Covid-19 is het wenselijk aan te sluiten bij internationale initiatieven, en om bij voorkeur met 'adaptive designs' zo snel mogelijk tot antwoorden te geraken. De eerste pragmatische behandelstudies zijn al gestart (bijvoorbeeld in het RECOVER project in de VS) en het is de ambitie om ook in Nederland zo snel mogelijk met gerandomiseerd onderzoek te starten. Gedurende de looptijd van de consortiumsubsidie zal eerst de infrastructuur worden opgezet om te kunnen participeren in dergelijke initiatieven, en zal dit vervolgens ook daadwerkelijk gebeuren. De sterke voorkeur voor adaptieve designs komt voort uit de ervaring met acute Covid-19; naar verwachting zullen er verschillende mogelijke nieuwe behandelopties geïdentificeerd worden (die allen geëvalueerd moeten worden) en zal de kennis met betrekking tot behandeling snel veranderen. Een benadering waarin dergelijke veranderingen kunnen worden ingepast heeft daarom de sterke voorkeur. En net als bij acute Covid-19 dient het onderzoeksteam gemeenschappelijke analyse met andere internationale consortia na te streven om sneller tot valide conclusies te kunnen komen.

### **WP6. Pathofysiologie en laboratorium/imaging onderzoek**

Dit is fundamenteel onderzoek dat probeert vragen op te lossen omtrent welke mechanismes tot ziekte leiden, om daarmee te komen tot zowel diagnostische als therapeutische aangrijpingspunten. Aangezien de infrastructuur voor dit type onderzoek in Nederland voorhanden is, gaat het om het genereren van ideeën, gevoed door WP2 en WP3, de uitvoering van kleine proof-of-principle klinische therapeutische studies, die tevens aan de voet kunnen staan van grotere randomized controlled trials (RCTs) van WP3. Disciplines zijn immunologen, virologen, stollingsdeskundigen, neurowetenschappers, radiologen, pathologen.

### **WP7. Ontwikkeling van zorgpaden (implementatie) en disseminatie**

Om de doorgeleiding van (nieuwe) kennis naar de post-COVID patiëntenzorg te bespoedigen zal een panel met relevante experts uit het veld worden samengesteld voor de uitwerking van kennisgedreven zorg(-paden). Hierbij zal aansluiting moeten worden gezocht met de Federatie voor Medisch Specialisten (FMS) en het [Platform kennisuitwisseling herstel en nazorg COVID-19](#). Dit platform, een project gefinancierd door ZonMw, is ontstaan na de oplevering van de [Multidisciplinaire integrale richtlijn COVID-19 nazorg](#). Het doel van dit platform is om de belangrijkste organisaties binnen Nederland op het gebied van herstel- en nazorg van mensen met post-COVID bijeen te brengen en kennisdeling te bevorderen.

(Nog te ontwikkelen) zorgpaden en nieuw opgedane kennis worden samengebracht binnen het expertisenetwerk, met aandacht voor het toegankelijk en bruikbaar maken van beschikbare en nieuwe kennis en expertise rondom de zorg en behandeling van post-COVID patiënten voor onderzoekers en zorgprofessionals. Hierbij dient ook verbinding te worden gezocht met nazorgorganisatie C-support. De kennisdeling dient onder meer vorm te krijgen via een nascholingsprogramma en communicatieplatform voor patiënten en naasten.

### **PF1. Methodologie, datascience en statistiek**

Dit platform bewaakt de methodologische rigueur van al het onderzoek binnen het consortium. Onderzoeksplannen, protocollen, statistische analyseplannen en wetenschappelijke artikelen, opgesteld binnen de afzonderlijke WPs, worden op deze manier binnen het consortium overzien. Hiermee kan onderlinge afstemming van onderzoeksactiviteiten en de kwaliteit ervan gestimuleerd worden.

### **PF2. Patiëntenplatform**

Dit platform verzorgt inbreng van patiënten in al het onderzoek binnen het consortium. Dit betreft aspecten als relevantie van de onderzoeksprojecten voor patiënten, maar ook aandragen van zgn. 'patient-related outcome measures (PROMs)', maar ook de communicatie naar patiënten. Ook zullen maatschappelijke organisaties die een belangrijke rol spelen in contacten met patiënten (zoals C-Support) hier een rol krijgen.

### **PF3. Ethiek**

Dit platform zorgt voor borging van ethische aspecten van al het onderzoek binnen het consortium. Dit platform is geen vervanger van reguliere medisch-ethische toetsing, maar biedt onderzoekers, waar nodig, ondersteuning bij ethische aspecten.

17 augustus 2023

Prof. dr F.R. Rosendaal

Prof. dr M.J.M. Bonten

Prof. dr J.G. van der Bom