

ONDERZOEKSAGENDA Q-KOORTS EN DE LANGETERMIJNEFFECTEN:

Q-koorts vermoeidheidssyndroom (QVS)
en chronische Q-koorts (CQK)



MEER RAADSELS ONTSLUIEREN!



Augustus 2021

Deze onderzoeksagenda is in opdracht van Q-support tot stand gekomen op basis van nauw overleg tussen onderzoekers en patiënten. Q-support bedankt alle betrokkenen voor hun bijdrage en inzet. Augustus 2021.

INHOUD

ONDERZOEKSAGENDA Q-KOORTS EN DE LANGETERMIJNEFFECTEN: Q-Koorts Vermoeidheidssyndroom (Qvs) en Chronische Q-Koorts (Cqk)

1. INLEIDING	2
Achtergrond	2
Aanleiding	2
Opdracht	3
Doel	3
Werkwijze	4
2. ONDERZOEKSPROGRAMMA	5
Personalised medicine	5
Onderzoeks prioriteiten	5
Synergie met onderzoek naar andere aandoeningen	10
3. IMPLEMENTATIE	12
Personalised medicine	12
Dataverzameling en cohorten	12
Onderzoek infrastructuur	12
Participatie	13
Communicatie en educatie	13

1. INLEIDING

ACHTERGROND

Q-koorts is een ziekte die mensen krijgen door een bacterie, *Coxiella burnetii*. Van deze Q-koortsbacterie kunnen mensen direct na de besmetting acute Q-koorts krijgen. Dan kun je een longontsteking hebben of klachten die lijken op griep. Ook zijn er veel mensen die geen klachten krijgen nadat ze besmet zijn geraakt met de Q-koortsbacterie. Meestal ruimt het lichaam de bacterie op. Maar niet altijd.

Bij ongeveer 2% van de mensen die besmet zijn geraakt blijft de bacterie langere tijd in het lichaam. De bacterie zorgt dan voor een langdurige infectie. Dat heet **chronische Q-koorts (CQK)**. Chronische Q-koorts is een ziekte die soms pas maanden of jaren na besmetting met de Q-koortsbacterie wordt vastgesteld. Mensen die chronische Q-koorts hebben kunnen ernstige klachten krijgen en zelfs overlijden. Mensen met hartklep- en vaataandoeningen of met een verzwakte afweer hebben meer kans op chronische Q-koorts. Vaak geeft chronische Q-koorts onduidelijke klachten. Ze vallen niet op bij de klachten die veel mensen al hebben van hun andere aandoeningen. Om chronische Q-koorts te behandelen is een zeer langdurige antibioticakuur nodig en soms een operatie.

Soms houden mensen nog lange tijd ernstig gebrek aan energie en andere kenmerkende klachten na een acute Q-koortsinfectie. Deze chronische ziekte heet **Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS)**. Bij patiënten met QVS is niet alleen sprake van onvermogen om energie te genereren, vaak hebben ze verschillende klachten, zoals concentratiestoornissen, hoofdpijn, gewrichtspijn en spierpijn en terugslag na inspanning (Post Exertional Malaise, PEM). Over QVS is wereldwijd weinig kennis. Het is niet bekend hoe het ontstaat. Patiënten met QVS hebben een verminderde gezondheidssituatie, ervaren veel last en beperkingen in hun dagelijkse leven en kunnen vaak hun werk niet meer (volledig) uitvoeren. Het is belangrijk dat zorgverleners en werkgevers daar aandacht voor hebben. Voor patiënten is erkenning van de klachten en van de ziekte van belang. Behandeling met antibiotica werkt niet. Patiënten zoeken naar oplossingen maar een effectieve oplossing is er op dit moment niet.

AANLEIDING

In deze periode van de COVID-19 pandemie, is het van belang terug te denken aan de Q-koortsuitbraak in Nederland (tussen 2007 en 2010). In Nederland hadden geiten en schapen Q-koorts. Deze dieren kunnen de ziekte overdragen op mensen. Ruim 50.000 mensen raakten besmet, met name in Noordoost-Brabant maar in elke provincie zijn besmettingen gemeld. Naar schatting ondervindt 20% van de patiënten nog steeds langetermijngevolgen. De klachten betreffen ernstige vermoeidheid (87%), concentratie- en geheugenproblemen, spier- en gewrichtsklachten en hart- en vaatklachten/kortademigheid (alleen bij chronische Q-koorts). Ook op sociale participatie en arbeid zijn de langetermijngevolgen van Q-koorts groot; 55% werkt veel minder of in het geheel niet meer ¹(Bronner et al., 2019).

