

# **Posters projectleidersbijeenkomst**

Post-COVID programma 31-10-2025

## **Inhoudsopgave**

### ***Projecten uit het Post-COVID programma***

|                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| APECS: Accelerating Personalized and Evidence-based post-COVID Treatment using the PCNN Data Platform                                                | 3  |
| Optimaliseren van profilering, diagnostiek en behandeling voor post-COVID patiënten                                                                  | 4  |
| Een betere behandeling van post-COVID POTS: onderzoek naar fysiologie en effect van medicatie                                                        | 5  |
| Effectiviteit van gepersonaliseerde getrapte zorg voor kinderen met post-COVID                                                                       | 6  |
| PICOR: Post-Infectious Chronic Outcomes and Risk Study                                                                                               | 7  |
| Selectie van cases voor identificatie van biomarkers voor PCC in gepaarde pre/post-infectie samples en symptoomdata                                  | 8  |
| Niet-invasieve meting van mitochondriale functie bij long COVID: inzicht in post-exertionele malaise                                                 | 9  |
| Op zoek naar een gezamenlijke oorsprong: hoe neuro-inflammatie post-COVID hersenfunctie ontregelt                                                    | 10 |
| IDO2 in post-COVID; werk in uitvoering                                                                                                               | 11 |
| TURN-Long-COVID studie: een Placebo-Gecontroleerd, Dubbel geblindeerd, Gerandomiseerde Trial Fase I-II met Immunoabsorptie in Auto-immuun Long COVID | 12 |

### ***Projecten uit het COVID-19 Programma***

|                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Pathway modellen en data-analyse workflows voor COVID-19 onderzoek: van moleculaire mechanismen tot drug repurposing                                                          | 13 |
| ReCOVer: Een gerandomiseerde gecontroleerde studie die de effectiviteit onderzoekt van cognitieve gedragstherapie gericht op ernstige post-COVID-19-gerelateerde vermoeidheid | 14 |
| Clustering van post-COVID-patiënten op basis van klachtenprofiel: een multicenter-cohortonderzoek                                                                             | 15 |
| De waarde van een casemanager bij de begeleiding van post-covid patiënten                                                                                                     | 16 |

### ***Post-COVID Netwerk Nederland***

|                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Door, voor en met patiënten: de inbreng van ervaringsdeskundigen in PCNN                                                                                                                                                                        | 17 |
| Kennisdisseminatie                                                                                                                                                                                                                              | 18 |
| Post-COVID Data-Infrastructuur en de Mogelijkheden voor Onderzoekers                                                                                                                                                                            | 19 |
| Activiteit van cellulaire processen, Signaal Transductie Paden (STPs), is abnormaal in afweercellen van patiënten met Post-Covid: een eerste stap op weg naar ontwikkeling van een behandeling gebaseerd op hergebruik van bestaande medicijnen | 20 |
| Integrale Handreiking Post- COVID                                                                                                                                                                                                               | 21 |

# APECS

## Accelerating Personalized and Evidence-Based Post-COVID Treatment using the PCNN Data Platform

Ganna Rozhnova, Isabel Slurink, Ilse Westerhof, Bram Bakker, Janneke van de Wijgert, Maarten van Smeden, Pythia Nieuwkerk, Dennis Mook-Kanamori, Bianca Boxma-de Klerk, Lilian Peters, Maarten Homburg, Edo Plantinga, Eline Heermans, Kees van den Wijngaard



UMCU, AUMC, LUMC, UMCG, RIVM, Long COVID Toolkit, Patient Group Post-COVID Network Nederland

Post-COVID affects different patients differently.

This project aims to better and more quickly identify and understand subgroups and link them to **potential treatments**, enabling more personalized care. By using advanced analysis on large, integrated sets of patient data, we aim to be able to quickly identify these phenotypes and create tailored treatment suggestions. In this way, the project is hypothesis-generating for subsequent clinical trials. Additionally, we will develop a **prototype online web tool to support doctors and patients in making shared decisions about treatment options** based on each patient's unique data. Our approach will allow us to incrementally adapt and improve as more data become available. This project is important because it will help improve and speed up care for post-COVID patients by identifying promising and more tailored treatment options sooner.

The following questions from the Post-COVID Knowledge Agenda will be addressed:

1. What different profiles (biological and clinical) can be recognized in patients with long-term symptoms after COVID-19 and what is the relationship to the prognosis and treatment options?
2. What are effective (early) drug interventions to prevent long-term symptoms in patients (children and adults) with COVID-19?
3. Which off-label treatments in the first, second, and third line can be used in the treatment of specific complaints and symptom clusters? What is the safety of this, and what is the expected impact on recovery/prognosis?

### Data

- ✓ Pre-collected data linked to the PCNN Data Platform
- ✓ High-quality data: established coding & reporting standards
- ✓ No recruitment of patients is required
- ✓ Severe patients are represented in the data
  - Early waves covered by GP and DHD data
  - Current patients covered by Expertise Centers & Patient Portal data
- ✓ 3 post-COVID Expertise Centers are operational

### Methods

- ✓ Semi-supervised clustering algorithm
  - Use of prior knowledge, expert & patient input
  - Feature engineering, cluster labels, pairwise constraints
  - Phenotypes per variant & vaccination status
  - Symptoms and treatments overlap
- ✓ Clustering algorithm validation
  - Internal: splitting data (80% training, 20% testing)
  - External: AHON cohort with validated diagnoses & other cohorts
- ✓ Symptom evolution: data linkage & longitudinal Expertise Centers & Patient Portal data
- ✓ Treatments & their effectiveness: pharmaceutical & non-pharmaceutical; improvement in QoL/symptoms

### Interested in collaborating with PICOR and APECS?

We are looking for additional cohorts or patient registries including:

- Patients with respiratory infections, post-COVID or other PAIS
- PROMs, symptoms, biomarkers, physical measurements, etc.

Your contribution will support:

- Validation of our NLP model
- Phenotype identification and model validation
- Improved characterization of infection severity and PAIS disease course
- Secure linkage within our CBS infrastructure, enabling enriched analyses

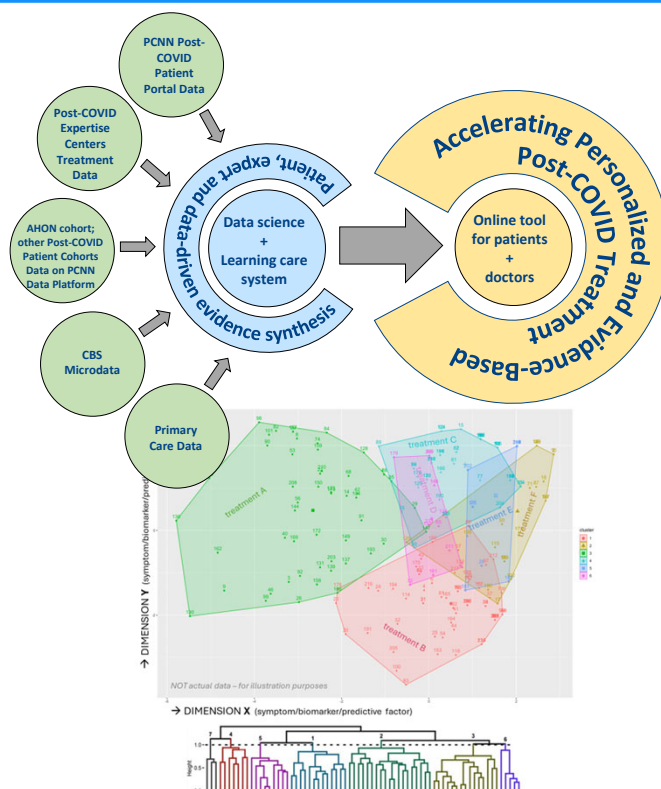


Figure 1: The upper part is a schematic overview of APECS project. Green refers to data, blue to the methods and yellow to the outcome and knowledge transfer. The lower part visualizes the clustering using non-actual data, for illustration purposes.

### Knowledge transfer

- ✓ Co-developing an efficient, user-friendly web-based information interface with all stakeholders
- ✓ Any user can input patient characteristics and receive treatment suggestions
- ✓ Level of certainty for each treatment suggestion is clearly communicated

Figure 2: Concept for a user-friendly web-based interface with filter and search functions, written in easy language with visual summaries, explanations for medical terms, with clear sources of information. User input is guided by structured elements such as dropdowns or checklists. For each reported finding, labels indicate the study on which it is based, the sample size (e.g. < X patients), and a confidence level.

# OPTIMALISEREN VAN PROFILERING, DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VOOR POST-COVID PATIËNTEN

Mischa Huson (initiële projectleider)<sup>1</sup>, Roosmarijn van Hooijdonk<sup>2</sup>, Brent Appelman<sup>2</sup>, Sara Biere Rafi<sup>2</sup>, Michele van Vugt<sup>2</sup>, Astrid Oude Lashof<sup>3</sup>, Hugo ten Cate<sup>3</sup>, Laura Kuipers<sup>4</sup>, Hedwig Vos<sup>4</sup>, Anouk Vroegindewij<sup>5</sup>, Sanne Nijhof<sup>5</sup>, Merel Hellemans<sup>1</sup>, Gert-Jan Braunstahl<sup>1</sup>, Leon van den Toorn<sup>1</sup>, Wim Rietdijk<sup>1</sup>, Charlotte Nelck<sup>6</sup>, Joost Klappe<sup>6</sup>, Melvin Lafeber (interim projectleider)<sup>1</sup>; Dutch Post-COVID Academic Centers of Expertise (D-PACE)

<sup>1</sup> Erasmus MC, Rotterdam; <sup>2</sup> Amsterdam UMC, Amsterdam; <sup>3</sup> Maastricht UMC+, Maastricht; <sup>4</sup> Leids UMC, Leiden; <sup>5</sup> UMC Utrecht, Utrecht; <sup>6</sup> Patiëntparticipatie.

## Introductie

Post-COVID is een invaliderend ziektebeeld met grote persoonlijke en maatschappelijke impact. In Nederland wijst onderzoek uit dat ruim 3-4% van de volwassenen langdurige klachten heeft na een COVID besmetting. Er is grote variatie in klinische symptomen en vaak zijn meerdere orgaansystemen aangedaan. Patiënten met post-COVID ervaren onvoldoende begeleiding vanuit de verschillende lijnen van de gezondheidszorg.

In opdracht van de Tweede Kamer hebben academische centra het voortouw genomen in het vormgeven van post-COVID expertisecentra met een gestructureerd zorgpad. Sinds november 2024 zijn 3 academische expertisecentra geopend voor volwassen post-COVID zorg (Amsterdam UMC, Erasmus MC en Maastricht UMC) en in de zomer 2025 zijn 3 aanvullende academische expertisecentra (Leids UMC, UMC Groningen en UMC Utrecht) geopend.

Binnen de expertisecentra is een lerend zorgpad ingericht waarin klinische zorg, systematische dataverzameling en wetenschappelijke analyse worden geïntegreerd. De zorg bestaat uit een uitgebreide anamnese en gestandaardiseerde vragenlijsten, lichamelijk onderzoek, aanvullende diagnostiek (laboratoriumonderzoek en autonome testen) en een multidisciplinaire bespreking. Aan de hand van de dominante klachten wordt een behandeling aangeboden met niet-medicamenteuze adviezen en (off-label) medicatie. De effecten van behandeling worden geëvalueerd met periodieke vragenlijsten.

## Methoden

De criteria voor beoordeling bij de post-COVID expertise centra is verwijzing van de huisarts vanwege verdenking op post-COVID met klachten ontstaan na een COVID-19 infectie en geen alternatieve verklaring voor de klachten, minimaal 1 jaar klachten, minimaal 30% minder functioneren (Bell score <70) dan voor de infectie, en het hebben ontvangen van paramedische zorg (fysiotherapie of ergotherapie).

In deze prospectieve observationele studie wordt voor WP 1-3 gebruik gemaakt van de data van de post-COVID expertise centra. Voor WP3 wordt tevens gebruik gemaakt van een controlegroep vanuit het PCNN portaal.

- WP1-2: Multivariabele modellen en latent class analyses worden ingezet om klinische profielen en determinanten van herstel te identificeren.
- WP3: De effecten van therapie op vragenlijsten van patiënten wordt afgezet tegen propensity gematchte controles zonder behandeling.
- WP4: Diepte-interviews en focusgroepen zullen worden uitgevoerd met patiënten, zorgverleners binnen de expertisecentra, huisartsen en apothekers. Daarnaast wordt een risicobeoordeling uitgevoerd om de waarschijnlijkheid van risico's en hun mogelijke gevolgen van implementatie van het zorgpad te bepalen.

## Probleem en doelstelling

Buiten de post-COVID expertise centra is de zorg voor patiënten met post-COVID klachten versnipperd en beperkt. In de gestandaardiseerde zorg in de post-COVID expertise centra ligt een unieke kans om data van de post-COVID expertise centra te gebruiken. Dit project richt zich op de nationale evaluatie van de zorg binnen de post-COVID expertise centra met als doel de diagnostiek, behandeling en organisatie van post-COVID-zorg wetenschappelijk te onderbouwen en duurzaam te implementeren in de eerste en tweede lijn van de gezondheidszorg.

Dit project bestaat uit 4 werkpakketten (WP) met de volgende onderzoeksvragen:

- WP1: Zijn klinische profielen van patiënten te identificeren aan de hand van dominante symptomen (post-exertionele malaise (PEM), cognitieve klachten, posturaal orthostatisch tachycardie syndroom (POTS) en mest cel activatie syndroom (MCAS)-achtige klachten)? En zijn er parameters die een correlatie weergeven met de prognose en therapeutische effecten?
- WP2: Welke diagnostiek moet minimaal worden uitgevoerd in de reguliere zorg?
- WP3: Welke off-label behandelingen zijn effectief bij een dominante symptoom en kunnen bijdragen bij herstel en verbetering van kwaliteit van leven?
- WP4: Wat zijn barrières en faciliterende factoren om de zorg in de eerste en tweede lijn gezondheidszorg uit te breiden?

## Discussie

De implementatie van een lerend zorgsysteem voor post-COVID binnen academische expertise centra creëert een unieke gelegenheid om klinische praktijk en wetenschappelijk onderzoek structureel te integreren. Deze opzet maakt het mogelijk om heterogene patiëntendata systematisch te analyseren en direct te vertalen naar verbeteringen in zorg en beleid. De grootste uitdaging ligt in de balans tussen pragmatische dataverzameling en methodologische robuustheid: observationele zorgevaluatie biedt real-world validiteit, maar vereist correctie voor confounding en selectie-effecten.

Deze zorgevaluatie illustreert de waarde van structurele dataverzameling binnen reguliere zorgcontexten. De gegenereerde inzichten zullen bijdragen aan richtlijnontwikkeling, vergoedingstrajecten en de inrichting van toekomstige post-acute infectieus syndroom (PAIS)-zorgpaden. Bovendien biedt de aanpak een model voor vergelijkbare complexe, multisystemische aandoeningen waarin langdurige symptoomlast en heterogene etiologie samenkomen.

## Conclusie

Deze nationale zorgevaluatie onderzoekt post-COVID binnen de academische expertisecentra via een geïntegreerd, lerend zorgsysteem waarin klinische praktijk en onderzoek worden gecombineerd. Vier werkpakketten richten zich op: (1) identificatie van klinische profielen en determinanten van herstel; (2) optimalisatie van diagnostische strategieën; (3) evaluatie van effectiviteit en veiligheid van toegepaste behandelingen; en (4) implementatie van bewezen zorgcomponenten in de reguliere zorg. Door systematische dataverzameling, geavanceerde analysemethoden en actieve patiëntenparticipatie genereert dit project wetenschappelijke onderbouwing voor gepersonaliseerde, kosteneffectieve en duurzame post-COVID-zorg in Nederland, met bredere toepasbaarheid voor andere post acuut infectieuze syndromen (PAIS).



# Een betere behandeling van post-COVID POTS: onderzoek naar fysiologie en effect van medicatie

## Achtergrond

Het postuureel orthostatisch tachycardie syndroom (POTS) is een invaliderende complicatie die bij 30-70% van de patiënten met post-COVID voorkomt. Bij POTS is sprake van een overmatige hartslagfrequentiestijging bij staan, in combinatie met vaak ernstig invaliderende cognitieve klachten zoals problemen met concentratie en 'hersenfog' ('brainfog'). De sterke hartslagfrequentiestijging wijst op een vorm van autonome ontregeling maar hoe dit leidt tot cognitieve klachten is onduidelijk. Mede doordat de oorzaak van POTS en de cognitieve klachten bij POTS onduidelijk is ontbreekt op dit moment een goede behandeling. Met dit onderzoek willen we 1. inzicht krijgen in de oorzaak van de cognitieve klachten bij post-COVID POTS en 2. het effect van twee verschillende soorten medicijnen op POTS en cognitieve klachten bij verschillende subtypen van post-COVID POTS onderzoeken.

