

Kennisagenda biomedisch onderzoek post-COVID

Colofon

ZonMw stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie.

Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdopdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over de Kennissagenda biomedisch onderzoek post-COVID kunt u contact opnemen met het secretariaat via e-mail covid19@zonmw.nl of telefoon 070-515 03 13.

Auteur: Veerle Bos

Datum: 24 oktober 2023

ZonMw

Laan van Nieuw Oost-Indië 334

Postbus 93245

2509 AE Den Haag

Tel. 070 349 51 11

www.zonmw.nl

 info@zonmw.nl

Sociale media



www.facebook.com/zonmwNL



www.twitter.com/zonmw



www.linkedin.com/company/zonmw



www.youtube.com/ZonMwTV

Inhoud

1	Aanleiding	4
2	Doel.....	4
3	Methode	4
4	Commissie	5
5	Resultaten.....	6
5.1	Thema 1: Diagnostiek.....	6
5.2	Thema 2: Etiologie, mechanisme en prognose	6
5.3	Thema 3: Niet-medicamenteuze behandelingen.....	8
5.4	Thema 4: Medicamenteuze behandelingen	8
6	Conclusie en kennisvragen.....	9

1 Aanleiding

Het post-COVID-syndroom, ook wel long-COVID of post-acute sequelae SARS-CoV-2 infection (PASC) genoemd, verwijst naar de aanhoudende gezondheidsproblemen die sommige mensen ervaren na herstel van een besmetting met SARS-CoV-2, het virus dat de ziekte COVID-19 veroorzaakt. Deze gezondheidsproblemen kunnen variëren van mild tot ernstig en kunnen aanhoudende symptomen omvatten zoals vermoeidheid, kortademigheid en concentratieproblemen, evenals effecten op langere termijn zoals schade aan hart, longen en hersenen. Recent onderzoek wijst erop dat één op de acht mensen langdurig klachten houdt na COVID-19. In Nederland zijn er naar schatting 450.000 patiënten met aanhoudende klachten. Veel van deze patiënten worden na verloop van tijd beter. Echter voor een deel van deze patiënten verloopt het herstelproces minder voorspoedig. Ongeveer de helft van deze groep patiënten heeft revalidatie nodig (ofwel klinisch ofwel medisch specialistisch/poliklinisch). Het aantal mensen met ernstige beperkingen door post-COVID wordt, op basis van onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk (ONS), door het Maatschappelijk Impact Team (MIT) geschat op ongeveer 90.000.

Er is nog veel onduidelijk over het ziektebeeld en op dit moment zijn er geen behandelingen beschikbaar die (de oorzaken van) post-COVID klachten kunnen verminderen of wegnemen. Een belangrijke oorzaak hiervan is de beperkte informatie over de onderliggende ziekteprocessen en herstel bevorderende factoren. Omdat ook de definitie van de aandoening nog onvoldoende helder is vanwege het uiteenlopende spectrum aan gerapporteerde klachten, is inzicht in aard en omvang van het post-COVID Syndroom beperkt.

2 Doel

ZonMw heeft van het ministerie van VWS de opdracht gekregen voor het faciliteren van een overkoepelende kennisagenda voor post-COVID met relevante partijen.

Het doel van de overkoepelende kennisagenda is tweeledig en beslaat:

- Een bundeling van onderzoek naar post-COVID dat momenteel op (inter)nationaal niveau plaatsvindt.
- Advies over welke behandelingen kansrijk lijken en waar meer onderzoek gewenst is, alsook het formuleren van de belangrijkste kennishiaten die beantwoord dienen te worden in de vorm van een overkoepelende kennisagenda.

De kennisagenda zal worden opgebouwd uit twee onderwerpen waarvoor ZonMw aanvullend onderzoek naar post-COVID noodzakelijk acht: i) biomedisch onderzoek en ii) klinisch en zorg-gerelateerd onderzoek.

Dit rapport betreft het biomedische gedeelte van de kennisagenda. De kennisvragen vanuit de overkoepelende kennisagenda post-COVID geven richting aan het te financieren onderzoek binnen het ZonMw subsidieprogramma [Post-COVID: Onderzoeksprogramma, kennisinfrastructuur en expertisenetwerk](#).

3 Methode

De commissie kennisagenda post-COVID is gevraagd ZonMw te adviseren over de selectie van actuele kennisvragen op het gebied van biomedisch onderzoek voor post-COVID. Als basis hiervoor is de bundeling van de huidige kennis en lopend onderzoek van Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM) en C-support gebruikt, aangevuld door de kerncommissie post-COVID.