De behandeling van CQK en QVS is volledig anders. De behandelprotocollen voor CQK zijn gecompliceerd maar relatief helder en het effect van de lange duur van de behandeling is bekend. Ondanks een optimale behandeling overlijdt nog steeds meer dan 20% van de patiënten met een bewezen chronische Q-koortsinfectie. ²(Van Roeden et al., 2019).

QVS-patiënten vragen om erkenning van de ziekte, zoeken naar oplossingen en proberen van alles zonder dat er veel helpt. De energie komt niet terug, en het accepteren van deze situatie vraagt veel van mensen.

¹ Zorg voor Q-koorts beter bekeken. M.Bronner, S.Polinder, V.Erasmus. ErasmusMc, 2019.

² Chronic Q fever-related complications and mortality: data from a nationwide cohort. S.E. van Roeden, P.C. Wever, L.M. Kampschreur, P.Gruteke, W. van der Hoek, A.I. M. Hoepelman, C. P. Bleeker-Rovers, J. J. Oosterheert. Clin Microbiol Infect 2019, 25(11):1390-1398. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.11.023

Er is onderzoek gedaan, maar twee grote vragen blijven:

1. Waarom wordt de één wel heel erg ziek en de ander niet;
2. Zijn er behandelingsmogelijkheden voor de langetermijneffecten?

Patiënten, artsen, onderzoekers en epidemiologen vinden dat er meer onderzoek nodig is over de volle breedte van fundamenteel medisch wetenschappelijk, klinisch/therapeutisch, epidemiologisch, veterinaire, revalidatie en gezondheidszorgorganisatie onderzoek, inclusief het sociale en welzijn domein. Veel geiten en schapen krijgen vanaf 2010 een inenting tegen Q-koorts. Daarom komt Q-koorts in Nederland nu bijna niet meer voor. Maar dat laat onverlet dat er een blijvende spanning is in Nederland tussen de omgevingseffecten van de landbouwsector en de publieke gezondheid. Veel mensen maken zich hier zorgen over. 'One Health' is niet voor niets een belangrijk thema³.

OPDRACHT

Q-support is een expertisecentrum voor Q-koorts waar zowel patiënten als (medische) professionals een beroep op kunnen doen. Q-support onderscheidt zich in de zorg voor Q-koortspatiënten met een integrale, domeinoverstijgende aanpak. Dat wil zeggen dat er aandacht is voor alle aspecten van het leven waar de ziekte invloed op heeft: lichamelijke en geestelijke gezondheid, sociaal leven en werk & inkomen. Q-support werkt samen met verschillende partijen aan de ondersteuning van Q-koortspatiënten en fungeert als steun- en adviespunt. Het is een vraagbaak voor patiënten en voor alle professionals die een rol spelen bij het adviseren en begeleiden van Q-koortspatiënten. Bovendien werkt Q-support aan de kennisvermeerdering van professionals over Q-koorts. Er is specifieke deskundigheid op medisch, juridisch en arbeidsdeskundig gebied.

Q-support is sinds 2013 in opdracht van het ministerie van VWS actief in patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek. Onderzoek vormt een essentieel onderdeel van de academische trias van patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek die Q-support gestalte wil geven. Nieuwe kennis en inzichten in CQK en QVS leggen de basis voor goede patiëntenzorg en actueel onderwijs. In haar eerste fase heeft Q-support een aantal onderzoeken naar Q-koorts geïnitieerd. Momenteel heeft Q-support die opdracht en de bijbehorende middelen niet, maar zet zich nadrukkelijk in om meer onderzoek naar Q-koorts te laten doen. Onder meer met een onderzoeksagenda voor de komende jaren, opgesteld door een groep experts, bestaande uit professionals (onderzoekers, artsen en behandelaars), Q-support, ervaringsdeskundigen en patiëntvertegenwoordigers van Q-uestion. Tezamen vormt deze groep het 'Qonsortium'.