## WP1: Inzicht in pathofysiologie

Het postuureel orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) zorgt voor ernstige beperkingen door symptomen bij staan, waaronder hartkloppingen en concentratiestoornissen. De diagnose POTS wordt gesteld op basis van klachten van orthostatische intolerantie en een overmatige hartslagfrequentiestijging bij staan (gedefinieerd als stijging van > 30 slagen/min tov liggend). De oorzaak van de symptomen; wat is de relatie tussen de hartslagfrequentiestijging en de klachten en hoe komt het dat een doorgemaakte COVID infectie bij een deel van de patiënten tot deze ernstig invaliderende klachten leidt, is echter onbekend. Mede daardoor zijn er nu geen bewezen effectieve behandelingen voor post-COVID POTS.

## WP2: Medicamenteuze behandeling

Er worden op dit moment verschillende soorten medicijnen voorgeschreven op off-label basis met wisselend effect. Wetenschappelijk bewijs voor wanneer, bij wie en welk middel voor te schrijven aan patiënten met post-COVID POTS ontbreekt. Voor dit onderzoek willen we 3 verschillende behandelingen vergelijken: Fludrocortison (een middel dat het bloedvolume vergroot), Ivabradine (dat de hartslagfrequentie verlaagt) en een placebo. De patiënten worden dubbelblind gerandomiseerd over de verschillende middelen en we maken gebruik van een cross-over design: iedere patiënt krijgt uiteindelijk gedurende 4 weken alle 3 de behandelingen. Door dit cross-over design hopen we beter inzicht te krijgen in welk middel voor welke patiënt effectief is.

## Methode WP 1: vergelijken patiënten - controles

Enmalige visite, vragenlijsten en metingen liggend en staand

- 30 patiënten met post-COVID POTS, 30 controles

Uitkomstmaten:

- Hersendoorbloeding gemeten met Near Infrared Spectroscopy (NIRS)
- Cognitief functioneren liggend en staand
- Bloeddruk, hartslagfrequentie, slagvolume, perifere weerstand
- EEG
- Vragenlijsten, oa klachten en kwaliteit van leven
- Verschillen tussen patiënten en controles
- Correlatie tussen cognitief functioneren en verschillende metingen

## Methode WP2: vergelijken verschillende medicatie

Dubbelblind gerandomiseerd cross-over, totaal 12 weken

- 30 patiënten met post-COVID POTS
- Metingen WP 1 kunnen gebruikt worden als baseline WP 2
- Fludrocortison - Ivabradine - Placebo
- Elke patiënt krijgt elk middel 4 weken

Uitkomstmaten:

- Verschil in hartslagfrequentiestijging tov baseline en tussen de groepen
- Klachten gemeten met Malmö POTS symptom score
- Vragenlijsten, oa klachten en kwaliteit van leven
- Bepalen verschil in effect medicatie obv hemodynamisch profiel
- Hersendoorbloeding gemeten met Near Infrared Spectroscopy (NIRS)
- Dagelijkse activiteit
- Bijwerkingen

## Metingen en vragenlijsten

- Near Infrared Spectroscopy (NIRS)
- EEG
- Continue bloeddrukmeting
- Log ratio methode voor bepalen relatieve bijdragen van hartslagfrequentie, slagvolume en perifere weerstand aan bloeddruk
- Malmö POTS symptom score
- PROMIS-29
- COMPASS-31
- DSQ-sf
- DSQ-PEM
- Dagelijkse activiteit gemeten met activity tracker

## Verwachte uitkomsten

1. Beter inzicht in pathofysiologie; biomarker voor cognitieve klachten
  - (H)erkenning voor en van patiënten
  - Sleutel tot betere behandeling
2. Effect van behandeling voor individuele patiënt kunnen voorspellen op basis van hemodynamisch profiel

De combinatie 1 en 2 en het gebruik van reeds geregistreerde medicatie leidt hopelijk op korte termijn tot concrete verbetering van behandeling voor patiënten. Uitkomsten zullen zo snel mogelijk breed gedeeld worden voor betere zorg voor post-COVID POTS patiënten in eerste-, tweede- en derdelijnszorg.

## Referenties

- Abbassi et al. A Pilot Study on the Effects of Exercise Training on Cardiorespiratory Performance, Quality of Life, and Immunologic Variables in Long COVID, 2024
- Appelman. Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID, 2024
- Bryarly et al. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: JACC Focus Seminar, 2019
- Chowdhury. Impact of a tailored exercise regimen on physical capacity and plasma proteome profile in post-COVID-19 condition, 2024
- Davis. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations, 2023
- Espinosa-Gonzalez et al. Orthostatic tachycardia after covid-19, 2023
- Fedorowski. Cardiovascular autonomic dysfunction in post-COVID-19 syndrome: a major health-care burden, 2024
- Fu. Exercise and non-pharmacological treatment of POTS, 2018
- George. The International POTS registry: Evaluating the efficacy of an exercise training intervention in a community setting 2016
- Gibbons. Cardiovascular exercise as a treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome: A pragmatic treatment trial, 2021
- Hira. Objective hemodynamic cardiovascular autonomic abnormalities in post-acute sequelae of COVID-19, 2022
- Jamal. Prospective evaluation of autonomic dysfunction in post-acute sequelae of COVID-19, 2022

- Kharraziha. Cerebral oximetry in syncope and syndromes of orthostatic intolerance, 2019
- Mar. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Mechanisms and New Therapies, 2020
- Raj. Cognitive and Psychological Issues in Postural Tachycardia Syndrome, 2019
- Soriano. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus, 2022
- Stallkamp Tidd. Factors associated with initiation of pharmacological therapy and treatment changes in postural orthostatic tachycardia syndrome, 2024
- Svensson et al. Individually tailored exercise in patients with postural orthostatic tachycardia syndrome related to post-COVID-19 condition - a feasibility study, 2024
- Thijs et al. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness: Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN), 2021
- Van Dijk. Novel Methods for Quantification of Vasodepression and Cardioinhibition During Tilt-Induced Vasovagal Syncope, 2020
- van Vliet. Effect of orthostatic hypotension on sustained attention in patients with autonomic failure, 2016
- Weatley-Guy. Semi-supervised exercise training program more effective for individuals with postural orthostatic tachycardia syndrome in randomized controlled trial, 2023

# Effectiveness of personalized stepped care for children with Post-COVID

Dossier number: 11080022430027

**Project team:** Sanne Nijhof (*project leader*)<sup>1</sup>, Jan Houtveen<sup>1</sup>, Niels Eijkelkamp<sup>1,7</sup>, Melvin Lafeber<sup>2</sup>, Emmie Koevoets<sup>1</sup>, Anouk Vroegindewij<sup>1</sup>, Katinka Spekking<sup>1,3</sup>, Fleur Hiensch<sup>1,3</sup>, Anne van der Gugten<sup>1</sup>, Stephanie van Straaten<sup>3</sup>, Tessa Sieswerda<sup>3</sup>, Else Bijker<sup>4</sup>, Hefziba Ten Brink<sup>5</sup>, Ghislaine van Thiel<sup>6</sup>, Heddeke Snoek<sup>1</sup>, Christian Blank<sup>1</sup>, Janneke van de Wijgert<sup>7</sup>, Caroline Kosterink-Brackel<sup>3,8</sup>, Misha Huson<sup>2</sup>, Heleen van der Sijs<sup>2</sup>, Arief Lalmohamed<sup>1,7</sup>, Joris Vernooij<sup>9</sup>, Bart Bartels<sup>1</sup>, Floor van Oosterhout<sup>10</sup>; Dutch Post-COVID Academic Centers of Expertise (D-PACE)

<sup>1</sup>Wilhelmina Kinderziekenhuis UMC Utrecht, <sup>2</sup>Erasmus MC Rotterdam, <sup>3</sup>Emma Kinderziekenhuis Amsterdam UMC, <sup>4</sup>MosaKids Kinderziekenhuis Maastricht UMC+, <sup>5</sup>Patiëntparticipatie, <sup>6</sup>Julius Centrum UMC Utrecht, <sup>7</sup>UMC Utrecht, <sup>8</sup>Tergooi ziekenhuis, <sup>9</sup>Vermoeidheidskliniek, <sup>10</sup>SEIN expertisecentrum voor epilepsie en slaapgeneeskunde

An estimated 40.000 children in The Netherlands suffer from post-COVID symptoms that severely impact their quality of life and school participation<sup>1</sup>. The urgent need of patients, parents and healthcare providers is addressed for safe and effective treatments for children with post-COVID symptoms, such as post-exertional malaise (PEM), orthostatic intolerance, sensory hypersensitivity and cognitive symptoms<sup>2</sup>. The research project is performed by an interdisciplinary team from the pediatric post-COVID expertise centers. The objectives include developing recommendations for safe and effective tailored care for children with post-COVID, increasing understanding of physiological dysregulations and subgroups, and evaluating pediatric post-COVID care for implementation in primary and secondary care

## Tailored biomedically-oriented self-management

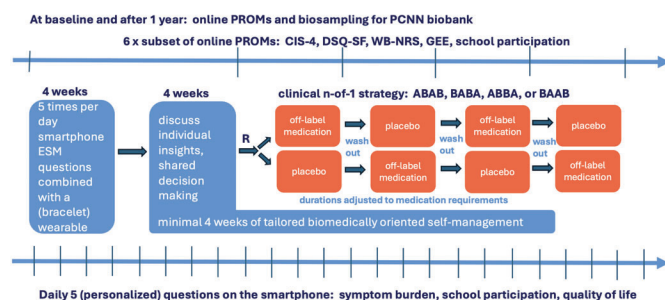
We aim to include 100 children (ages 12-18) with post-COVID who receive care in one of the post-COVID expertise centers. In the first phase:

- Symptoms and context are measured for **4 weeks**, 5 times per day with short personalized questionnaires via the 'Booster app' on the smartphone, combined with wearing the 'Corsano wearable bracelet' that measures heart rate and movement.
- Using single-case analyses, a report is made with basic analyses and dynamic (RDSEM-based) symptom networks.
- Based on this report and in consultation with the child and parents, a **tailored biomedically oriented self-management plan** with support from healthcare providers is made, which is followed by the child for at least 4 weeks.

## Off-label medication (clinical n-of-1 strategy)

The second phase consists of off-label medication alternating with placebo in a 'clinical n-of-1 strategy':

- Individualized n-of-1 trials alternating **medication and placebo** to determine efficacy.
- Investigational off-label treatments include low-dose naltrexone (PEM, fatigue), propranolol or ivabradine (POTS), aripiprazole (sensory/cognitive complaints)
- **Outcome measures** (measured daily with the app for single-case effect analyses, and several times (see Figure) with PROMs for analyses at the group level) are **symptom burden**, school participation and quality of life.
- Ensures each child receives active treatment, while enabling **personalized evaluation** of medication effectiveness and preventing overtreatment.



1 Lap CR, Brackel CLH, Winkel AMAM, et al. Post-COVID-19 condition in children: epidemiological evidence stratified by acute disease severity. *Pediatr Res.* 2024; 27 2024;1-9.  
2. Rao S., Gross RS, Mohandas S, et al.; Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 in Children. *Pediatrics* March 2024; 153 (3): e2023062570. 10.1542/peds.2023-062570

## PCNN biobank

Additionally, blood samples are collected for **Biobanking and Biomarker Research**:

- **Blood samples** collected during care are added to the PCNN biobank.
- Enables integrative analyses combining clinical data, smartphone and wearable data and biological samples.
- Aims to identify **phenotypic clusters** and **biomarker changes** associated with recovery.

## Towards implementation

Lastly, this research project involves **optimization and implementation** of the care pathway:

- **Evaluation** of the complete care pathway through decision-tree analyses, healthcare provider evaluations and cost-benefit analyses.
- To determine which components are **essential** for expert centers and which are **implementable** in primary and secondary care.
- To support nationwide translation of personalized, evidence-based post-COVID care for children.

## Patient involvement

Patients are actively involved in shaping the research and care process; this ensures that the project remains patient-centered, feasible, and aligned with real-world needs:

- To ensure meaningful patient and parent participation a **patient representative** is part of the team.
- Each participating hospital with a post-COVID expert center will establish a **Child and Parent Advisory Board**. These boards provide continuous feedback during care and research activities.

Results of this research project will lead to increased knowledge about the different physiological processes at play in pediatric post-COVID, a minimal set of diagnostics for children, evidence-based recommendations for personalized stepped care for children, including symptomatic pharmacological treatment, and identification of barriers and facilitating factors for implementation in primary and secondary care. This project will optimize pediatric post-COVID care.



Parties involved in this research project

# PICOR

## Post-Infectious Chronic Outcomes and Risk Study

UMCU: Isabel Slurink, Patricia Bruijning-Verhagen, Tuur Leeuwenberg, Ganna Rozhnova, Sander van Doorn, Roderick Venekamp, Maarten van Smeden, Janneke van de Wijgert, Joost van Rosmalen  
 UMCG: Lilian Peters, Maarten Homburg  
 Amsterdam UMC: Marijke Linschoten, Mirjam Geerlings  
 RIVM: Mirjam Knol, Kees van den Wijngaard, Susan van den Hof  
 LUMC: Bianca Boxma-de Klerk



### Background

Studies show that **individuals who experienced acute COVID-19 have an increased risk of developing chronic conditions**, including cardiovascular disease, autoimmune disorders and neurodegenerative diseases. (Xie 2022, Franco 2024, Xie 2024, Tesch 2024, Zhang 2025, Daugherty 2021, Lie, 2022, Peng 2023)

Comparable tissue damage after other viral respiratory infections may lead to similar risks, but direct **comparative studies between COVID-19 and other viral respiratory infections** are largely lacking.

It is also unknown to what extent **incomplete recovery after COVID-19 contributes to or amplifies this risk**. Since these chronic conditions already place a heavy burden on healthcare, the impact could increase substantially if post-COVID adds additional risk. Comparing with PAIS may help determine whether these risks are **unique to post-COVID or part of a broader dysregulation** following viral infections.