De commissie is op 3 augustus 2023 samengekomen om de kennisvragen en onderwerpen op het gebied van biomedisch onderzoek naar post-COVID te bespreken en deze vervolgens te prioriteren vanuit hun eigen ervaring en expertise. De bundeling van onderzoek naar post-COVID dat momenteel op (inter)nationaal niveau plaatsvindt, is hierbij als basis gebruikt, maar is niet beperkend. De

commissie heeft vervolgens advies uitgebracht over welke urgente onderzoeksvragen worden opgepakt in de programmering van het post-COVID programma.

In de prioritering is gefocust op de benodigde kennis voor het ontrafelen van de onderliggende mechanismen die een rol spelen bij post-COVID en welke vervolgens kunnen leiden tot nieuwe inzichten en/of aangrijpingspunten voor diagnostiek en behandeling.

Om te komen tot een top 5 kennishiaten is de commissie gevraagd kennishiaten te prioriteren op basis van een aantal criteria.

Criteria:

1. Het onderzoek kan, bij voorkeur op korte termijn, leiden tot nieuwe biomedische inzichten en/of aangrijpingspunten voor diagnostiek en behandeling van post-COVID.
2. Nederland heeft een goede uitgangspositie om dit te doen, ofwel: onderzoek waarbij we vanuit Nederland een toegevoegde waarde kunnen leveren op dat wat al internationaal wordt gedaan;
3. Het onderzoek vindt niet al elders plaats; of heeft een toegevoegde waarde op hetgeen reeds loopt.
4. Er zijn competente onderzoeksgroepen beschikbaar om dit op korte termijn op te pakken (haalbaarheid).
5. Er is een goede balans tussen benodigde kosten en verwachte opbrengst.

Daarnaast adviseert de commissie ZonMw over mogelijke vervolprogrammering op de geselecteerde kennisvragen. Deze advisering betreft de invulling van de kennishiaten met betrekking tot de volgende onderwerpen:

- Inzet van subsidie-instrumenten
- Beschikbare data en lopend onderzoek
- Beschikbaarheid van competente onderzoeksgroepen in Nederland
- Verbinding met (inter)nationale context
- Kansen voor en kracht van het Nederlandse onderzoeksveld
- Benodigde financiering

4 Commissie

De volgende leden maken deel uit van de commissie kennisagenda post-COVID:

- *Voorzitter*
 - Prof. dr Frits Rosendaal (NFU, LUMC)
- *Commissieleden*
 - Prof. dr Mihai Netea (RadboudUMC)
 - Em Prof. dr Hemmo Drexhage (ErasmusMC)
 - Dr Anne Wensing (UMCU)
 - Dr Femke Mollema (HMC)
 - Em Prof. dr Ria Nijhuis-van der Sanden (RadboudUMC)
 - Dr Peter Kunst (OLVG)
- *Waarnemers*
 - Marloes Dankers (IVM)
 - Dr Sara Biere-Rafi (C-Support)
 - Margreet Schreurs (VWS)
 - Joanna Udo de Haas (VWS)

5 Resultaten

5.1 Thema 1: Diagnostiek

Betrouwbare diagnostiek is volgens de commissie essentieel voor het uitvoeren van alle typen onderzoek naar post-COVID in de toekomst. Het is daarom van groot belang dat er een goede definitie van post-COVID komt, c.q. de verschillende subtypes hiervan, teneinde patiënten te classificeren naar dit subtype, ernst en prognose.

Volgens de commissie is een groot knelpunt bij de diagnostiek van post-COVID, en daarmee alle andere vormen van onderzoek naar post-COVID, dat er weinig objectiveerbare criteria zijn om post-COVID te diagnosticeren. Dit geldt zowel voor pathologische/biologische criteria als klinische criteria. Het identificeren van deze criteria wordt bemoeilijkt door de heterogeniteit van de groep post-COVID patiënten.

Zowel in vroege fase van de pandemie als in de huidige periode zijn de uitdagingen voor het objectief vaststellen van een infectie met SARS-CoV-2 groot door beperkte toegang tot diagnostische testen met een gedocumenteerde uitslag. Hierdoor valt zelfs het enige harde criterium voor post-COVID, namelijk een recente ziekteperiode van COVID-19, veelal niet vast te stellen.

De commissie stelt dat ook klinisch-wetenschappelijk onderzoek bemoeilijkt wordt doordat diagnostische criteria onduidelijk zijn. Patiënten kunnen hierdoor lastig in de juiste subgroep ingedeeld worden. Door het includeren van een te heterogene groep in bijvoorbeeld therapeutisch onderzoek, kan een positief effect van een behandeling in een subgroep gemist worden.

