



# Kennisagenda biomedisch onderzoek post-COVID

PUBLIEKSVERSIE

## Onderzoek naar post-COVID: wat heeft prioriteit?

**Over post-COVID, oftewel langdurige gezondheidsproblemen na COVID-19, is nog heel veel onbekend. Het ministerie van VWS vroeg aan ZonMw daarom om een kennisagenda voor onderzoek naar post-COVID op te stellen.**

Sommige mensen houden langdurig gezondheidsproblemen na COVID-19. De klachten kunnen mild of ernstig zijn en de symptomen lopen sterk uiteen. Veel van deze patiënten worden na verloop van tijd beter, maar ongeveer de helft heeft revalidatie nodig. In ons land zijn naar schatting 90.000 mensen ernstig beperkt door post-COVID.

### Advies over onderzoek

Hoe post-COVID ontstaat, is nog grotendeels onduidelijk. Een goede behandeling is er niet. Het is zelfs nog niet helder wanneer je kunt spreken van post-COVID. Daarom vroeg het ministerie van VWS aan ZonMw om een kennisagenda op te stellen. De kennisagenda heeft twee doelen: het bundelen van (inter)nationaal onderzoek naar post-COVID, én het adviseren over de gewenste richting van het onderzoek. Bijvoorbeeld: welke behandelingen lijken kansrijk en verdienen verder onderzoek? Op welke onderzoeksterreinen ontbreekt veel kennis? De kennisagenda draait zowel om biomedisch als om zorggerelateerd onderzoek. In dit rapport zoomen we in op het biomedische deel.

### Prioriteit bepalen

Een commissie onder voorzitterschap van arts-epidemioloog prof. dr. Frits Rosendaal bepaalde welke onderzoeksvragen naar post-COVID op dit moment tijd en aandacht verdienen. Zij gebruikten onder meer input van het Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM) en C-support. De commissie zocht vooral naar onderzoeksrichtingen die, liefst op korte termijn, nieuwe inzichten en een betere diagnostiek of behandeling van post-COVID kunnen leveren. Daarnaast woog de commissie mee of Nederlands onderzoek op dit gebied van toegevoegde waarde kon zijn. De commissie nam vier thema's van post-COVID-onderzoek onder de loep om te bepalen welk soort onderzoek prioriteit moet krijgen: diagnostiek, risicofactoren, medicatie en niet-medicamenteuze behandelingen.

### Diagnostiek

Voor al het onderzoek naar post-COVID is betrouwbare diagnostiek onmisbaar. Pas als je zeker weet wie post-COVID heeft, kun je goed onderzoek doen. Een groot knelpunt daarbij is dat er weinig objectieve criteria zijn. Noch op basis van klachten die patiënten rapporteren, noch op basis van biologische/lichamelijke kenmerken is het op dit moment mogelijk om de diagnose post-COVID te stellen. Dat de patiënten onderling zo verschillen, helpt daarbij niet.

Om de diagnostiek te verbeteren, kiest de commissie voor verschillende wegen. Zo wil ze meer onderzoek naar biomarkers, oftewel meetbare kenmerken die iets zeggen over ziekte en gezondheid van een individu – denk aan bepaalde stoffen in bloed of urine. Met zulke biomarkers zou het bijvoorbeeld ook mogelijk moeten worden om patiënten met post-COVID in subgroepen te verdelen. Nieuwe diagnostische methoden en technologieën, waaronder kunstmatige intelligentie, kunnen helpen om de diagnostiek te verbeteren. Daarnaast zou onderzoek naar klachten bij post-COVID wellicht kunnen helpen om (onderscheidende) symptomen en hun samenhang in kaart te brengen.

### Risicofactoren

Lang niet iedereen die COVID-19 krijgt, ontwikkelt post-COVID. Het identificeren van risicofactoren kan helpen om meer inzicht te krijgen in het ontstaan van de ziekte. En dat kan weer aanknopingspunten bieden voor behandelingen. Om de vele mogelijke risicofactoren en hun

onderlinge samenhang in kaart te brengen, is onderzoek bij grote groepen patiënten nodig. Zij moeten hiervoor eerst worden ingedeeld in goed gedefinieerde subtypen van post-COVID. Het zou tenslotte kunnen dat de ontstaanswijzen en risicofactoren verschillen tussen subgroepen. Denk bijvoorbeeld aan mensen die na een ziekenhuisopname voor COVID-19 langdurig klachten houden, en mensen die na een relatief milde ziekteperiode post-COVID ontwikkelen. In onderzoek naar risicofactoren moet de meeste aandacht uitgaan naar factoren die te beïnvloeden zijn, of die aanknopingspunten kunnen bieden voor nieuwe behandelingen.