De opdracht aan het Qonsortium is om met een breed gedragen onderzoeksagenda te komen die richtinggevend is voor toekomstig onderzoek. Onder doel en werkwijze wordt deze opdracht verder uitgewerkt.

DOEL

Q-support is een laagdrempelig expertisecentrum voor patiënten en professionals waar met kennis van Q-koorts het verschil wordt gemaakt. Er wordt, in samenspraak met de patiënt, breed ingezet op de gevolgen van de ziekte, kennis opgebouwd en gedeeld.

Het doel van de onderzoeksagenda is om dringende kennisvragen te identificeren waar nader onderzoek voor nodig is. Het beantwoorden van deze kennisvragen moet ervoor zorgen dat patiënten met QVS en CQK in de toekomst beter geholpen kunnen worden.

³ 'One Health' is een interdisciplinaire samenwerking om de gezondheid van mensen, dieren en milieu te verbeteren. One Health richt zich o.a. op infectieziekten die van dier op mens kunnen overgaan.

Daarnaast is de onderzoeksagenda bedoeld om voldoende draagvlak te creëren onder belanghebbenden. De onderzoeksprioriteiten worden gedragen door een complex veld van betrokkenen, die de resultaten van het onderzoek in hun professionele praktijk kunnen gaan gebruiken. Om ervoor te zorgen dat de uitkomsten van het onderzoek echt verschil gaan maken voor de situatie van patiënten, is het van belang dat zij blijvend betrokken zijn. De participatie van en met patiënten is cruciaal in de implementatie van de onderzoeksagenda. Alleen zó zal de situatie van patiënten op het terrein van gezondheid, welzijn en arbeid kunnen verbeteren.

WERKWIJZE

Het proces om te komen tot deze onderzoeksagenda is in feite gestart op het moment dat de mogelijkheid voor Q-support om zelf onderzoek te financieren ophield, terwijl duidelijk was dat er nog veel open vragen waren.

De input voor de agenda bestaat uit verschillende documenten en informatiebronnen (zie hieronder) en een aantal bijeenkomsten met experts, zowel ervaringsdeskundigen als professionals. De eerste expertbijeenkomst was op 29 augustus 2019. Begin 2020 is het vervolg gestart, maar door de COVID-19 pandemie kon daar niet eerder dan in het najaar een vervolg aan worden gegeven. Op 19 en 23 november 2020 kwamen ervaringsdeskundigen en professionals (apart) online bijeen om in werksessies te spreken over een brede selectie aan onderwerpen afkomstig uit vele documenten. Het bleek dat de overeenkomsten over de gewenste prioriteiten groot was. Daarom is een gemeenschappelijke workshop gepland op 10 en 11 juni 2021 om aan de hand van dit werkdocument:

- a) de hoofdvragen te bevestigen, en
- b) voor elk van de hoofdvragen verdere details en prioriteiten te benoemen.

Deze zijn verwerkt in deze definitieve onderzoeksagenda die op 3 september 2021 wordt aangeboden.

Documenten:

- Onderzoeksvragen patiënten met Q-koorts; Aanbevelingen aan stichting Q-support. M. Van Santvoort, 2016.
- Tot hier...en nu verder. Eindrapportage Q-support, 2013-2018
- Lijst met onderwerpen uit 2018 ter voorbereiding op overleg met ZonMw (focus op Vernieuwingsimpuls (VIMP)-geld).
- Verslag expertbijeenkomst, augustus 2019
- Zorg voor Q-koorts beter bekeken. M.Bronner, S.Polinder, V.Erasmus. ErasmusMc, 2019.
- Q-koorts Monitor 2020, Q-support.
- Onderzoeksagenda ME/ CVS. ZonMw, December 2020
- In the wake of the pandemic; Preparing for Long COVID. WHO Policy brief 29, 2021
- Sinds 2018 houdt het RIVM een overzicht bij van alle onderzoeks-databestanden over Q-koorts in Nederland. Kijk op [Overzicht van alle Q-koortsonderzoeken | RIVM](#)

Het overzicht van Q-koortsonderzoeken –net als COVID onderzoeken- is voor patiënten en burgers niet altijd toegankelijk. In het kader van ‘open science’ zou het goed zijn de pdf’s van de onderzoeken als download beschikbaar te maken. Ook een inventarisatie van internationaal onderzoek zou op deze plek beschikbaar kunnen komen. Dat komt de informatievoorziening ten goede.