Er wordt veel onderzoek gedaan naar biomarkers voor post-COVID, maar de klinische relevantie van deze biomarkers is nog grotendeels onduidelijk. Ook is het vooralsnog onduidelijk of deze biomarkers onderscheidend kunnen zijn voor post-COVID ten opzichte van andere aandoeningen.

Bij het identificeren van biomarkers acht de commissie een onderscheid tussen twee typen biomarkers van belang:

- Biomarkers die voorspellen of iemand hogere kans heeft om post-COVID te krijgen:
 - Deze markers kunnen in theorie gebruikt worden om mensen preventief te behandelen om te voorkomen dat ze post-COVID ontwikkelen. Daarbij merkt de commissie op dat een preventieve behandeling momenteel niet aan de orde is, omdat het vaak niet is vastgesteld dat iemand COVID-19 heeft.
- Biomarkers bij mensen die al post-COVID hebben ontwikkeld met als doel het categoriseren van patiënten in subgroepen.

De commissie acht het van belang om de praktijk beter in kaart te brengen (met routinedata). Het in kaart brengen van de klachten kan leiden tot een verzameling van (onderscheidende) symptomen en hun samenhang in syndromen. Net zo belangrijk acht de commissie het in kaart brengen van biologische parameters, gebruikmakend van een breed scala aan diagnostische methoden en nieuwe technologieën, zoals Artificial Intelligence (AI) en machine-learning.

Samenvattend acht de commissie het volgende onderzoek van belang:

Het identificeren van subtypes van post-COVID, door middel van klinische fenotypering en biomarkers gecombineerd met de modernste diagnostische methodologieën (inclusief een omics-based aanpak).

5.2 Thema 2: Etiologie, mechanisme en prognose

Etiologie

De commissie definieert risicofactoren als factoren die bepalen of iemand post-COVID krijgt met een bepaalde ernst en combinatie van klachten. In de bundeling van lopend onderzoek van het IVM en C-support is een aantal mogelijke risicofactoren beschreven, waaronder het vrouwelijk geslacht en een ziekenhuisopname door COVID-19. De meeste gepubliceerde studies hebben betrekking op mensen die in het ziekenhuis opgenomen zijn geweest, maar post-COVID doet zich ook voor na een

ziekteperiode met relatief milde klachten. Dit onderscheid kan belangrijk zijn, omdat degenen die opgenomen worden veelal andere risicofactoren en comorbiditeiten hebben wat mogelijk wijst op verschillen in oorzakelijke pathofysiologische mechanismen. Belangrijke mogelijke risicofactoren voor post-COVID zijn ernst van de doorgemaakte COVID-19, virusvariant, behandeling, ziekte duur, comorbiditeiten en individuele factoren zoals leeftijd, geslacht, BMI, levensstijl en sociaal-economische factoren, maar ook op het gebied van genetica, immuunsysteem, en stollingssysteem. Volgens de commissie zijn andere mogelijke risicofactoren en de interactie tussen risicofactoren nog onvoldoende onderzocht. Bij veel immuun-gerelateerde ziekten speelt bijvoorbeeld het Humaan Leukocyten Antigenen (HLA) type een rol. Om te onderzoeken of dit een rol speelt bij de etiologie van post-COVID zijn grote groepen patiënten nodig. De commissie acht het daarom van belang om eerst goed gedefinieerde subtypen te identificeren, alvorens hier onderzoek naar uit te voeren. Op basis van onderzoek in Italië lijken angst en depressie mogelijke risicofactoren voor post-COVID, maar lijken het ook uitingvormen van post-COVID. In Nederland komt dit beeld minder duidelijk naar voren. Mogelijk is deze groep te onderscheiden als subgroep van post-COVID patiënten. Samenvattend is de commissie van mening dat het voor het identificeren van risicofactoren van belang is om patiënten in subgroepen te kunnen verdelen, waarvoor goede diagnostiek cruciaal is. Wel meent de commissie dat bij het onderzoek naar risicofactoren vooral gekeken moet worden naar factoren die hetzij een aangrijpingspunt voor therapie kunnen bieden, hetzij van belang zijn voor mensen die mogelijk een verhoogd risico lopen COVID-19 te ontwikkelen, waarbij dan vooral modificeerbare risicofactoren van belang zijn.