#### Natuurlijk beloop

Niet alleen risicofactoren voor het ontstaan van post-COVID kunnen waardevolle kennis opleveren, maar ook factoren die bepalen welke mensen meer kans hebben op herstel. De commissie ziet daarom graag meer onderzoek naar het natuurlijke beloop van post-COVID, met daarbij ook aandacht voor sociaaleconomische aspecten.

#### Mechanismen

Hoe post-COVID precies ontstaat, is onbekend. IVM en C-support noemen enkele gangbare hypothesen:

- Achtergebleven virus in het lichaam
- Ontregeling van het immuunsysteem
- Verstoorde darmflora
- Verstoorde werking van vaatwanden
- Verstoorde stollingsmechanismen
- Problemen met het autonome zenuwstelsel
- Verstoorde werking van mitochondriën (de energiefabriekjes van de cel)

Deze hypothesen staan niet volledig los van elkaar en het is vaak niet duidelijk of het gaat om oorzaken of gevolgen. Voor verder onderzoek zullen deskundigen vanuit verschillende onderzoeksterreinen, met kennis die aansluit op deze hypothesen, moeten samenwerken. De commissie wil dat zij daarbij ook aandacht hebben voor twee specifieke stoornissen die soms voorkomen bij post-COVID: het Posturaal Orthostatisch TachycardieSyndroom (POTS), waarbij gaan staan of lichte inspanning leidt tot onder meer hartkloppingen, en Post-Exertional Malaise (PEM), oftewel: een verergering van klachten na inspanning.

### **Medicatie**

Bij medicatie voor post-COVID kun je denken aan medicijnen die de ziekte voorkomen (preventieve medicatie) of medicijnen die bedoeld zijn om patiënten te genezen (curatieve medicatie). De behoefte aan onderzoek naar preventieve medicatie is op dit moment klein, vooral omdat er weinig getest wordt op COVID-19. Curatieve medicatie voor post-COVID bestaat nog niet, al zijn er wel patiënten die niet-geteste behandelingen ondergaan, soms in het buitenland.

Voor zowel patiënten als zorgverleners is het belangrijk om te weten of kandidaat-medicijnen veilig en werkzaam zijn. Onderzoek naar behandelingen voor post-COVID wordt echter bemoeilijkt doordat het lastig is de diagnose te stellen. Ook de benodigde kennis van het natuurlijke ziektebeloop ontbreekt nog grotendeels. De commissie vindt dat onderzoek naar curatieve medicatie het best kan worden uitgevoerd bij strikt gedefinieerde subgroepen patiënten.

## **Niet-medicamenteuze behandelingen**

Naast medicijnen worden op dit moment ook veel andere interventies uitgeprobeerd bij post-COVID, zoals trainingsinterventies, leefstijlinterventies en psychotherapie. Als onderzoekers uitzoeken of deze interventies werken, moeten ze een koppeling leggen met de werkingsmechanismen. Daarnaast vindt de commissie dat er eerst meer kennis moet komen over post-COVID voordat bepaalde interventies, bijvoorbeeld beweeginterventies, getest worden. Het is namelijk goed denkbaar dat zulke interventies bij bepaalde subgroepen gunstig uitpakken, terwijl andere subgroepen – bijvoorbeeld mensen met Post-Exertionele Malaise – er juist nadeel van kunnen ondervinden.

## **Conclusie**

Goed onderzoek naar behandeling van post-COVID vraagt om duidelijke diagnostiek, onder meer zodat subtypen patiënten te onderscheiden zijn. Ook is meer inzicht in de achterliggende ziektemechanismen nodig. Daarom komt de commissie tot de volgende prioritering van onderzoeksvragen:

- 1. Welke objectieve diagnostische tests voor post-COVID kunnen we vinden, bijvoorbeeld met beeldvorming, biomarkers en lichamelijke tests?**
- 2. Hoe kunnen we subtypes patiënten identificeren aan de hand van diagnostische tests in combinatie met het klachtenbeeld?**
- 3. Welke verbanden bestaan er tussen de uitkomsten van diagnostische tests en de ernst en prognose van post-COVID bij de verschillende subtypes patiënten?**
- 4. Welke ziektemechanismen veroorzaken post-COVID en hoe kunnen we daarop aangrijpen met nieuwe behandelingen?**

De commissie adviseert onderzoekers te laten inschrijven op een competitief subsidietraject. Bij de start van elk onderzoek moeten zij al nadenken over een mogelijke behandeling. *Proof-of-principle* studies en kleine klinische trials met veelbelovende uitkomsten moeten vervolgfianciering kunnen krijgen. De commissie adviseert verder een multidisciplinaire aanpak. Aansluiting bij lopend onderzoek is belangrijk, evenals aansluiting op onderzoek naar andere post-infectieziekten. Tot slot adviseert de commissie om, als het veilig is, onderzoek liever direct bij mensen uit te voeren dan bij proefdieren.

[www.zonmw.nl](http://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](mailto:info@zonmw.nl)