2. ONDERZOEKSPROGRAMMA

PERSONALISED MEDICINE

Personalised Medicine gaat over precies de juiste en voldoende zorg voor elke individuele patiënt. De patiënt kan – indien gewenst – continu van betrouwbare informatie worden voorzien over de eigen gezondheid om vervolgens weloverwogen keuzes te kunnen maken uit zoveel mogelijk effectieve en betaalbare interventies. Om dit voor het groeiende aantal patiënten met chronische aandoeningen mogelijk te maken, is het nodig dat zowel de verwerving van kennis als de organisatie van de zorg veranderen. Personalised Medicine vraagt om een totaal andere kijk op ziekten, patiënten en data. Het begint ermee dat we niet langer kijken naar de grootste gemene deler, maar juist nieuwsgierig worden naar de verschillen tussen patiënten. Variatie staat hiermee centraal!

ONDERZOEKSPRIORITEITEN

Samenvattend komen de volgende onderwerpen als haalbaar en noodzakelijk naar voren:

1. Betere mogelijkheden om de **diagnose** CQK en QVS te kunnen stellen. Wat zijn determinanten van het ontwikkelen van QVS na acute Q-koorts (m.a.w. wie krijgt QVS?). Dit is mogelijk ook relevant voor COVID-19. Diagnostiek is belangrijk om een aandoening tijdig te herkennen en zo mogelijk te behandelen. Zowel voor Q-koortsvermoeidheidssyndroom als chronische Q-koortsinfectie zijn de diagnostische mogelijkheden niet optimaal. Recent onderzoek bevestigt dat nog eens voor chronische Q-koorts.⁴ (Buijs et al., 2021). Het is van belang niet alleen statische maar ook functionele testen te doen voor het stellen van de diagnose en initiëren van een behandeling, maar ook voor erkenning en begrip voor patiënten en hun omgeving. Patiënten kunnen dan zelf uiteindelijk de ziekte accepteren. Gezamenlijk kunnen zij (zorgverlener en patiënt) vaststellen wat er aan de hand is en dan de punten oppakken waarop invloed uit te oefenen valt en vaststellen wat je ermee wil bereiken.
 - *Onderzoek naar betere diagnostiek tijdens follow-up van chronische Q-koortsinfectie onder behandeling (bijv. immunologische testen, serologie, PCR en beeldvorming, FISH) om beter samen met de patiënt het tijdstip van het einde van de behandeling te kunnen bepalen en beter vast te kunnen stellen wanneer de behandeling aangepast moet worden om complicaties te voorkomen. Bij prioritering vaststellen wat de meeste impact heeft vanuit het patiëntenperspectief.*
 - *Onderzoek naar het onderverdelen van QVS in verschillende subcategorieën door het integreren van diverse gegevens, uit verschillende bronnen, om daarmee ook het vervolg en de interventies op maat te monitoren. Het gaat om combinaties van de vele symptomen die mensen hebben sinds zij ziek zijn. Fish test kan mogelijk ook bij QVS een bijdrage leveren in de diagnostiek. Een voorstel is een onderzoek naar het nut van een jaarlijkse check van patiënten bij huisarts of specialist om het verloop van de ziekte te erkennen en vast te stellen. Mogelijk ten aanzien van COVID, “cross overs” en gemeenschappelijke noemers vaststellen.*
 - *Het zou een doorbraak kunnen zijn als onderzocht wordt waarom het opruimen van de Coxiella bacterie niet goed verloopt. Dat is nog niet onderzocht. De fundamentele onderzoeksvraag moet hiervoor goed worden gedefinieerd.*
2. Voor CQK en QVS lijkt het onderliggende probleem dat het **immuun- en ontstekingsstelsel** is ontregeld. Met biomedisch onderzoek kan uitgezocht worden op welke wijze het immuunsysteem gemoduleerd kan

⁴ Still new chronic Q fever cases diagnosed eight years after a large Q fever outbreak. S.B. Buijs, C.P. Bleeker-Rovers, S.E. van Roeden, L.M. Kampschreur, A.I.M. Hoepelman, P.C. Wever, J. J. Oosterheert. *Clinical Infectious Diseases* 2021, 05-24. DOI: 10.1093/cid/ciab476

worden. Met kleinschalige (n=1) interventies gericht op het immuunsysteem is het doel om het ziektebeloop positief te beïnvloeden. Met n=1 wordt bedoeld dat iedere patiënt zijn eigen controle is. Hieruit probeert men te leren en te zien of er een potentiële werkzaamheid is. Het hangt van de effectgrootte af, hoeveel mensen hiervoor nodig zijn.