Prognose

De commissie is van mening dat het van belang is het natuurlijk beloop van de ziekte te onderzoeken, om ook te kunnen leren van mensen die herstellen van post-COVID en mensen bij wie bepaalde symptomen verdwijnen. Hierdoor zou meer inzicht kunnen worden gekregen in de factoren die bepalen welke mensen meer kans hebben op herstel. Een belangrijk aspect dat moet worden meegenomen volgens de commissie zijn sociaal-economische aspecten.

De commissie stelt tevens dat het van belang is om het beloop mee te nemen bij het identificeren van subtypes van patiënten.

Mechanisme

De exacte pathofysiologie van post-COVID is onbekend. Er bestaan verschillende hypothesen met betrekking tot de onderliggende pathofysiologie. De kennisbundeling van het IVM en C-support beschrijft de meest genoemde hypothesen, zijnde:

- Virale persistentie
- Immuundysregulatie (waaronder reactivatie van pathogenen, onvoldoende SARS-CoV-2-antistoffen en auto-antistoffen)
- Dysbiose
- Endotheel dysfunctie
- Dysregulatie van stolling mechanismen
- Autonome dysfunctie
- Mitochondriale dysfunctie

De hypothesen zijn niet los van elkaar te zien en het onderscheid tussen oorzaak en gevolg is nog niet duidelijk. De commissie acht onderzoek naar deze hypothesen van belang. Daarbij acht de commissie het van belang dat het onderzoek naar deze hypothesen aansluit op therapeutische mogelijkheden en de verschillende hypothesen in hun mogelijke samenhang onderzocht worden, door groepen met deskundigen op het gebied van de verschillende hypothesen. Hierbij is het ook van belang het Posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) en Post-Exertional Malaise (PEM) te inventariseren en mee te nemen in het onderzoek.

Samenvattend acht de commissie de onderstaande kennisvraag van belang:

Onderzoek naar pathofysiologische mechanismen voor het identificeren van subtypes, met als doel nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling te vinden.

5.3 Thema 3: Niet-medicamenteuze behandelingen

De commissie definieert een “niet-medicamenteuze behandeling” als (ondersteunende) behandelingen, waarbij men niets iets inneemt of toegediend krijgt. Bijvoorbeeld: trainingsinterventies, leefstijlinterventies, psychotherapie. Niet-medicamenteuze behandelingen in deze definitie passen beter bij het klinische gedeelte van de kennisagenda.

Volgens de commissie worden er op dit moment veel interventies uitgetoetst. De commissie is van mening dat het belangrijk is om erachter te komen welke interventies werken, maar ook welke niet. Daarbij is het van belang om een koppeling te leggen met de werkingsmechanismen.

De commissie stelt daarnaast dat er eerst meer duidelijk moet zijn over pathofysiologie en etiologie, voordat het verstandig is om bijvoorbeeld bewegingsinterventies die effect hebben op de pathofysiologie te testen als behandeling. Het is goed denkbaar dat bepaalde interventies wel een positief effect hebben voor sommige groepen patiënten met specifieke klachtenpatronen en niet bij anderen, of zelfs bij sommigen negatieve effecten kunnen hebben (te denken valt bijvoorbeeld aan patiënten met een Post-exertionele Malaise (PEM)). Duidelijk gedefinieerde subtypes zijn cruciaal, evenals inzicht in de werkingsmechanismen.

5.4 Thema 4: Medicamenteuze behandelingen

De commissie maakt onderscheid tussen preventieve en curatieve medicatie.

Gezien de lage incidentie van acute COVID-19 die thans tot ziekenhuisopname leidt en de lage testfrequentie voor COVID-19, is onderzoek naar preventieve medicatie volgens de commissie op dit moment minder relevant. Wel kan onderzoek naar de werkzaamheid van preventieve middelen mogelijk belangrijke inzichten geven in de pathofysiologische mechanismen of risicofactoren.

Er zijn volgens de commissie op dit moment geen duidelijke aanwijzingen voor een kandidaat medicijn voor een curatieve behandeling. Patiënten ondergaan echter wel verschillende niet-geteste behandelingen, soms in het buitenland. Deze behandelingen kunnen risico's met zich meebrengen. Daarnaast hebben zorgverleners behoefte aan een wetenschappelijke onderbouwing van deze behandelingen. De commissie acht het daarom van belang om te registreren welke behandelingen patiënten ondergaan en na te gaan of deze behandelingen effectief kunnen zijn en wat de risico's van deze behandelingen zijn. Op deze manier kunnen patiënten beter geïnformeerd worden over risico's en effectiviteit van deze behandelingen.