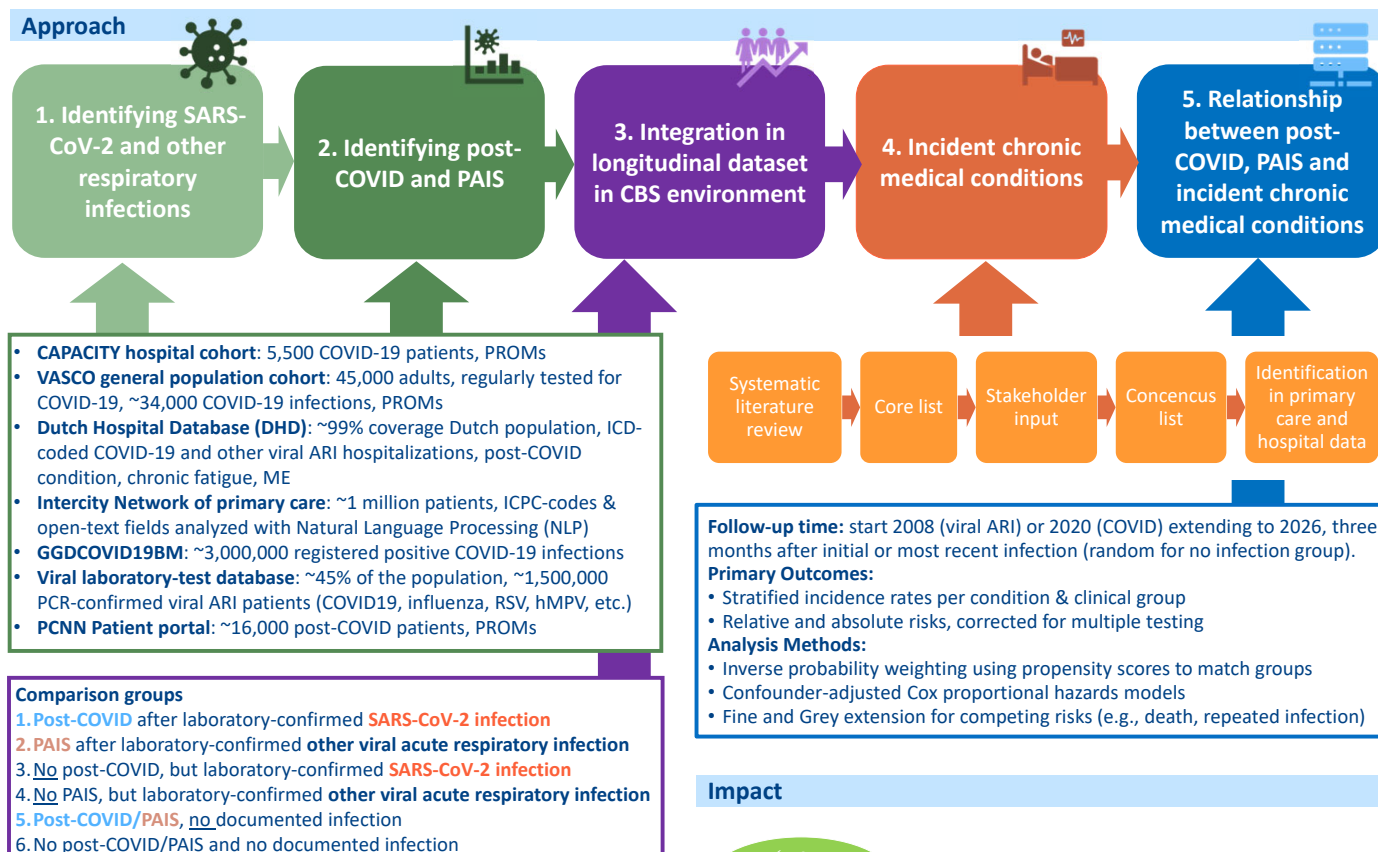
### Goals

- Determine and compare the (absolute and relative) **risk of chronic medical conditions** in people with post-COVID compared with various control groups (PAIS after other infections / no PAIS).
- Improve and validate the **identification of post-COVID and PAIS and their phenotypes in healthcare data**, in collaboration with PCNN partners, patient representatives, and healthcare professionals.

Post-COVID Knowledge Agenda questions addressed:

- Do children and adults with long-term symptoms following COVID-19 have an **increased risk of chronic medical conditions**, including cardiovascular diseases, autoimmune diseases, and degenerative disorders
- What different **profiles** (biological and clinical) can be recognized in patients with long-term symptoms after COVID-19, and what is the relationship to prognosis and treatment options?

### Approach



### Interested in collaborating with PICOR and APECS?

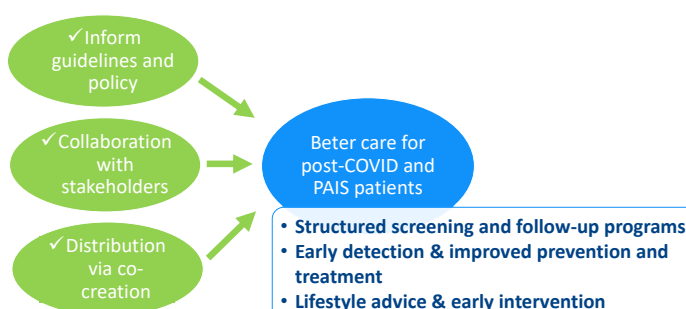
We are looking for additional cohorts or patient registries including:

- Patients with respiratory infections, post-COVID or other PAIS
- PROMs, symptoms, biomarkers, physical measurements, etc.

Your contribution will support:

- Validation of our NLP model
- Phenotype identification and model validation
- Improved characterization of infection severity and PAIS disease course
- Secure linkage within our CBS infrastructure, enabling enriched analyses

### Impact



ZonMw



National Institute for Public Health and the Environment  
 Ministry of Health, Welfare and Sport



Leids Universitair Medisch Centrum



University Medical Center Groningen



Amsterdam UMC

ZonMw project number: 11080022430028

Project leader: Isabel Slurink

Email: I.A.L.Slurink@umcutrecht.nl



# Selection of cases for identification of Biomarkers for PCC in paired pre/post infection samples and symptoms data

Projectnummer: 11080022410009  
Projectleider: Gerco den Hartog  
Contact:  
joanna.kaczorowska@rivm.nl  
gerco.den.hartog@rivm.nl

Joanna Kaczorowska<sup>1</sup>, Siméon de Bruijn<sup>2</sup>, Cheyenne C.E. van Hagen<sup>2</sup>, Denise Wong<sup>2</sup>, Fiona R.M. van der Klis<sup>1</sup>, Anne Marie Buisman<sup>1</sup>, Susan van den Hof<sup>2</sup>, Mirjam Knol<sup>2</sup>, Kees van den Wijngaard<sup>2</sup>, Gerco den Hartog<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Centre for Immunology of Infectious Diseases and Vaccines, Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands; <sup>2</sup> Centre for Infectious Diseases, Epidemiology and Surveillance, Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands; <sup>3</sup> Laboratory of Medical Immunology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands

## Introduction

To accelerate diagnosis and improve treatment of post-COVID condition (PCC), we will identify **biomarkers and plausible underlying causes of PCC**.

We use blood samples and extensive questionnaire data about SARS-CoV-2 and PCC collected at regular intervals from two ongoing nationwide cohort studies that started in 2020 and 2021 ( $n > 40,000$ ). We will identify participants with different clinical phenotypes of PCC using pre- and post-infection data. Our pilot study revealed altered levels of several proteins between infected persons with and without PCC, in both post- and pre-infection samples, pointing towards biomarkers for PCC.

We will assess immunological, cardiometabolic and neurological markers ( $n \sim 300$ ) in samples collected prior, during and after resolution of PCC and in samples of matched infected controls without PCC. We will test the functionality of the biomarkers, specific for different clinical presentations, to obtain robust evidence on their role in PCC.

## Cohorts

Two prospective nationwide cohort studies: PIENTER Corona (PICO); ~5000 participants; and Vaccine Study COVID-19, VASCO; ~35000 participants. **Fingerprick blood samples, CIS-related and PCC-related questionnaires** were collected.

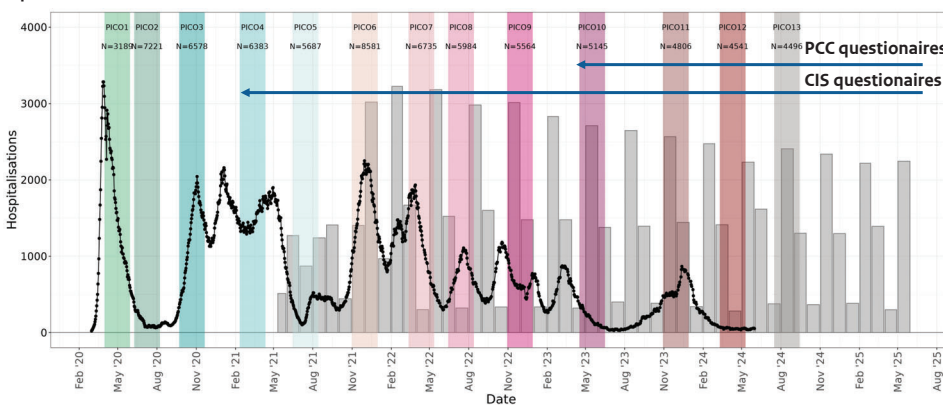


Figure 1: Overview of the prospective cohort studies PICO and VASCO.

## Inclusion criteria for cases and controls

Checklist Individual Strength (CIS) Fatigue Score (PICO and VASCO) and Other symptoms (self reported post COVID + symptom questionnaire (only VASCO)).

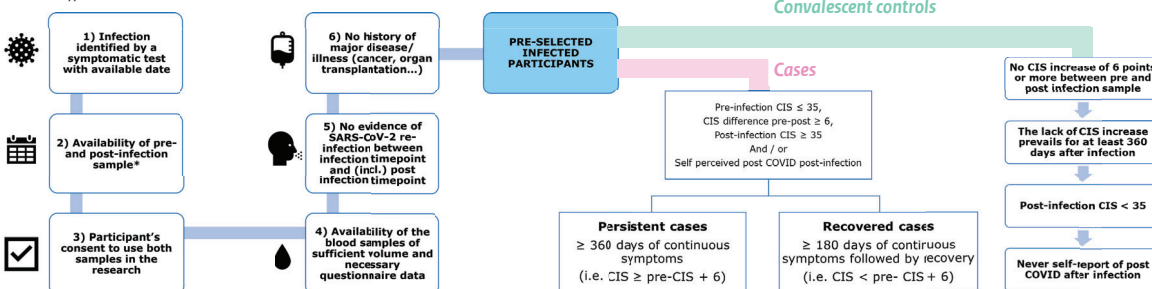


Figure 3: Selection criteria of cases and controls.

## PICO cohort CIS trajectories

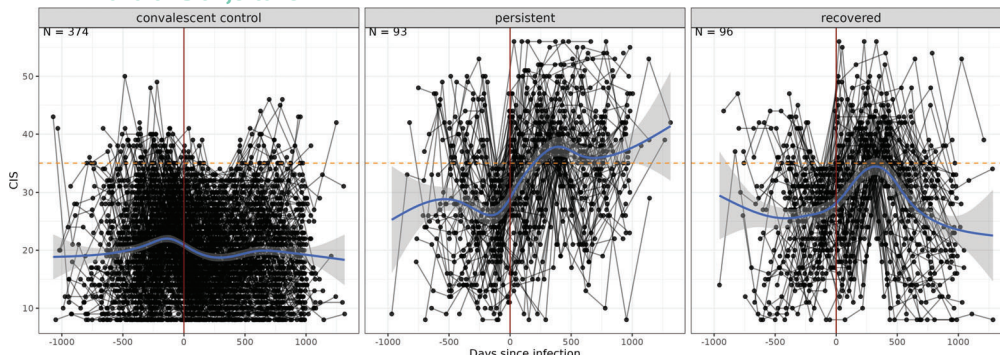


Figure 4: Visualization of CIS-fatigue trajectories before and after SARS-CoV-2 infection (red vertical line) for convalescent controls, and persistent and recovered cases in the PICO cohort. The mean trajectory was calculated using the Loess model, with 95% confidence intervals. The orange dashed line represents severe levels of CIS (35 points). The higher the CIS, the higher the fatigue levels of a person.

## Case and control groups and timepoints

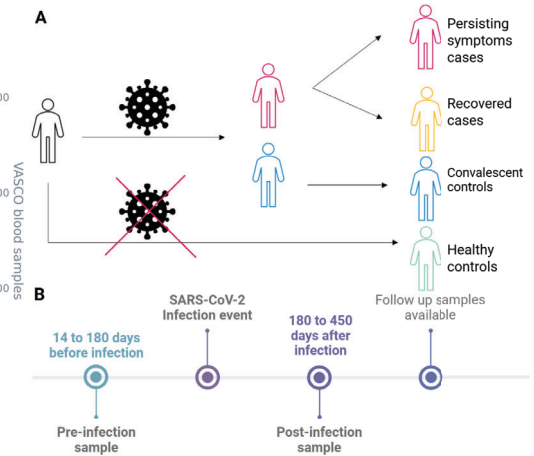


Figure 2: Overview of the study groups (A) and timepoints (B).

## Symptom clusters

VASCO cohort also contains symptom data other than CIS. The symptom-related questions were clustered into following symptom profiles:

- CIS-Fatigue,
- PEM (Post exertional malaise),
- POTS (Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome),
- SMTA (smell and taste),
- COGN (Cognitive Impairment),
- SKEMUSC (Skeletal and Muscular Issues),
- Coughing, throat pain and runny nose,
- Gastrointestinal,
- Sensory,
- Dyspnea.

## Next steps of the project

### Phase 1:

- 1) Finalizing the participant and sample **selection**
- 2) Measurement of **biomarkers** in the chosen pre and post infection samples using the **Olink Explore** platform.
- 3) **Data analysis**; Which biomarkers' levels are:
  - Altered between pre- and post?
  - Altered in pre-infection sample (= risk factors)?
  - Associated with severity, type of symptoms, disease prognosis?

### Phase 2:

- 1) Measurement of the **biomarker concentrations**
  - Selecting 5-10 promising biomarkers
- 2) **Functionality tests**
  - In vitro tests (cell lines)
  - What are the relevant pathways? → insights into pathogenesis and potential **diagnostic tools**
  - Which therapeutics could target these pathways? → insights into potential **therapies**

# Niet-invasieve meting van mitochondriale functie bij long COVID: inzicht in post-exertionele malaise (PEM)

B.G.J. van Herk<sup>1</sup>, J. Berentschot<sup>1</sup>, E.G. Mik<sup>1</sup>, F.A. Harms<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Nederland



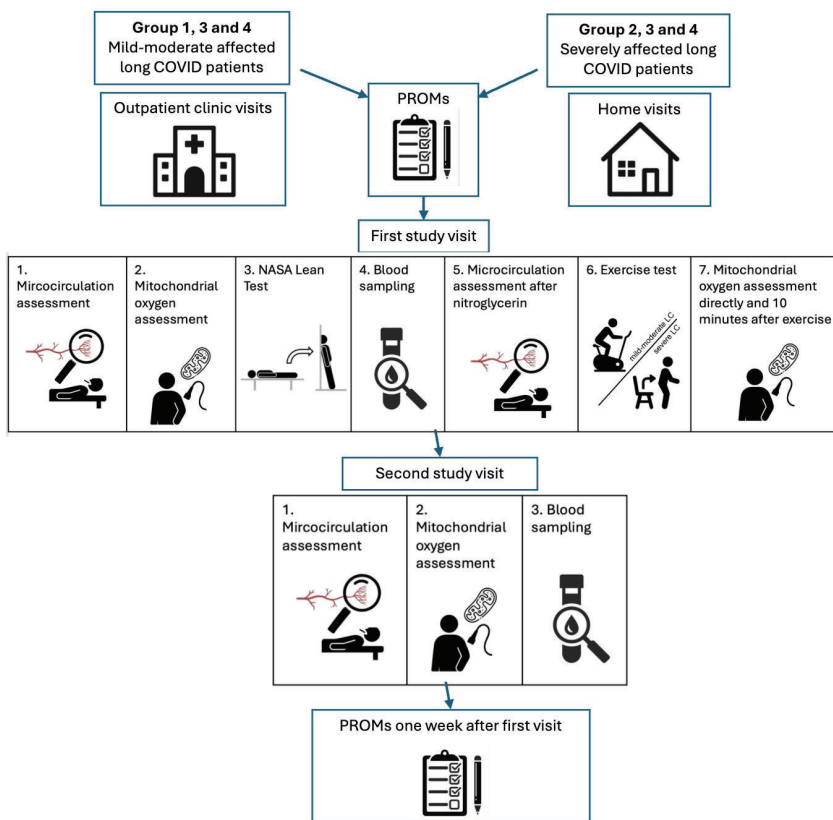
## Achtergrond

Een kernsymptoom van long COVID is post-exertionele malaise (PEM), een verergering van klachten 12 tot 72 uur na inspannende activiteit. De onderliggende biologische mechanismen van PEM zijn onvoldoende begrepen, maar mitochondriale disfunctie en microvasculaire afwijkingen worden verondersteld bij te dragen. Met de COMET-monitor kunnen mitochondriale zuurstofspanning (mitoPO<sub>2</sub>) en zuurstofverbruik (mitoVO<sub>2</sub>) non-invasief in real-time worden gemeten.