- *Met klein-moleculaire immuunsysteem mediërende stoffen onderzoeken of er goede n=1 designs opgezet kunnen worden om te kijken of het mogelijk is de falende immuun reactiviteit aan te pakken. Dit kan voor zowel QVS als CQK. Professionaliseren van de n=1 testen is heel goed uitvoerbaar. Met de grootste kanshebbers vervolgens grotere studies opzetten. Uit de literatuur komen stoffen naar voren als: HDAC-inhibitors, NOD-like receptor inhibitors, inflammasoom remmers, gamma interferon, anti-IL10, of checkpoint inhibitors.*
 - *Het effect van trained immunity op QVS. Dit berust op de waarneming dat een aantal mensen met Long COVID zich beter ging voelen na de vaccinatie. Dit zou voor QVS systematisch onderzocht kunnen worden (placebo versus specifieke Q-koorts vaccinatie). Dit is een haalbare studie, ook in een n=1 context.*
 - *Wat zijn de immuun-gemedieerde effecten bij CQK en QVS? Hoe komt het dat sommige mensen veel meer QVS-klachten hebben dan anderen? Zijn er groepen mensen met een genetische 'opmaak' die gevoeliger voor deze bacterie zijn? En zo ja, door welk(e) eiwit(ten) wordt dit gemedieerd? Dit is een lange termijn vraag.*
 - *Zijn er effecten van blootstelling aan intensieve veehouderij/ luchtvervuiling/ fijnstof/ endotoxine op de 'priming' van het immuunsysteem, waardoor het immuunsysteem daaropvolgend anders reageert? Dit is gebaseerd op de waarneming dat in Nederland de Q-koorts uitbraak anders is verlopen met een grotere omvang dan elders, met name in Noordost-Brabant waar ook tijdens de COVID-pandemie meer mensen ziek werden.*
3. Overeenkomsten en verschillen tussen QVS en risico op Long COVID: wat zijn de genetisch gekoppelde factoren? Bij COVID-infectie is al vroeg het integrale probleem van Long COVID onderkend, in tegenstelling tot QVS en CQK waar patiënten in de loop van de tijd ernstige en langdurige klachten hebben ontwikkeld. Desalniettemin kan Long COVID veel van Q-koorts leren, ook ten aanzien van type klachten, beloop en sociale impact. Bij Long COVID vindt sneller betere dataverzameling plaats. Het is daarom goed te wachten op de resultaten uit COVID-onderzoek of er symptomen zijn die wijzen op ontwikkeling van langdurige (>6 maanden) klachten en dan te beoordelen of die relevant zijn voor Q-koorts. Bij Q-koorts is er een bacterie die de ziekte veroorzaakt. Bij COVID gaat het om een virus. Hierin moet men een scherp onderscheid maken. Echter, de langetermijneffecten lijken vergelijkbaar.
- *Inzicht in de oorzaken van gewrichtspijn en chronische (spier)pijn; hoofdpijn, brain fog (niet helder kunnen denken, een gevoel van mist in je hoofd) en concentratie; alsmede slaapproblemen. Belangrijk is ook Postexertionele malaise (PEM) oftewel de 'terugslag na inspanning'. Dit komt heel veel voor en verergert na fysieke spanning. PEM is invaliderend maar wordt nog niet onderzocht in de context van QVS (er is wel kennis is opgebouwd in de context van ME/CVS). Het leidt tot gebrek aan energie, het onvermogen om energie te produceren en daarvan te herstellen. Eerder onderzoek wijst op een mogelijke verandering in de mitochondriën bij QVS. Het gaat om het brede scala aan langetermijneffecten.*
 - *Welke factoren zijn gerelateerd aan een gunstig beloop van QVS en Long COVID? Zijn er gunstige factoren, of hoopvolle trajecten? Deze positief geformuleerde stelling ondersteunt alle onderzoek dat blijft kijken naar mogelijkheden.*
4. Databases voor CQK en QVS, om met deep phenotyping profielen 'treatable traits' te kunnen identificeren alsmede welke factoren de 'levensloop' van QVS en CQK beïnvloeden. Personalised Medicine, en dus echt