Het afschaffen van het testbeleid voor COVID-19 bemoeilijkt het diagnosticeren van nieuwe post-COVID patiënten omdat de klachten van deze patiënten niet meer met zekerheid aan COVID-19 gelinkt kunnen worden. Dit bemoeilijkt onderzoek naar behandelingen voor post-COVID. Een manier om hiermee om te gaan is om het onderzoek primair te richten op mensen die een bewezen COVID-19 infectie hebben doorgemaakt. Een andere optie is om bij de inclusie van patiënten gebruik te maken van de subgroepen: bewezen, waarschijnlijk en mogelijk. Dit vraagt wel om een eenduidige definitie van deze begrippen. Op deze manier voorkomt men dat bepaalde groepen worden uitgesloten.

De commissie is tevens van mening dat het ziekteverloop (her-infecties, symptomen die verergeren, nieuw ontstaan of juist verminderen) een belangrijk aspect is om mee te nemen in de inclusie/exclusiecriteria van klinische trials, die mogelijk beter gericht worden op strikt gedefinieerde subgroepen dan op een brede range van patiënten met diverse symptomatologie.

6 Conclusie en kennisvragen

De commissie is van mening dat voor het uitvoeren van goed klinisch onderzoek het van belang is dat er eerst meer inzicht in de pathofysiologie wordt verworven. Daarnaast moet goede diagnostiek beschikbaar zijn om patiënten in de juiste subgroep in te kunnen indelen. Door de patiënten in subgroepen te kunnen indelen, kan een positief effect van een behandeling in een bepaalde subgroep worden aangetoond. De commissie adviseert daarom om eerst in te zetten op diagnostiek en pathofysiologie alvorens onderzoek te starten naar medicamenteuze behandelingen en komt daarmee tot de volgende prioritering:

- 1. Het identificeren van methoden waarmee een objectiveerbare diagnose gesteld kan worden, waarbij gedacht kan worden aan biomarkers, beeldvormende technieken en fysiologische testen.**
- 2. Het identificeren van subtypes van patiënten, door middel van klinische fenotypering van symptomen en syndromen, gecombineerd met uitkomsten van vraag 1.**
- 3. Het relateren van de diagnostische testen van vraag 1, en subtypering en classificatie van vraag 2, aan ernst en prognose.**

Hierbij acht de commissie de volgende elementen van belang:

- Het is van belang gebruik te maken van klinische fenotypering, brede diagnostiek (van bloed tot imaging) en indien nuttig van nieuwe manieren van analysetechnologieën, zoals machine learning en AI
- Indeling in ernst en (variabele) tijdsafhankelijkheid
- Het gebruik van beschikbare routinedata
- Het betreft multidisciplinair onderzoek, waarbij de volgende disciplines van belang zijn in een niet-limitatieve opsomming:
 - Klinische specialisaties: interne geneeskunde, infectiologie, longgeneeskunde, vasculaire geneeskunde, neuro(-immuno)logie, pathologie, radiologie
 - Pathofysiologische specialisten op het gebied van de grote systemen, zoals het immuunsysteem, coagulatie, inflammatie, zenuwstelsel en endocriene systeem
 - Methodologen en datawetenschappers
- Het is van belang waar mogelijk aansluiting te zoeken bij internationale initiatieven op dit vlak
- Het is cruciaal om juist ook onderzoek te verrichten bij mensen die wél (via natuurlijk beloop) geheel of gedeeltelijk herstellen, dan wel een variabel ziektebeloop vertonen

- 4. Onderzoek naar pathofysiologische mechanismen van post-COVID voor het identificeren van subtypes, met als doel nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling te vinden.**

De commissie acht hierbij de volgende elementen van belang:

- De commissie adviseert om deze vragen in een subsidietraject in competitie uit te zetten
- Het is van belang dat er bij de start van het onderzoek al wordt nagedacht over een mogelijke behandeling. Om dit te stimuleren adviseert zij om de mogelijkheid te onderzoeken voor vervolfinanciering van proof-of-principle studies of kleine klinische trials
- De mogelijkheid om post-COVID onderzoek te verbinden aan onderzoek naar andere post-infectieziekten dient te worden onderzocht
- De commissie adviseert een multidisciplinaire aanpak
- Aansluiting bij lopend onderzoek is belangrijk
- Wanneer er met veilige middelen gewerkt kan worden heeft een directe interventie via een experimentele humane studie de voorkeur boven een proefdiermodel

www.zonmw.nl

MET KENNIS WERKEN AAN EEN GOEDE GEZONDHEID VOOR IEDEREEN



ZonMw
Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
Telefoon 070 349 51 11
info@zonmw.nl