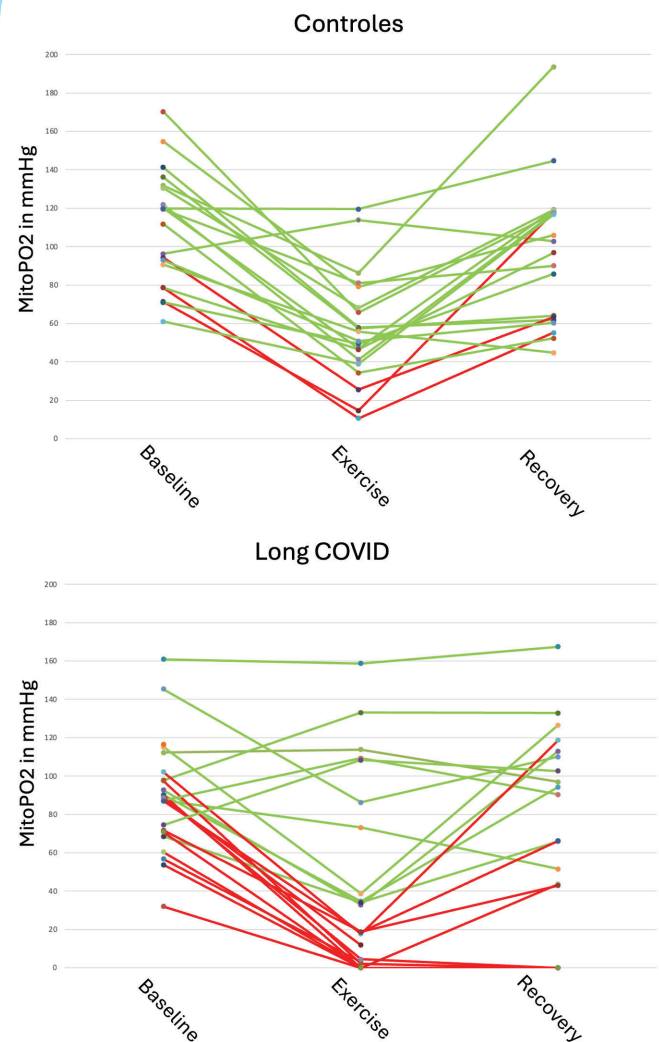
## Onderzoeksdoelen

- Het primaire doel is het beoordelen van de diagnostische waarde van niet-invasieve huidmetingen van mitoPO<sub>2</sub> en mitoVO<sub>2</sub> met de COMET bij het identificeren van PEM bij patiënten met long COVID
- Secundaire doelstellingen zijn het in kaart brengen van microcirculatorische afwijkingen en bloedbiomarkers van mitochondriale, vasculaire en immuunfunctie tijdens PEM.

## Methode



## Pilot data



Bij 50% van de patiënten met long COVID werd tijdens inspanning een mitoPO<sub>2</sub>-waarde lager dan 30 mmHg gemeten, vergeleken met 15% van de controles – een verschil dat statistisch significant was ( $p = 0,0246$ ). Eerder onderzoek heeft aangetoond dat een mitoPO<sub>2</sub> lager dan 30 mmHg geassocieerd is met orgaanfunctie.

## Conclusies

(1) Een groter deel van de long COVID patiënten vertoont tijdens inspanning een mitoPO<sub>2</sub>-waarde lager dan 30 mmHg, een grens die wordt beschouwd als kritisch voor orgaanfunctie, en die mogelijk bijdraagt aan het ontstaan van PEM-klachten.

# Unravelling post-COVID pathophysiology: A systems biology approach to integrate neuroinflammation, BBB disruption, and immune dysregulation

Dries Heylen<sup>1</sup>, Denise Visser<sup>2,3</sup>, Laszlo A. Groh<sup>4</sup>, Berend Roering<sup>4</sup>, Michelle Moerel<sup>1</sup>, Ilja C.W. Arts<sup>1</sup>, Nelleke Tolboom<sup>6</sup>, Michiel C. Warlé<sup>4</sup>, Odilia J. Corneth<sup>5</sup>, **Martina Kutmon<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Maastricht Centre for Systems Biology and Bioinformatics (MaCSBio), Maastricht University, Maastricht, The Netherlands  
<sup>2</sup> Radiology & Nuclear Medicine, Amsterdam UMC location Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands  
<sup>3</sup> Amsterdam Neuroscience, Amsterdam, The Netherlands  
<sup>4</sup> Department of Surgery, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands  
<sup>5</sup> Department of Pulmonary Medicine, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands  
<sup>6</sup> Department of Radiology and Nuclear Medicine, Division of Imaging and Oncology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

## Background

A significant proportion of post-COVID patients experience persistent symptoms such as dysautonomia, post exertional malaise, cognitive dysfunction, and fatigue [1], with no clear underlying cause. We hypothesize that these symptoms stem from persistent neuroinflammation, blood-brain barrier (BBB) disruption, and dysregulation of the autonomic nervous system (ANS), hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, and immune system. Using a multidisciplinary systems biology approach, we aim to uncover the pathophysiological mechanisms of post-COVID, providing a foundation for objective diagnosis and targeted therapeutic strategies.

## Objectives

### 1) Post-COVID Disease Map

Providing insights into biological disease mechanisms linking neuroinflammation to disruption of the BBB and the dysregulation of the ANS, HPA axis, and immune system

### 2) Studying changes in neuroinflammation over time

With longitudinal brain imaging data

### 3) Imaging and molecular biomarkers

Distinguishing post-COVID patients from healthy controls

Figure 1: Research hypothesis

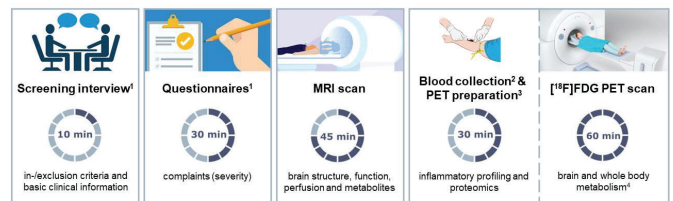
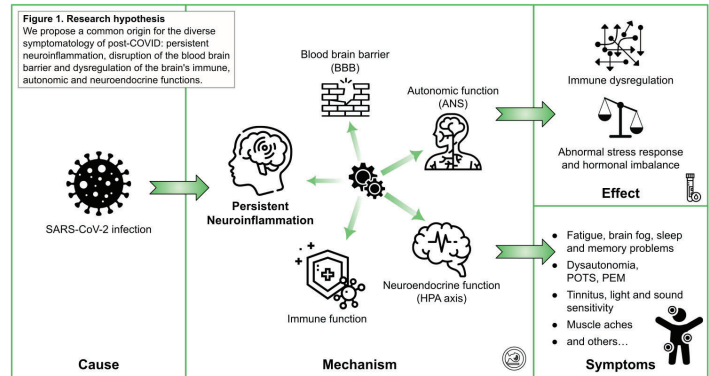
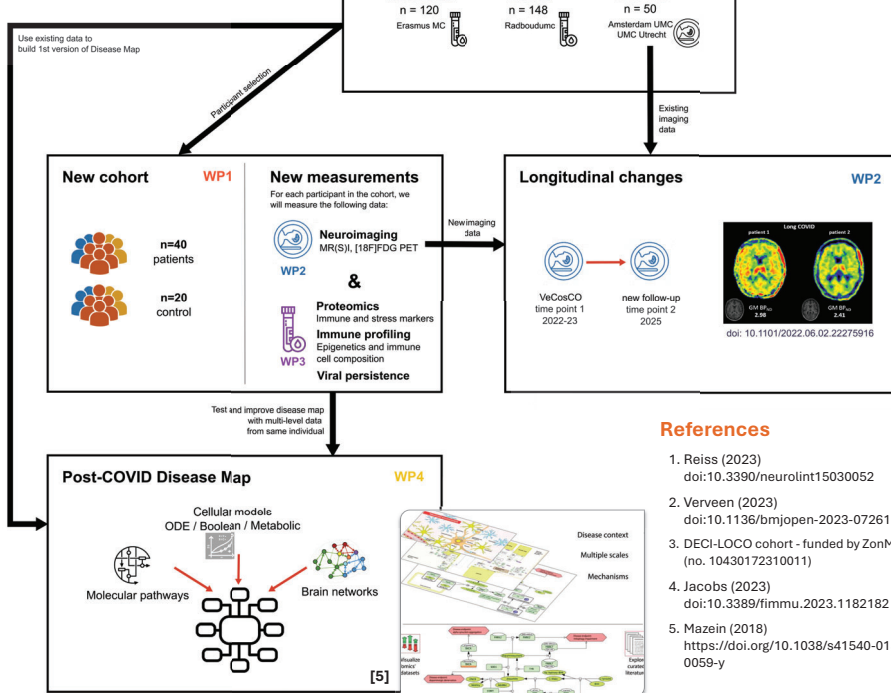


Figure 3: Project overview



## Methodology

This study includes participants from three different cohorts (VeCosCO [2], DECI-LOCO [3] and COVAS [4]), comprising post-COVID patients with persistent symptoms and matched controls who recovered without long-term complications. A subset of participants provides longitudinal brain imaging data, allowing for the assessment of neuroinflammatory changes over time. The inclusion criteria ensure that the sample represents individuals with persistent fatigue, cognitive dysfunction, and impaired daily functioning while excluding pre-existing conditions that could confound the results.

## Summary

This project aims to advance the understanding of post-COVID as a systemic neuro-immune disorder and provides a foundation for identifying biomarker signatures with diagnostic and therapeutic potential. The results may also inform research on other post-acute infection syndromes with overlapping symptoms, broadening the impact of this work beyond post-COVID. By integrating diverse data sources, this study aims to bridge the gap between unexplained symptoms and objective biological mechanisms, offering hope for more effective clinical management strategies.

## References

- Reiss (2023)  
doi:10.3390/neurolint15030052
- Verveen (2023)  
doi:10.1136/bmjopen-2023-072611 5
- DECI-LOCO cohort - funded by ZonMw (no. 10430172310011)
- Jacobs (2023)  
doi:10.3389/fimmu.2023.1182182 6.
- Mazein (2018)  
https://doi.org/10.1038/s41540-018-0059-y

# Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO2) in long COVID – Work in Progress

René Lutter, Sevtap Yasinoglu, Brent Appelman, Michele van Vugt and many more

Amsterdam UMC

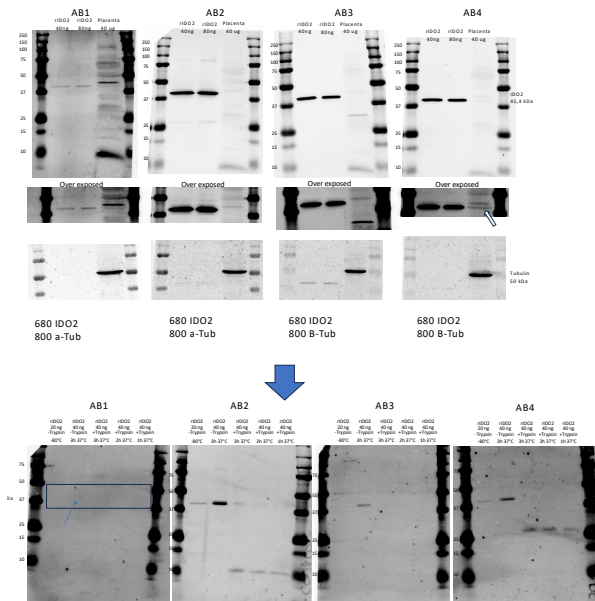
Project nrs.: 11080022410013  
11080022410022

## IDO2 expression and activity (PBMC, brain, muscle tissue)

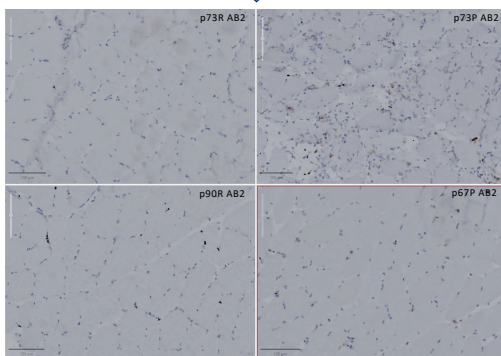
- yields kynurenine and downstream metabolites
- associated with metabolic stress (autophagy, apoptosis)
- associated with mitochondrial dysfunctioning
- IDO activity can enhance cytokine levels
- (IDO2 associated with autoantibodies)

## Immunohistochemistry

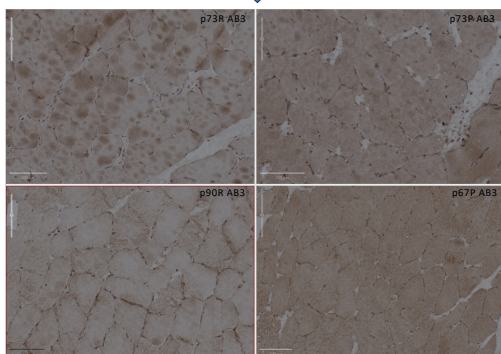
- tested 4 new IDO2 antibodies (earlier antibody not available anymore)



- IDO2 antibodies #2, #3 and #4 recognize different epitopes (tryptic digests)



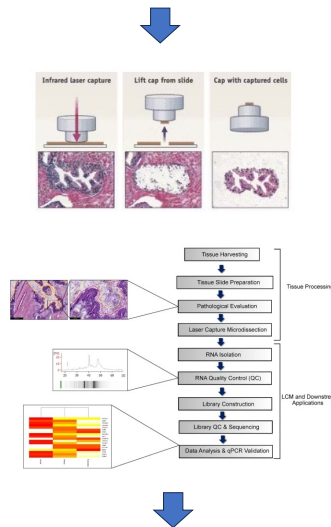
- IDO2 **ab2** (brown) stain, before (R) and after (P) exercise (Rob Wüst, cs)



- IDO2 **ab3** (brown) stain, before (R) and after (P) exercise (Rob Wüst, cs). Similar stain with AB4.

## What drives IDO2 expression

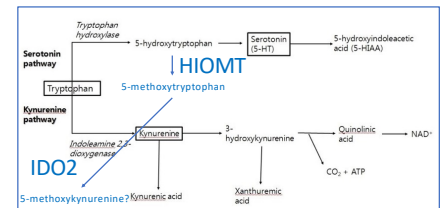
- select IDO2-positive and -negative cells in long COVID (LC) brain tissue
- laser capture microdissection
- transcriptome, metabolome analyses



- selecting regions in LC and 'healthy' brain tissue: IDO2-expressing vs. non-expressing regions (optimizing double stain procedure; collaboration Marianna Bugiani and Wilma van de Berg). **Complete by February 2026**
- transcriptomic (collaboration with Jan Koster) and metabolomic (kynurenine pathway; collaboration with Michel van Weeghel) analyses
- confirmation (IHC, WB), analyses polymorphisms
- extend panel of brain tissue and analyze as above

## IDO2 substrate

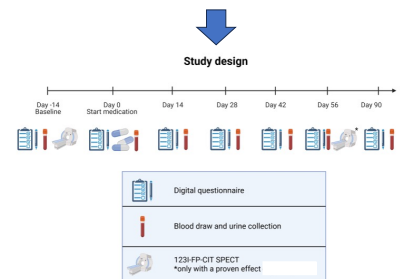
- tryptophan may not be preferred substrate
- two reports suggest 5-methoxytryptophan is far more efficiently degraded. This could attenuate serotonin production



- not sure how well 5-methoxytryptophan is taken up by cells
- will expose IDO2-expressing cells to <sup>13</sup>C-tryptophan (bought), <sup>13</sup>C-5-hydroxytryptophan (synthesize ourselves) and <sup>13</sup>C-5-methoxytryptophan (ordered) for several timepoints and assess/identify <sup>13</sup>C products (in medium and cells) by UPLC-tandem MS (collaboration Michel van Weeghel). **Expect results early 2026.**
- Identify and use unique metabolite as biomarker for IDO2 activity

## IDO2TREAT PoC clinical trial

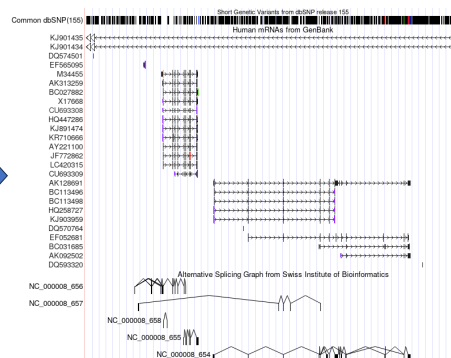
- 5 doses escalation study, repurposed drug, placebo (dose '0')-controlled
- primary goal: inhibition of IDO2 activity
- secondary goals: safety, PK (Ron Mathot), symptoms and brain imaging (Jan Booij)



- After major delays, our trial pharmacy will be producing the IMP, the IMPD of which is nearly finished (with trial pharmacy) after which study protocol will be submitted to IRB
- **Expect to start February 2026 and end September 2026**

## Other tryptophan-catabolizing enzymes:

- no IDO1 nor tryptophan dioxygenase (TDO) in brain (will stain more tissue)
- no IDO1 in PBMC; TDO not excluded yet



- Are there different IDO2 gene products expressed? Different functions? Collaboration with Frank Baas.

# Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Clinical Phase I-II Trial with Immunoadsorption in Autoimmune Long COVID

## - Protocol of the TURN-Long-COVID study -

D. Schouten<sup>1\*</sup>, B.A. de Jonghe<sup>1\*</sup>, H.J. Chen<sup>1</sup>, S.W. Tas<sup>2,4</sup>, L. Vogt<sup>3,4</sup>, M. van Vugt<sup>4</sup>,  
J. den Dunnen<sup>1</sup>, B. Appelman<sup>1\*</sup>, W.J. Wiersinga<sup>1,4</sup>, on behalf of the TURN-Long-COVID consortium

<sup>1</sup>Center for Infection and Molecular Medicine (CIMM), Amsterdam UMC, University of Amsterdam - Amsterdam (Netherlands), <sup>2</sup>Rheumatology and Clinical Immunology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam - Amsterdam (Netherlands), <sup>3</sup>Nephrology and Renal Transplantation, Amsterdam UMC, University of Amsterdam - Amsterdam (Netherlands), <sup>4</sup>Division of Infectious Diseases, Amsterdam UMC, University of Amsterdam - Amsterdam (Netherlands)

\*These authors contributed equally

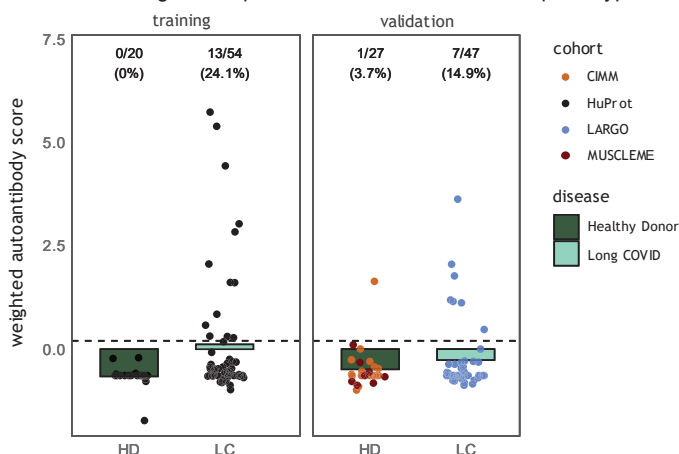
### Introduction

- There is growing evidence that autoimmunity contributes to the pathogenesis of long COVID
- Transfer of IgG from affected patients to mice induces symptoms observed in patients (ref)
- Immunoadsorption is a well-established method for reducing antibodies and might diminish symptoms in a subset of long COVID patients
- Using HuProt autoantibody microarrays, specific autoantibodies were identified in long COVID, leading to the development and validation of a Luminex multiplex immunoassay
- This Luminex multiplex immunoassay will be used as a **predictive enrichment** approach, determining the **autoimmune long COVID phenotype**

### Main objective

To assess whether immunoadsorption reduces long COVID symptoms in patients with an autoimmune phenotype

A subset of long COVID patients exhibits an autoimmune phenotype



Preliminary data of the autoantibody score integrating the reactivity of 15 autoantibodies in a weighted algorithm, which was externally validated in an independent long COVID cohort. Approximately 20% of the individuals with long COVID was identified positive in this panel.

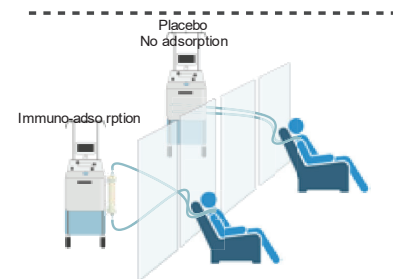
### Study population

- Long COVID according to the WHO criteria
- Aged 18-65 years
- Post-exertional malaise (PEM) according to the DSQ-PEM
- BELL score 20-70%
- Positive autoantibody score**

### Intervention

- Participants will receive 6 sessions of immunoadsorption, each lasting 2,5 hours over 2 weeks, or placebo
- Immunoadsorption will be performed using tryptophan columns, which bind the Fc region of IgG via hydrophobic and aromatic interactions

Identical visual and auditory surroundings



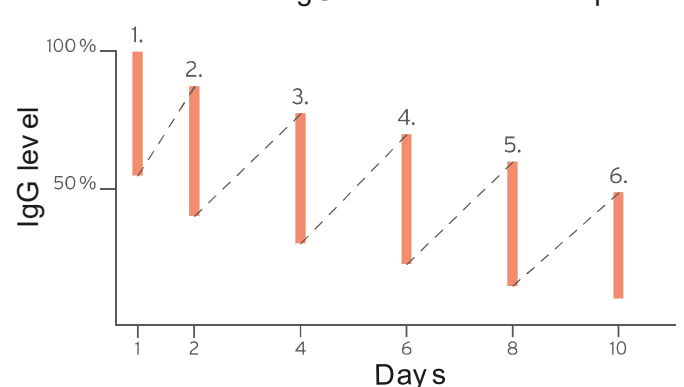
### Main study endpoints

**Primary:** the improvement in fatigue measured with the Fatigue Assessment Scale (FAS) on day 28 (MCID 4 points)

**Secondary:**

- Questionnaires: SF-36, COMPASS-31, PROMIS cognitive function 8a
- Physical test: Repeated Handgrip Strength; NASA-lean test
- Biological: reduction of IgG and positive Luminex detections

### Decrease of IgG with immuno-adsorption



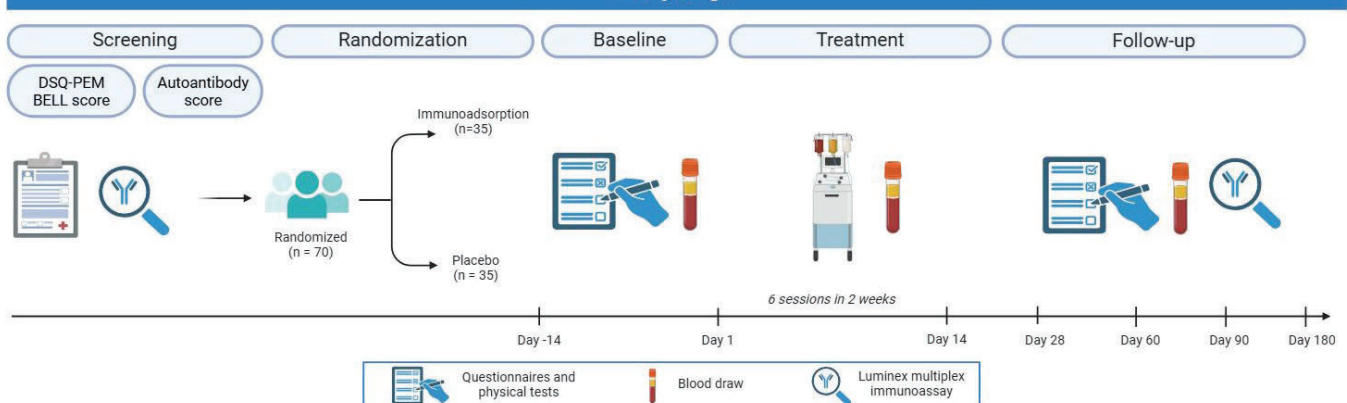
This study is accepted by the METC Amsterdam UMC (NL-009359). Watch our explainer video here:

### Analysis plan

- Group differences at day 28 (baseline-adjusted)
- Repeated measures: mixed-effects model
- Safety interim at 50% enrollment



### Study design



# Pathway models and data-analysis workflows for COVID-19 research: from molecular mechanisms to drug repurposing

Nhung Pham<sup>1,2</sup>, Finterly Hu<sup>1,2</sup>, Hasan Balci<sup>1,2</sup>, Alejandro Adriaque Lozano<sup>1</sup>, Friederike Ehrhart<sup>2,3</sup>, Egon L. Willighagen<sup>2</sup>, Chris T. Evelo<sup>1,2</sup>, **Martina Kutmon<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Maastricht Centre for Systems Biology and Bioinformatics (MaCSBio), Maastricht University, Maastricht, The Netherlands  
<sup>2</sup> Department of Bioinformatics – BiGCaT, NUTRIM, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands.  
<sup>3</sup> Department of Psychiatry and Neuropsychology, MHeNs, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands.

## Background

In the COVID19 Disease Map project [1,2], pathway curators and repositories joined forces to build a knowledge repository of molecular mechanisms of COVID19. The project aims to describe intensively curated molecular pathways depicting host-virus interactions useful for data analysis and modelling. WikiPathways ([www.wikipathways.org](http://www.wikipathways.org)), an established community-curated pathway database [3], launched a COVID19 pathway portal in March 2020 (<http://covid.wikipathways.org>), and has been a core contributor to the COVID19 Disease Map project from the start.

## The COVID portal of WikiPathways

We expanded the WikiPathways COVID-19 portal (Fig. 1) to include over 30 detailed pathway models, which cover a variety of molecular processes to improve our understanding of SARS-CoV-2 infections. These pathways have also been integrated into the international COVID-19 Disease Map. The WikiPathways collection has been built through contributions from over 40 researchers guided through a series of curation events, workshops, and training sessions, significantly enriching the portal's content and utility.

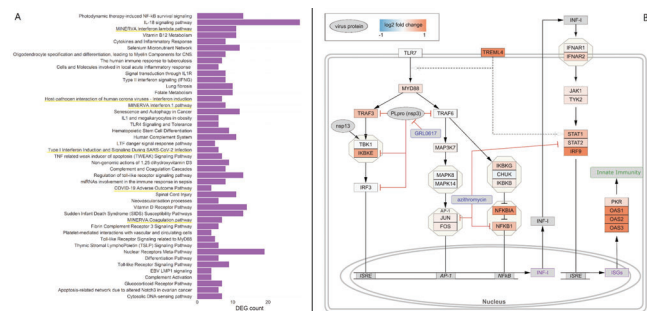
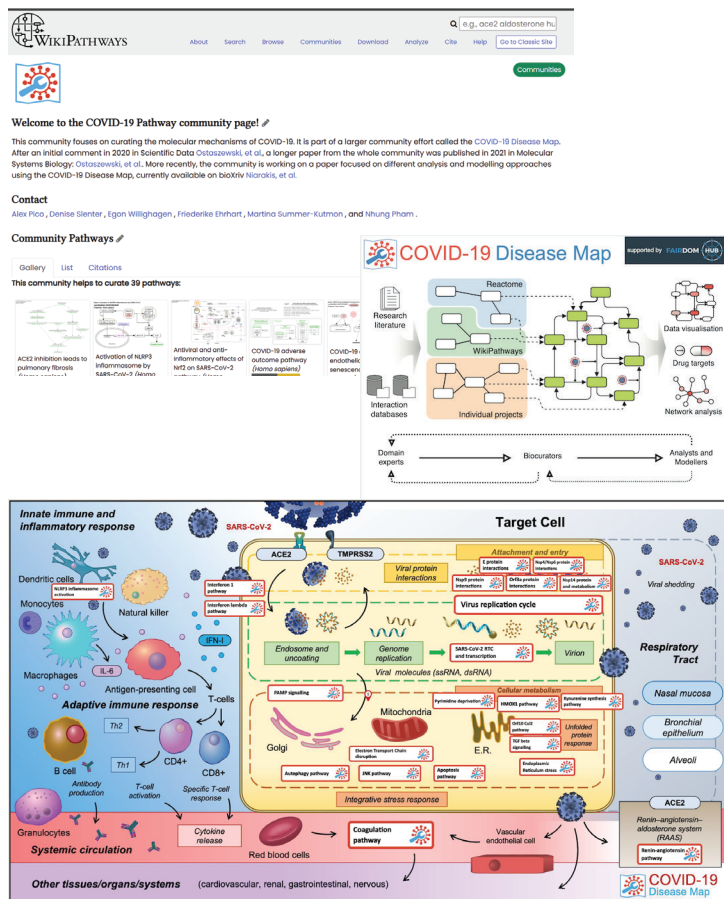


Figure 2: Extended pathway analysis workflow

## Data analysis workflows

Throughout the project, we developed and refined multiple computational workflows to analyze COVID-19 relevant omics datasets. These workflows employed advanced pathway- and network-based approaches to uncover insights into the virus's effects, including cell type- or tissue-specific differences, changes associated with disease severity, trained immunity, and potential drug targets (see Fig. 2).

## Knowledge graphs for drug repurposing

We developed a detailed, COVID-19-specific knowledge graph, which has been used to test various drug repurposing methods.

We also adapted the knowledge graph to explore post-COVID, which has led to interesting leads related to neuroinflammation and nervous system dysregulation (see Fig. 3).

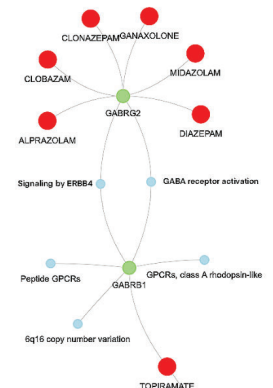


Figure 3: Exploration of drug repurposing algorithms for COVID and post-COVID

## References

- Ostaszewski, et al. Sci Data. doi: 10.1038/s41597-020-0477-8
- Niarakis, et al. Front. Immunol. doi: 10.3389/fimmu.2023.1282859
- Martens, et al. Nucleic Acids Res. doi: 10.1093/nar/gkaa1024Verveen (2023)

## Links

WikiPathways portal: <http://covid.wikipathways.org>  
COVID Disease Map: <https://covid19map.elixir-luxembourg.org/>



# ReCOVer: A randomised controlled trial testing the efficacy of cognitive behavioural therapy targeting severe fatigue following COVID-19

Kuut, T.A., Müller, F., Csorba, I., Braamse, A.M.J., Aldenkamp, A., Appelman, B., Assmann-Schuilwerpe, E., Geerlings, S.E., Gibney, K.B., Kanaan, R.A.A., Mooij-Kalverda, K., Olde Hartman, T.C., Pauëlsen, D., Prins, M., Slieker, K., Vugt, M. van, Keijmel, S.P., Nieuwkerk, P., Rovers, C.P., and Knoop, H.

## Introduction

Severe fatigue following coronavirus disease 2019 (COVID-19) is prevalent and debilitating. This study investigated the efficacy of cognitive-behavioural therapy (CBT) for severe fatigue following COVID-19.

## Methods

**Design:** A multicenter, 2-arm randomized controlled trial. Patients (N = 114) were randomly assigned (1:1) to CBT or care as usual (CAU). Effects were evaluated directly post-CBT or CAU (T1) and after six months (T2).

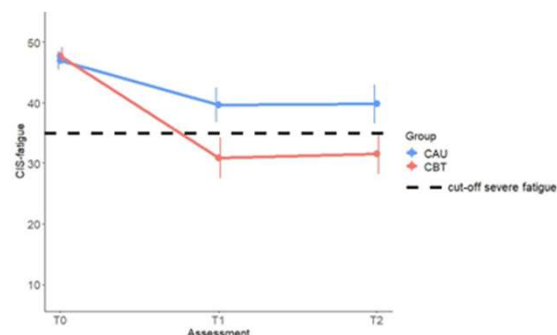
**Eligible patients:** Diagnosed with a symptomatic, laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection; severely fatigued with fatigue starting or increasing substantially directly after the onset of symptoms of COVID-19; functionally impaired; and 3-12 months post-COVID-19.

**Primary outcome measure:** fatigue severity (Checklist Individual Strength subscale fatigue severity).

**Secondary outcomes:** Proportions of patients being severely fatigued, physical and social functioning, somatic symptoms, and problems concentrating.

## Results

Overall between group difference (95% CI) = -8.8 (-11.9 to -5.8);  $P < .001$ , Cohen's  $d = 0.69$ . All secondary outcomes favoured CBT. Of the CBT group 63% was no longer severely fatigued at T2 compared to 26% in the CAU group.



## Conclusion/Discussion

Among patients who were mainly nonhospitalized and self-referred, CBT was effective in reducing fatigue. The positive effect was sustained at 6-month follow-up.

(Kuut et al, 2023, *Clinical Infectious Diseases*)

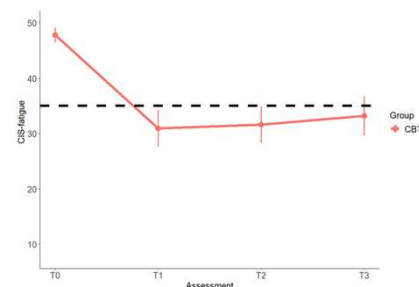
## One year follow-up of cognitive behavioural therapy targeting severe fatigue following COVID-19

**Design:** Uncontrolled follow-up of the ReCOVer study including patients (n = 57) randomised to CBT.

**Results:** Outcomes assessed at one year post-CBT did not differ significantly from outcomes assessed six months post-CBT.

**Conclusion:** Favourable outcomes of CBT are maintained up to one year post intervention.

(Kuut et al, 2024, *Clinical Infectious Diseases*)



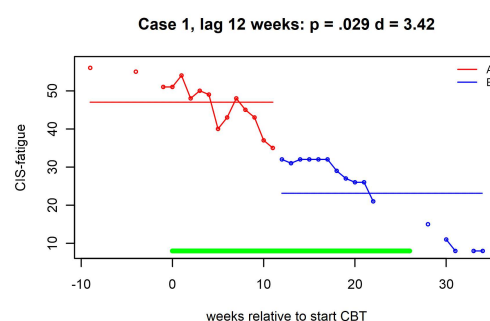
## Cognitive behavioral therapy for severe fatigue following COVID-19 in adolescents

**Design:** A serial single-case observational design of five consecutively referred patients.

**Results:** Twelve weeks after starting CBT for severe post-COVID-19 fatigue, three out of five patients showed a significant reduction in fatigue severity. After CBT, all five patients were no longer severely fatigued.

**Conclusion:** This study provides a first indication for the effectiveness and feasibility of CBT among adolescents with post-COVID-19 fatigue.

(Kuut et al, 2024, *Cognitive and Behavioural Psychotherapy*)



# Symptom-Based Clustering of Post-COVID Patients: A Multicenter Cohort Study

Edith Visser<sup>1,2</sup>, Andrea S. Fokkens<sup>3</sup>, Annemieke Visser<sup>3</sup>, Kor Johan Koning<sup>4</sup>, Jolanda C. Kuijvenhoven<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Dpt. of Pulmonary Medicine, Frisius MC, Leeuwarden; <sup>2</sup> Dpt. of Epidemiology, Frisius MC, Leeuwarden; <sup>3</sup> Dpt. of Applied Health Research, University Medical Centre Groningen, Groningen; <sup>4</sup> Dpt. of Pulmonary Medicine, Frisius MC, Heerenveen; <sup>5</sup> Dpt. of Pulmonary Medicine, Stonsberg Network Hospital, Dokkum

Project nr.: 10430302250002

## OBJECTIVE

This multicenter study aims to identify different clusters of post-COVID patients based on their persistent symptoms, and to examine the association with health care utilization.

## RESULTS

Cluster analysis of 1,115 post-COVID patients revealed four symptom-based groups (Fig. 1). Cluster 1 was characterized by fatigue and neurocognitive complaints; cluster 2 was also fatigue-dominant, with a high and heterogeneous symptom burden; cluster 3 was dominated by dyspnea; cluster 4 also presented respiratory symptoms, with a high frequency of airway complaints (Fig. 2). Table 1 summarizes the patient characteristics per cluster. Fatigue-dominant patients were more often referred to rehabilitation, occupational therapy, and psychological care, whereas respiratory-dominant patients remained under pulmonologist care (Fig. 3).

Figure 1. Flow diagram of cluster analysis and prevalence of clusters.

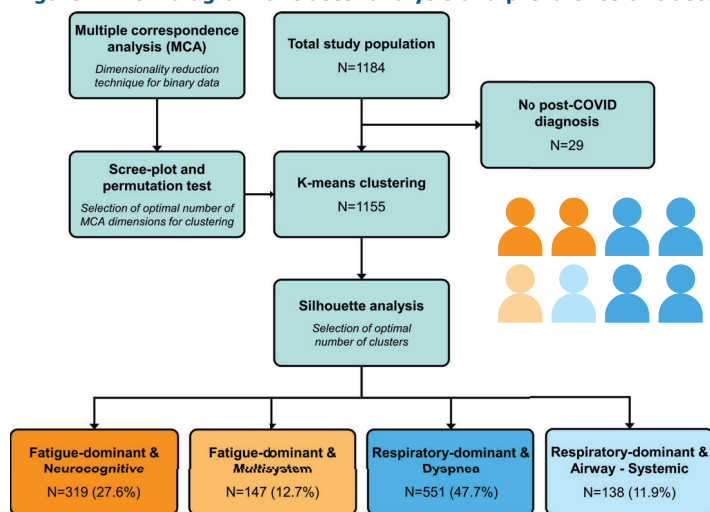
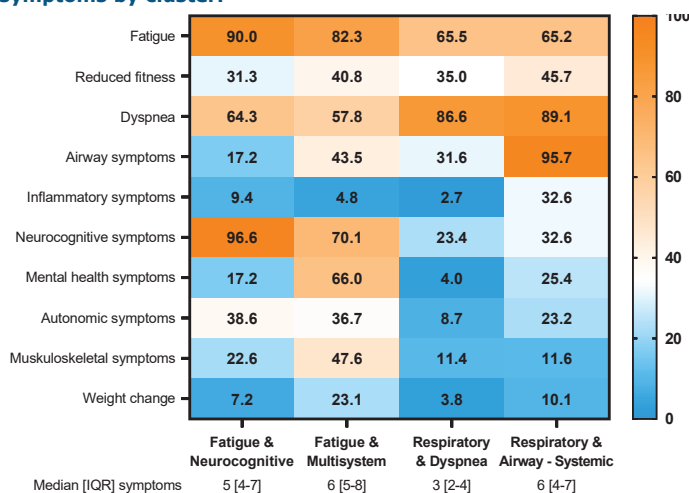


Figure 2. Heat map showing the prevalence (%) of post-COVID symptoms by cluster.



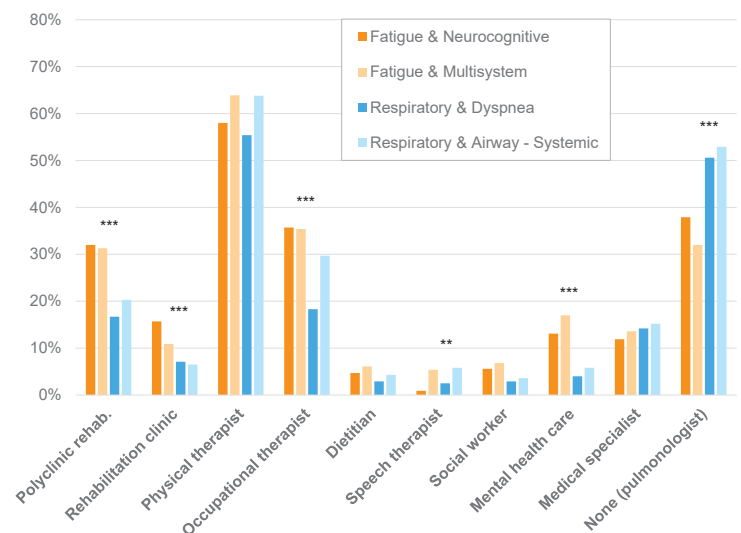
## METHODS

Patient characteristics, post-COVID symptoms and clinical data were collected retrospectively from patients who were referred to the post-COVID outpatient clinic at the pulmonary department of three hospitals in the northern Netherlands between August 2020 and August 2023.

Table 1. Patient characteristics by cluster.

|                                        | Fatigue & Neurocogn. | Fatigue & Multisystem | Respiratory & Dyspnea | Respiratory & Airway - Systemic | P      |
|----------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|--------|
| Sex % female                           | 69.6                 | 78.9                  | 63.5                  | 59.4                            | <0.001 |
| Age mean years                         | 46.1 ± 13.1          | 47.0 ± 12.6           | 50.3 ± 14.3           | 48.5 ± 15.8                     | <0.001 |
| Education % high                       | 48.1                 | 41.6                  | 39.5                  | 35.7                            | 0.39   |
| Vaccination % yes                      | 90.3                 | 81.9                  | 90.7                  | 77.3                            | <0.001 |
| Time to first visit median [IQR] weeks | 27.0 [16.8-46.9]     | 27.3 [16.3-51.8]      | 21.0 [11.3-38.6]      | 23.6 [12.0-43.6]                | <0.001 |
| Comorbidities %no                      | 70.8                 | 70.1                  | 64.4                  | 64.5                            | 0.19   |
| HADS mean score 0-42                   | 13.4 ± 6.9           | 15.5 ± 7.1            | 11.2 ± 6.7            | 11.6 ± 7.4                      | <0.001 |
| FEV <sub>1</sub> mean %predicted       | 98.9 ± 14.1          | 97.4 ± 14.1           | 96.4 ± 15.6           | 94.3 ± 15.0                     | 0.002  |
| Leukocytes mean *10 <sup>9</sup> /L    | 7.08 ± 1.79          | 6.99 ± 1.83           | 6.99 ± 1.73           | 7.49 ± 1.99                     | 0.08   |

Figure 3: Referral to health care professionals in first year after diagnosis by cluster.



## CONCLUSION

This study demonstrates that, despite the heterogeneity of post-COVID, distinct subgroups with characteristic symptom profiles can be identified. These findings may provide insight into the underlying pathophysiology of specific clusters. Clusters dominated by fatigue were associated with high healthcare utilization. Future research should focus on developing treatment strategies for each group, which could ultimately lead to more targeted therapies for this diverse condition.



# De waarde van een casemanager bij de begeleiding van post-covid patiënten

Karolina M. Andralojc, Miriam Dohmen, Leon van Groenendaal, Ryan van Baal, Henk Schers, Marcia Spoelder

Afdeling Eerstelijns geneeskunde, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, Nederland

## Introductie

Patiënten met complexe post-COVID-problematiek werden in de regio Nijmegen tussen 2022-2024 via de huisarts doorverwezen naar een zorgpad post-COVID. De kern van dit zorgpad was een regionaal opererende casemanager. Deze persoon: 1) geeft erkenning en uitleg, 2) coördineert en organiseert de zorg, en 3) stimuleert interdisciplinair samenwerken in het netwerk. In dit onderzoek werd de inzet van de casemanager op langere termijn geëvalueerd.



## Methoden

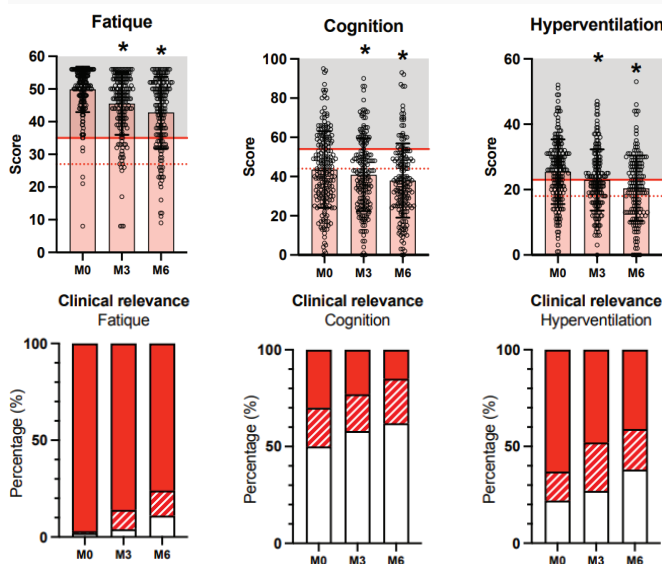
- Evaluatie na 6 maanden tussen 2022-2024, n=193 patiënten
  - Vermoeidheid (CIS)
  - Cognitie (CFQ)
  - Hyperventilatie (NHV)
  - Benauwdheid (PARS-D)
  - Pijn (PARS-D)
  - Kwaliteit van leven (EQ-5D-5L)
  - Functioneren en beperkingen (SIP)
    - huishouden, mobiliteit, werk, sociale interacties
    - omgaan met ziekte (ADIQ)
    - ontkenning, weerstand, verdriet, acceptatie
- Evaluatie na 2 jaar (na beëindigen zorgpad), n=82 patiënten
  - Herhaling van bovenstaande vragenlijsten, aangevuld met inspannings- en orthostatische intolerantie, zorggebruik, mantelzorg

## Resultaten – Zorg

- Zorgverleners waarnaar verwezen werd
  - Ergotherapie (85%)
  - Fysiotherapie (61%)
  - Psycholoog (21%)
  - Psychosomaatisch fysiotherapeut (20%)
  - Logopedist (19%)
  - Diëtist (15%)
- Aantal betrokken zorgverleners per subgroep (allen) (PEM) (OI):

|        |     |     |       |     |     |
|--------|-----|-----|-------|-----|-----|
| 1= 8%  | 4%  | 7%  | 4= 9% | 17% | 15% |
| 2= 40% | 23% | 22% | 5= 3% | 2%  | 4%  |
| 3= 39% | 51% | 48% |       |     |     |
- Totale tijd 6 maanden casemanagement= 321±86 minuten/patiënt
  - Direct patiënt contact = 145 minuten
  - Direct zorgverlener contact = 38 minuten
  - Voorbereiden/organiseren/monitoren/verslaglegging = 138 minuten
- Patiënt tevredenheid (1-10) = 8.3 ± 1.4

## Resultaten – Symptomen



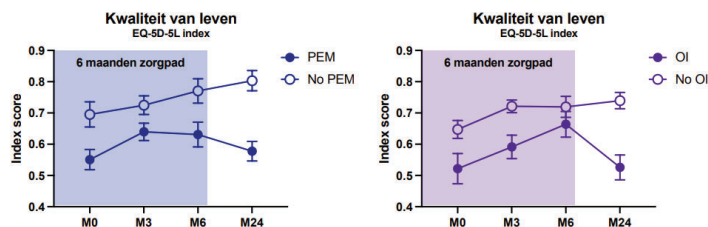
Bovenste figuren: Grijze gebied, boven de rode lijn, is problematische klinische waarde, stippellijn is verhoogd  
Onderste figuren: Volledig rood is problematische klinische waarde, gestreept is verhoogd, wit is normaal

6 maanden na start casemanagement:

- Symptomen zijn verminderd
- Problematische klinische waarden zijn gedaald
- Functioneren in huishouden en sociale contacten is verbeterd
- Ontkenning, weerstand en verdriet ten aanzien van ziekte gedaald

## Subgroepen PEM & OI

- De follow-up meting na 2 jaar (na beëindigen zorgpad) laat een wisselend beeld zien; sommige symptomen nemen verder af, anderen blijven stabiel of verslechteren
- Patiënten met PEM (66%) en OI (36%) hebben ernstigere symptomatologie en verslechteren zonder zorgpad begeleiding



## Conclusie

- De patiëntengroep ervaart ernstige gezondheidsklachten waarvoor langdurige herkenning, erkenning, ondersteuning, begeleiding, en behandeling noodzakelijk is.
- De casemanager ontlast de huisarts, de medisch specialisten en het gezin door regie te pakken zodat de juiste zorg wordt ingezet.
- De zorg voor patiënten met PEM en OI behoeft een andere aanpak dan patiënten die dat niet hebben.

Contact: Marcia.Spoelder-Merkens@Radboudumc.nl



Ontwikkeld dankzij samenwerking door



Radboudumc



Radboudumc

Afkortingen:  
IPO = Inter-Professioneel Overleg  
PEM = Post-Exertional Malaise  
OI = Orthostatische intolerantie

# Platform 2:



**POST COVID**  
**Netwerk Nederland**  
Samenwerken vanuit verbinding

## 'Door, voor en met patiënten'

### Ervaringsdeskundigen

Post / (long) covid

+ professionele achtergrond

2 leden per werkpakket / platform

Patiënten Advies Commissie (PAC)



### Betrokken bij:

Vragenlijsten, onderzoeken, ethiek, zorgstandaard, informatiematerialen.

### Bijdrage aan projecten:

Werving, standaardisatie, advies over patiëntenparticipatie

---

## Biomedische oorzaak / sociaal-maatschappelijke en psychische gevolgen

### Doelen

- Kwaliteit van leven
- Kennis door goed onderzoek – met ervaringsdeskundigen
- Goed zorgpad

### Uitdagingen

Inclusie van alle soorten patiënten

(ernstig getroffen en moeilijk bereikbare groepen)



Contact: [ericvermeulen@postcovidnl.nl](mailto:ericvermeulen@postcovidnl.nl)



# Impact maken door kennisdeling: Platform 4 Kennisdisseminatie

## Doel Platform 4 Kennisdisseminatie

Verbeteren van kwaliteit van zorg en ondersteuning aan post-COVID patiënten door nieuwe en bestaande kennis over de diagnose, oorzaak en behandeling gemakkelijk toegankelijk en implementeerbaar te maken voor (zorg)professionals en patiënten.

### Projectlijnen:

1. Online platforms voor professionals en patiënten
2. Actieve en gerichte kennisdeling onder (zorg)professionals

Platform 4 bouwt niet alleen aan een infrastructuur voor de toekomst maar zorgt er ook voor dat bestaande kennis nu al wordt benut.

## 1. Online platforms

### Kennisdeling via de websites van C-support en PostCovid NL

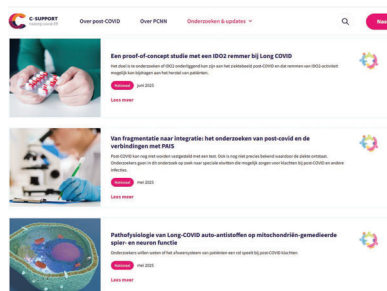
- Overzicht van lopende ZonMw onderzoeken, updates en achtergrondinformatie
- Betrouwbare, relevante en bruikbare kennis op basis van wetenschappelijke inzichten



<https://kennis.c-support.nl>



[www.postcovidnl.nl/pcnn](http://www.postcovidnl.nl/pcnn)



Wilt u een wetenschappelijk artikel insturen aan Platform 4 voor kennisdeling via de online platforms?

Kijk dan hier naar de voorwaarden en vul het formulier in:



## Raad Kennisdeling

Commissie van post-COVID experts op het gebied van persoonlijke ervaring, klinische zorg, onderzoek, methodologie en implementatie



### De Raad Kennisdeling is opgericht door Platform 4 en:

- adviseert over de duiding van nieuwe en bestaande kennis en vertaling naar praktische handvatten voor patiënten en professionals
- ondersteunt bij het selecteren van onderwerpen voor actieve kennisdeling richting professionals



**POST COVID**  
**Netwerk Nederland**  
Samenwerken vanuit verbinding

## Contact?

Bij Platform 4 kunnen onderzoekers die aangesloten zijn bij PCNN terecht voor kennisdisseminatie binnen de twee huidige projectlijnen. Daarnaast denkt PF4 graag mee bij vragen over kennisdeling en implementatie, zoals het bereiken van relevante doelgroepen en het bedenken van het juiste product.



Vragen aan Platform 4 kunt u richten aan Maïke ter Wolbeek (projectleider): [m.terwolbeek@q-support.nu](mailto:m.terwolbeek@q-support.nu)

Bij Platform 4 werken C-support, PostCovid NL en het Instituut Verantwoord Medicijngebruik samen met alle partners in het PCNN en relevante stakeholders daarbuiten.



## 2. Actieve en gerichte kennisdeling

### Het vergroten van de bekendheid van post-COVID bij (zorg)professionals

- Achterbanraadpleging voor advies in zorgvuldige selectie van thema's en doelgroepen
- Belangrijke focus nu:
  - Doel: herkennen, erkennen en de juiste adviezen
  - Inhoud: PEM, POTS (en andere vormen van orthostatische intolerantie) en MCAS
  - Doelgroep: 1<sup>e</sup> lijn (professionals met 1<sup>e</sup> contactmoment)
  - Inzet van (lokale) ambassadeurs
  - Samenwerking met het veld (w.o. de expertisecentra)
  - Aansluiting bij bestaande scholingsinitiatieven (artikelen voor bestaande vakbladen, congressen, etc.)

### Een greep uit de kennisproducten:



**Hanneke Buijs**  
Dr. M. Buijs, gynaecoloog, Universitair Ziekenhuis Groningen, PCNN Netwerk Nederland, Platform 4



**Hanneke Buijs**  
Dr. M. Buijs, gynaecoloog, Universitair Ziekenhuis Groningen, PCNN Netwerk Nederland, Platform 4



**Willem Pijpers**  
Dr. W. Pijpers, internist, Universitair Ziekenhuis Groningen, PCNN Netwerk Nederland, Platform 4



**Michèle van der Wal**  
Prof. dr. M. van der Wal, internist, Universitair Ziekenhuis Groningen, PCNN Netwerk Nederland, Platform 4



**Jeroen van der Wal**  
Prof. dr. J. van der Wal, internist, Universitair Ziekenhuis Groningen, PCNN Netwerk Nederland, Platform 4



**Hanneke Buijs**  
Dr. M. Buijs, gynaecoloog, Universitair Ziekenhuis Groningen, PCNN Netwerk Nederland, Platform 4

**Post-COVID: behandelopties voor specifieke klachten**



**Samenstelling**  
Post-COVID verwijst naar de aanhoudende gezondheidsproblemen die sommige mensen ervaren na herstel van de acute SARS-CoV-2 infectie. In Nederland zijn er naar schatting circa 450.000 personen met post-COVID. Het zijn meest de 300 verschillende symptomen als gevolg van post-COVID, beschreven, met impact op diverse orgaanfuncties. De meest voorkomende symptomen na zes maanden zijn uitputtende vermoeidheid, post-exertionele malaise (PEM) en cognitieve disfunctie. Patiënten ervaren algemene vermoeidheid, ademhalingsproblemen en cognitieve disfunctie als het meest invaliderend. Hoewel er voor post-COVID als ziektebeeld geen gereguleerde behandelingen beschikbaar zijn, is behandeling van symptomen of symptoomclusters wel mogelijk. Bij patiënten met PEM is paus een belangrijke strategie. Postaal orthostatisch tachycardiendroom (POTS) en andere vormen van orthostatische intolerantie kunnen worden behandeld met bewegingsadviezen (mits dit lukt met andere symptomen), voedingsadviezen, compressiekousen en geneesmiddelen gericht op het beheersen van de hartslag, het verlagen van de perifere vasocirculatie en intravasculaire volume. Bij het idiopathisch myasthenic syndroom (MCAS) zijn vermijden van uitlokkende factoren en antihistaminica de eerste therapie.

#### Leedelen

Na het bestuderen van dit artikel:

- kunt u de verschillende hypothesen van de pathofysiologie van post-COVID beschrijven;
- kunt u de criteria voor het stellen van de diagnose post-COVID beschrijven;
- herkent u de meest voorkomende klachten bij patiënten met post-COVID;
- kunt u valgeven in hoevere vaccinatie en behandeling van acute COVID-19 beschermen tegen het ontwikkelen van post-COVID;
- kunt u de termen en behandelopties beschrijven van de symptomen en symptoomclusters PEM, POTS en MCAS.



Werkmateriaal farmacotherapeutisch overleg

FTO-MODULE Post-COVID



# POST-COVID DATA-INFRASTRUCTURE AND ITS POSSIBILITIES FOR RESEARCHERS

Post-COVID complaints have a major impact on the lives of patients, their loved ones and society. The care for adults and children with this new disease is unsatisfactory. Scientific research is needed to better understand the disease, develop diagnosis and treatment options and thus improve health and care for adults and children. In the Netherlands we aspire to coordinate research and care.

Because Post-COVID is a new disease, scientific research on etiology and treatment options is urgently needed. In the Netherlands, research on Post-COVID predominantly consists of separate, independent, diverse initiatives from various research groups. Post-COVID Network Nederland (PCNN) will facilitate the organization, coordination and implementation of scientific research as well as enhance knowledge dissemination to the care for adults as well as children. **The overall aim is to improve the lives of persons living with Post-COVID and to facilitate Post-COVID research on the national level through PCNN.**

*Check out what we are doing* 

Scan for PCNN GitHub:



For SOPs and documents

INTERESTED?

Check out:

[www.postcovidnet.nl](http://www.postcovidnet.nl)

or EMAIL us at:

[PCNN@lumc.nl](mailto:PCNN@lumc.nl)

## Post-COVID Network Nederland (PCNN)

### FAIR DATA AND HARMONIZATION

- **Codebook** incl. FAIR coding, version 1 
- **Metadata dictionary** + form version 1 
- 35 studies identified and being mapped 
- **Castor Form Exchange**: first questionnaires available approved by PCNN, aligned with the codebook 
- and more to come !! 

### CENTRALIZED DATA LINKAGE

At CBS Microdata Platform data from PCNN patient portal data + multiple sources are linked to facilitate researchers

### PATIENT PORTAL at

[www.postcovidonderzoek.nl](http://www.postcovidonderzoek.nl)

16.000 patients registered baseline   
3-monthly questionnaires since June 2024 on PROMs and other data. Data available for researchers at request 

### INFRASTRUCTURE

- **Biobank** : samples, imaging data available
- **Platform trials** : infrastructure and assistance available
- **Patient inclusion** : recruitment and selection eligible patients thru the patient portal
- **Knowledge dissemination** : centrally organized
- **Connection to patient care** for implementation and care path development 

### CENTRAL STUDY COORDINATION

Aim to achieve (active) overview and coordination of Dutch Post-COVID research projects and collaboration options in PCNN and offer substantive support and guidance (methodology, ethics, data, samples, infrastructure, patient contact) 



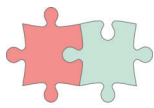
# Activity of cellular processes, *Signal Transduction Pathways (STPs)*, is abnormal in immune cells of patients with Post-Covid: A first step towards development of a drug-based therapy

Anja van de Stolpe, Freek van Hemert, Paul van Swinderen, Reinier Raymakers  
Affiliation: DCDC-Tx  Contact: [anja.van.de.stolpe@dcdc-tx.com](mailto:anja.van.de.stolpe@dcdc-tx.com)

## Nederlandse samenvatting werk van DCDC-Tx binnen WP4 van het PCNN

Het doel van DCDC-Tx binnen PCNN is om behandelingen te ontwikkelen voor de verschillende vormen van Post-Covid en PAIS, gebruikmakend van de eigen (en unieke) STAP-STP technologie, in nauwe samenwerking met klinische experts. Hierbij wordt gestreefd naar hergebruik van bestaande medicijnen voor de nieuwe toepassing Post-Covid. Om behandelingen te ontwikkelen is het essentieel om eerst te begrijpen hoe Post-Covid/PAIS ontstaat, en blijft bestaan; welke processen (Signaal Transductie Paden, STPs) in de cellen van het lichaam hierbij betrokken zijn. Dat kan m.b.v. de STAP-STP technologie, waarmee deze processen (STPs) gemeten kunnen worden in een sample, bijvoorbeeld een bloedsample. Eenmaal duidelijk hoe deze processen/STPs afwijken in patiënten met Post-Covid/PAIS, kan begonnen worden met in het laboratorium ontwikkelen van een behandeling, gericht op het normaliseren van de afwijkende STPs, in samenwerking met academische (PCNN) en expertise centra, en de Biobank (WP3, PCNN). Wereldwijd worden steeds meer studies gedaan naar Post-Covid. De data hiervan worden opgeslagen in een wereldwijde database (GEO). STAP-STP analyse van deze data is heel waardevol om bovenstaand inzicht te krijgen. Daartoe hebben we binnen het PCNN de benodigde software ontwikkeld voor processen en kwaliteitscontrole van GEO-data, en de STAP-STP technologie aangepast zodat studiedata uit GEO hiermee geanalyseerd kunnen worden. Hier presenteren we de resultaten van de eerste geanalyseerde klinische Post-Covid studie (uit Ierland). Deze levert belangrijke informatie op over afwijkende STPs in bloed van Post-Covid patiënten. Dit biedt een bruikbaar handvat voor ontwikkelen van een behandeling. Meer studies worden de komende tijd geanalyseerd om de informatie verder aan te vullen. Voor ontwikkeling van een behandeling is het ook noodzakelijk om te weten hoe medicijnen werken. DCDC-Tx heeft een unieke, continue groeiende, medicijn-bibliotheek gebouwd. Daarin kunnen we zoeken naar bestaande medicijnen om in het lab te testen op hun geschiktheid voor behandeling van Post-Covid (binnen het ZonMw Post-Covid project 8358860 zijn bij Erasmus door Wim Dik reeds patiënten samples opgeslagen voor zo'n onderzoek). Onder voorbehoud van voldoende financiering, kan in de toekomst met samenwerking (klinische) partners (PCNN) een behandeling ontwikkeld gaan worden in het lab. Als een medicijnbehandeling klaar is om te testen bij patiënten, kan een eerste ('pilot') klinische studie gedaan worden die gebruik maakt van de klinische pilot studie-infrastructuur binnen WP4 (Michele van Vugt). Het effect van een behandeling kan dan snel uitgelezen worden in een patiënt m.b.v. de STAP-STP technologie (analyse van bloed samples). De verwachting is dat er synergie zal zijn tussen ontwikkeling van behandelingen voor Post-Covid en PAIS. De DCDC benadering is ook toepasbaar op ontwikkelen van behandelingen voor minder vaak voorkomende vormen van Post-Covid/PAIS, zoals bij kinderen en post-vaccinatie.

## PCNN, WP4 (translational), DCDC-Tx ([DCDC-Tx.com](https://dcdc-tx.com))

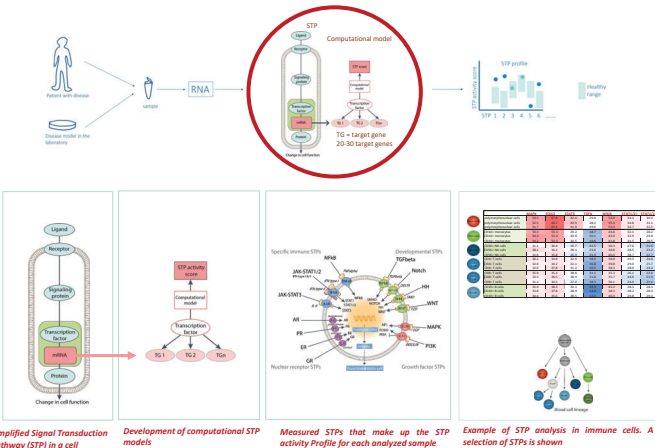


Technology and publications:  
<https://dcdc-tx.com>

First STAP-STP analysis of publicly available RNAseq transcriptome data from the GEO database: an Irish clinical study on long Covid, published in Nature Neuroscience (Ref: Greene C, Connolly R, Brennan D, Laffan A et al. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. *Nat Neurosci* 2024 Mar;27(3):421-432.)

Analysis of multiple other GEO datasets is in progress.

## STAP-STP (Signal Transduction Pathway) software technology: first-of-kind to identify drug targets for drug repurposing and develop therapies



**Simplified Signal Transduction Pathway (STP) in a cell**  
A Ligand ("signal") binds to a Receptor molecule, transmitting the signal into the cell, resulting in activation of a transcription factor, that transcribes messenger RNA (mRNA) from target genes in the DNA in the cell nucleus.  
mRNAs are translated to proteins which change the function of the cell in response to the signal.

**Development of computational STP models**  
based on the following steps:  
1. Identification of STP target genes (TG)  
2. A mathematical knowledge-based (Bayesian) computational model  
3. Calibration ("machine-learning") on "ground truth" (meaning: known STP activity) mRNA expression data  
4. Validation on mRNA expression data from multiple datasets with "ground truth" STP activity, for many cell types

**Calculation of STP activity score**  
target gene mRNA levels are used by the computational STP model to provide a highly quantitative STP activity score per sample.  
mRNA levels can be measured using RNAseq or Affymetrix Microarray technology.

**Measured STPs that make up the STP activity profile for each analyzed sample**  
STP analysis of RNA (transcriptome) of a cell-containing sample (e.g. blood cells or tissue) generates an STP activity profile.  
An STP Profile consists of the activity scores of multiple STPs: the STP Profile. The complete STP Profile contains STP activity scores of: Nuclear receptor STPs: e.g. Estrogen (ER), Androgen (AR), Glucocorticoid (GR), Progesterone (PR); Growth factor STPs: PI3K, MAPK, STAT3; Developmental STPs: e.g. TGF $\beta$ , Notch, Hedgehog (Hh), Wnt; Specific immune STPs: JAK-STAT2/3, JAK-STAT3, NFkB.

**Example of STP analysis in immune cells. A selection of STPs is shown**  
Top: STP Profile in different blood (immune) cell types from 3 healthy individuals (Donor 1,2,3). Each immune cell type has its own STP profile, which is highly similar between different healthy individuals, indicative of strict regulation in a healthy situation.  
This enables establishment of a normal range for STP activity in immune cells.  
Bottom: Different immune cell types originate from a blood stem cell. As expected, STP profiles of immune cell types resemble each other within a specific lineage and differ across lineages.

## Results STAP-STP analysis clinical study (public GEO dataset)

| cell type | gender                              | control/disease      | 1     | 2     | NFKB  | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    | 13    | 14    | 15    | 16    | 17    |
|-----------|-------------------------------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| pbmc      | Female                              | COVID convalescent   | 54.5  | 62.1  | 70.8  | 84.2  | 78.6  | 80.5  | 88.9  | 80.9  | 85.6  | 86.9  | 85.7  | 82.9  | 84.8  | 88.9  | 79.9  | 82.9  | 82.9  |
| pbmc      | Female                              | COVID convalescent   | 54.4  | 62.8  | 73.3  | 84.1  | 80.8  | 83.1  | 82.9  | 83.9  | 85.6  | 85.2  | 85.6  | 81.9  | 86.5  | 89.9  | 81.9  | 71.3  | 88.1  |
| pbmc      | Female                              | COVID convalescent   | 51.0  | 51.1  | 57.3  | 57.4  | 58.9  | 64.6  | 64.6  | 64.6  | 64.6  | 64.6  | 64.6  | 64.6  | 64.6  | 64.6  | 64.6  | 64.6  | 64.6  |
| pbmc      | Female                              | COVID convalescent   | 35.0  | 61.4  | 70.5  | 81.9  | 80.9  | 88.3  | 81.8  | 82.9  | 85.6  | 85.0  | 81.5  | 80.9  | 84.6  | 89.9  | 81.9  | 71.3  | 12.2  |
| pbmc      | Female                              | COVID convalescent   | 54.2  | 46.7  | 73.6  | 81.1  | 84.6  | 84.0  | 82.0  | 83.9  | 85.6  | 85.7  | 82.9  | 81.2  | 82.9  | 81.2  | 81.2  | 71.3  | 12.2  |
| pbmc      | Female                              | Healthy              | 57.4  | 47.1  | 80.2  | 86.1  | 84.6  | 84.1  | 71.8  | 85.6  | 85.2  | 89.3  | 80.5  | 80.7  | 81.2  | 84.6  | 75.3  | 5.8   | 18.1  |
| pbmc      | Female                              | Healthy              | 78.6  | 40.0  | 80.2  | 81.8  | 84.0  | 86.2  | 82.4  | 85.6  | 87.0  | 87.4  | 86.7  | 81.2  | 81.2  | 81.2  | 81.2  | 81.2  | 81.2  |
| pbmc      | Female                              | Healthy              | 54.9  | 47.6  | 81.3  | 86.0  | 87.4  | 85.7  | 81.6  | 81.6  | 84.9  | 84.5  | 88.2  | 80.3  | 81.8  | 81.8  | 71.3  | 2.0   | 18.2  |
| pbmc      | Female                              | Healthy              | 54.9  | 46.1  | 70.6  | 85.0  | 87.6  | 86.5  | 81.5  | 81.5  | 84.9  | 81.9  | 86.2  | 86.2  | 81.2  | 81.2  | 81.2  | 81.2  | 81.2  |
| pbmc      | Female                              | Healthy              | 56.1  | 47.6  | 80.7  | 85.5  | 83.0  | 84.6  | 75.5  | 82.9  | 82.9  | 84.6  | 86.7  | 83.5  | 82.8  | 81.0  | 71.3  | 81.6  | 18.6  |
| pbmc      | Female                              | Healthy              | 58.8  | 38.5  | 80.5  | 81.5  | 84.6  | 84.0  | 84.9  | 83.9  | 81.5  | 84.4  | 81.2  | 84.6  | 81.8  | 81.8  | 74.3  | 23.3  | 17.4  |
| pbmc      | Female                              | Healthy              | 62.2  | 45.7  | 80.8  | 81.4  | 81.4  | 81.6  | 81.9  | 82.9  | 81.9  | 80.3  | 80.7  | 81.4  | 84.5  | 81.2  | 74.3  | 23.3  | 18.6  |
| pbmc      | Female                              | Long COVID           | 58.7  | 60.8  | 75.0  | 86.3  | 81.2  | 84.4  | 88.6  | 85.6  | 81.7  | 86.0  | 85.8  | 82.8  | 82.8  | 81.6  | 71.3  | 2.2   | 16.9  |
| pbmc      | Female                              | Long COVID           | 51.9  | 62.2  | 74.3  | 85.0  | 80.5  | 84.3  | 75.0  | 87.7  | 87.1  | 80.7  | 80.2  | 81.0  | 81.0  | 81.0  | 71.3  | 2.2   | 16.9  |
| pbmc      | Female                              | Long COVID           | 51.9  | 62.2  | 71.2  | 81.7  | 81.9  | 81.9  | 81.9  | 81.9  | 81.9  | 81.9  | 81.9  | 81.9  | 81.9  | 81.9  | 81.9  | 81.9  | 81.9  |
| pbmc      | Female                              | Long COVID           | 50.3  | 62.1  | 71.5  | 84.4  | 86.3  | 86.2  | 87.7  | 84.7  | 87.1  | 87.1  | 87.1  | 87.1  | 87.1  | 87.1  | 87.1  | 87.1  | 87.1  |
| pbmc      | Female                              | Long COVID           | 51.9  | 62.4  | 71.5  | 84.4  | 86.3  | 86.2  | 87.7  | 84.7  | 87.1  | 87.1  | 87.1  | 87.1  | 87.1  | 87.1  | 87.1  | 87.1  | 87.1  |
| pbmc      | Female                              | Long COVID           | 37.9  | 61.2  | 73.2  | 85.5  | 84.6  | 86.0  | 84.2  | 83.9  | 81.6  | 84.4  | 81.8  | 81.0  | 81.1  | 81.1  | 81.1  | 81.1  | 81.1  |
| pbmc      | Female                              | Long COVID brain fog | 76.2  | 43.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  |
| pbmc      | Female                              | Long COVID brain fog | 55.0  | 61.8  | 78.0  | 85.8  | 84.6  | 84.2  | 81.7  | 87.7  | 87.7  | 87.7  | 87.7  | 87.7  | 87.7  | 87.7  | 87.7  | 87.7  | 87.7  |
| pbmc      | Female                              | Long COVID brain fog | 48.4  | 61.2  | 84.2  | 84.2  | 84.2  | 84.2  | 84.2  | 84.2  | 84.2  | 84.2  | 84.2  | 84.2  | 84.2  | 84.2  | 84.2  | 84.2  | 84.2  |
| pbmc      | Female                              | Long COVID brain fog | 74.3  | 46.9  | 77.8  | 88.9  | 84.6  | 84.6  | 84.6  | 84.6  | 84.6  | 84.6  | 84.6  | 84.6  | 84.6  | 84.6  | 84.6  | 84.6  | 84.6  |
| pbmc      | Female                              | Long COVID brain fog | 84.5  | 47.2  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  | 81.5  |
| T-test    | Convalescent - Healthy              | p-value              | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.007 | 0.446 | 0.262 | 0.613 | 0.225 | 0.026 | 0.730 | 0.004 | 0.447 | 0.155 | 0.542 | 0.289 | 0.059 | 0.295 |
| T-test    | Convalescent - Long covid           | p-value              | 0.712 | 0.897 | 0.222 | 0.122 | 0.138 | 0.601 | 0.045 | 0.343 | 0.308 | 0.356 | 0.072 | 0.424 | 0.507 | 0.334 | 0.931 | 0.469 | 0.329 |
| T-test    | Convalescent - Long covid brain fog | p-value              | 0.007 | 0.114 | 0.001 | 0.001 | 0.007 | 0.006 | 0.007 | 0.119 | 0.005 | 0.111 | 0.073 | 0.188 | 0.188 | 0.032 | 0.009 | 0.239 | 0.031 |
| T-test    | Healthy - Long covid                | p-value              | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 | 0.145 |
| T-test    | Healthy - Long covid brain fog      | p-value              | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 |
| T-test    | Healthy - Long covid brain fog      | p-value              | 0.755 | 0.369 | 0.008 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 |
| T-test    | Long covid - Long covid             | p-value              | 0.304 | 0.004 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 |
| T-test    | Long covid - Long covid brain fog   | p-value              | 0.005 | 0.138 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 | 0.003 |

Figure: STP activity scores (STP profile) of individual PBMC samples of healthy and healthy convalescent controls, patients with long covid and patients with long covid with brain fog.

GEO-Data-associated publication: Greene C, Connolly R, Brennan D, Laffan A et al. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. *Nat Neurosci* 2024 Mar;27(3):421-432. (consolidation of the authors: "Transcriptomic analysis of peripheral blood mononuclear cells revealed dysregulation of the coagulation system and a dampened adaptive immune response in individuals with brain fog.")

**Legend:**  
• Top of columns: except for the NFKB pathway, STPs have been coded 1-17, for confidentiality reasons  
• STP activity score per STP on normalized 0-100 scale  
• Color reflects STP activity, from blue (low) to red (high activity), to facilitate interpretation  
• Statistical analysis: T-test, 2-tailed, unequal variance, orange: p<0.05; green: p<0.01

**Note:**  
• PBMCs: contain a mixture of immune cells, mostly lymphocytes and around 20% monocytes  
• Small control/patient numbers (n)  
• Healthy: control samples are from before 2020.

**Results:**  
• Compared to convalescent controls:  
• The inflammatory NFKB Signal Transduction Pathway is significantly more active in patients with 'long Covid and brain fog'.  
• Coded Signal Transduction Pathways (STPs) 5, 6 and 7 are abnormally active in patients with 'long Covid with brain fog'.  
• Healthy controls from before the pandemic differ from convalescent COVID controls. The larger heterogeneity in this group may be explained by less strict inclusion criteria (e.g. including individuals who were considered healthy but had just recovered from another infection). Another explanation may be that Covid infection has a longer term effect on the status of the immune system.  
• Abnormally active STPs inform on the pathogenesis and pathophysiology of long Covid and are potential STP-drug targets for therapy development for patients with long Covid. However, it remains necessary to determine which immune cell type(s) in the PBMCs is responsible for the observed differences.  
• This study has been undertaken in collaboration with Erasmus in a ZonMw-funded project (prior to PCNN). Results are expected in November 2025. (ZonMw, title: Characterization of aberrant cellular immune response in post-COVID, using innovative Signal Transduction Pathway technology, Record number: 8358860; with Merel Hellemons and Wim Dik from ErasmusMC)

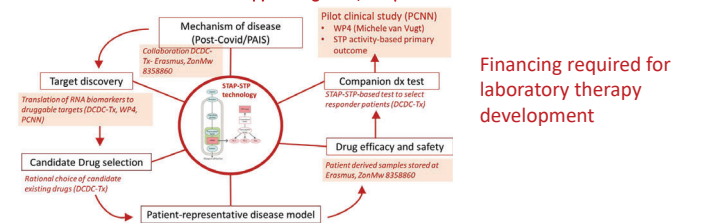
## Conclusion STAP-STP analysis

- A number of Signal Transduction Pathways, including the inflammatory NFKB pathway, are abnormally active in immune cells of long Covid patients with brain fog (despite a small n).
- Persistent abnormal activity of the NFKB STP may be a characteristic feature of 'long Covid with brain fog'. This is in line with a few preclinical Covid studies already analyzed by DCDC-Tx
- Differences in STP activity between healthy before 2020 and healthy-convalescent after 2020 suggest either differences in inclusion criteria or a long-term change in functional status of immune cells after Covid infection.
- 'Long Covid with brain fog' patients are distinct from other long Covid patients, suggesting disease subtypes

These results provide STP drug targets necessary for therapy development, using existing drugs (drug repurposing). A candidate therapy can be tested within the clinical pilot infrastructure developed within WP4 (Michele van Vugt).

Additional STAP-STP analysis results from immune cell subsets of Post-Covid patients are expected in November 2025 (collaboration with ErasmusMC) (ZonMw-funded project (prior to PCNN). Results are expected in November 2025. (ZonMw 2023, title: Characterization of aberrant cellular immune response in post-COVID, using innovative Signal Transduction Pathway technology, Record number: 8358860)

## DCDC-Tx: towards an effective therapy for long Covid/PAIS patients



# PCNN WP7: Integrale Handreiking Post- COVID

Susanne Young, Gijs Lemmers, Willem Pieters, Isolde Driesen, Alfons Olde Loohuis, Lieke Maas, Mariëlle Goossens, Narita Saija, Pascal Grootveld, Marcia Spoelder-Merkens, Henk Schers, Gert-Jan Braunstahl

## Doelstelling Integrale Handreiking Post-COVID:

Een praktische handreiking voor zorgverleners en ondersteuners voorzien van concrete instructies die richting geven aan de organisatie en uitvoering van zorg voor mensen met post-COVID.

## Wat we willen bereiken:

1. Praktische handvatten bieden voor diagnostiek, behandeling, begeleiding en organisatie van zorg, afgestemd op de zorgpraktijk
2. Verbinding en afstemming tussen disciplines en zorgdomeinen, met samenwerking als uitgangspunt
3. Gericht op de gebruiker: de handreiking ondersteunt het interdisciplinair handelen
4. Inhoud gebaseerd op expert consensus, kennis van ervaringsdeskundigen en beschikbare wetenschap

## Doelstellingen WP7

**Doel:** Ontwikkeling en implementatie van een landelijk, transmurale post-COVID zorgpad.

1. Verbinden zorgpaden
2. Kinderen en kwetsbare groepen
3. Werk, gezin en sociaal domein
4. Bekostiging
5. Kosteneffectiviteit en evaluatie

# Integrale zorg voor mensen met post-COVID

## Interdisciplinaire handreiking



### 1. Inleiding

- 1.1 Gebruikersinstructie/leeswijzer
- 1.2 Doelstelling interdisciplinaire handreiking
- 1.3 Verantwoording bronnen en werkwijze
- 1.4 Procesafspraken totstandkoming en herziening
- 1.5 Post-covid Netwerk Nederland (PCNN)
- 1.6 Colofon eindredactie

### 2. Ziektebeeld

- 2.1 Definitie post-covid
- 2.2 Multisysteemziekte
- 2.3 Symptomatologie en fenotypes
- 2.4 Ziekte beloop
- 2.5 Ziekte ernst

### 3. Diagnostiek

- 3.1 Gestructureerde anamnese of intake
- 3.2 Meetinstrumenten (vragenlijsten) voor intake en monitoring
- 3.3 Diagnostiek per symptoomcluster

### 4. Behandeling en Begeleiding

- 4.1 Veiligheid en Verantwoorde Zorg bij post-COVID
- 4.2 Huisartsenzorg
- 4.3 Multidisciplinaire zorg met zorgcoördinatie
  - 4.3.1 Zorgcoördinatie: taken en verantwoordelijkheden
  - 4.3.2 Zorgcoördinatie: competentieprofiel
  - 4.3.3 Zorgcoördinatie: Patient journey, eHealth tools en digitale ondersteuning
- 4.4 Sociaal maatschappelijk werk
  - 4.4.1 Mantelzorg
  - 4.4.2 Ziekte en Verzuim
  - 4.4.3 Werk en Inkomen

### Inhoud van de symptoom management hoofdstukken:

1. Omschrijving symptoomcluster
2. Symptomen
3. Aandachtspunten voor de behandeling in het kader van PEM en POTS
4. Mogelijkheden voor zelfzorg
5. Indicatie en verwijscriteria
6. Meetinstrumenten en monitoring
7. Praktische behandeling
8. Interdisciplinaire samenwerking
9. Aanpassingen per leeftijdscategorie en kwetsbare groepen
  - 9.1 Kinderen
  - 9.2 Ouderen
  - 9.3 Huisgebonden patiënten
  - 9.4 Patiënten met een migratieachtergrond
  - 9.5 Patiënten met beperkte gezondheidsvaardigheden
10. Vergoeding en zorgverzekering
11. Documentatie
12. Colofon

- 4.5 Symptoom management
  - 4.5.1 Ademhaling en stem- en slikproblemen
  - 4.5.2 Vermoeidheid en energieverdeling
  - 4.5.3 Cognitieve klachten en overprikkeling
  - 4.5.4 Slaap
  - 4.5.5 Pijn
  - 4.5.6 Hormonale disregulatie
  - 4.5.7 Immunocinatie en gastro-intestinale klachten
  - 4.5.8 Disautonomie en orthostatische intolerantie
  - 4.5.9 Psychische hulp: Ondersteuning bij chronische ziekte, zingeving en rouwverwerking

5. Langdurige arbeidsongeschiktheid en invaliditeit
6. Regionale netwerken en implementatie
7. Bekostiging en vergoedingsroutes

## Procesafspraken voor het reviewproces van de Handreiking



## Fasering

2025 Q4: H1, H2, H3 En delen van H4

2026 Q1/Q2: Overige hoofdstukken en aanvullingen

2026 Q3/Q4: Overige hoofdstukken en aanvullingen

2027 Q1: Oplevering Handreiking

[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)