specifieke info per patiënt, is mogelijk op basis van big data en predictiemodellen die vervolgens resulteren in risicomodellen (op populatie en patiënt niveau). Waar mogelijk zouden de datasets op één plek moeten zijn met behandelaars die een interpretatie kunnen geven aan de data. De regie voor de big data zou op een andere plek kunnen plaatsvinden. Dit hangt af van de onderzoeksvraag. Dit geldt ook voor COVID-data. Vanuit het perspectief van 'big data' is de regievoordersrol een belangrijk punt van aandacht. De belangrijkste les voor een volgende uitbraak is, dat men vanaf het begin de gegevens van de groep met CQK en de groep met QVS apart in een database verzamelt. De huidige situatie voor CQK en QVS-databases verschilt significant.

- *CQK: Er is een nationale database met goed gedocumenteerde datasets, van circa 500 CQK patiënten. Er komen nog steeds CQK-patiënten bij: het totale aantal patiënten is mogelijk groter dan gedacht. Jaarlijks worden er nog zo'n 25 chronische Q-koortspatiënten ontdekt. Met deze database zijn al veel vragen beantwoord. Deze investering is het meer dan waard geweest.*
 - *QVS: Er is een nationale database in ontwikkeling op initiatief van Q-support, die uit twee onderdelen zal bestaan. Het eerste deel is gebaseerd op een met meerdere partijen afgestemde vragenlijst (de monitor) voor een breed onderzoek dat vier jaar duurt. Dit vindt plaats onder leiding van het ErasmusMC. Het invullen van de vragenlijst is gekoppeld aan de jaarlijkse check-up met een medisch adviseur van Q-support. De QVS-database heeft tot doel QVS-patiënten blijvend te monitoren om langetermijngevolgen te (er)kennen. Het blijft ingewikkeld om jaren na de epidemie nog een diagnose QVS te stellen. Het is belangrijk om de langetermijngevolgen te kunnen koppelen aan de klinische data. Daarom is de koppelbaarheid van de datasets van belang. Vervolgens kunnen de verbanden worden gelegd. De onderzoeksvraag bij een QVS-database kan zich richten op wat de effecten zijn van diverse soorten interventies, zoals fysiotherapie, ergotherapie, voeding. Er is inmiddels een lange periode verstreken, waarin vaak meerdere interventies zijn geprobeerd. Ondanks dat de mensen die zijn hersteld in de QVS-database ondervertegenwoordigd zullen zijn, is het interessant de QVS-patiënt te volgen.*
 - *Hergebruik van data uit niet Q-koorts specifieke databases: er is al veel klinische informatie en informatie via vragenlijsten beschikbaar, ook uit de eerste lijn, en kwaliteitsregistraties. Wat dient er opnieuw opgezet te worden en wat kan gebruikt worden uit bestaande databases? Is dit nodig van alle patiënten of kan er volstaan worden met een steekproef? Het is verstandig de kans te benutten om databases steeds opnieuw te gebruiken (cf. de FAIR regels voor hergebruik van data). In het kader van de AVG kunnen goede afspraken worden gemaakt. Er is hiervoor een regievoerder nodig met ideeën over de mogelijkheden en haalbaarheid.*
5. Oplossingen voor 'cognitie' en neuro-inflammatie. Bij veel aandoeningen blijkt dat de cognitie (mentale activiteiten) is aangetast en niet meer terugkomt op het oorspronkelijke niveau. Cognitieve problemen zouden een relatie kunnen hebben met neuro-inflammatie. Met neuro-inflammatie worden de laaggradige ontstekingen bedoeld, vaak in de witte bloedcellen rondom de hersencellen. Door neuro-inflammatie komen lokaal cytokines vrij die hun invloed kunnen hebben op de hersencellen, waardoor de klachten zouden kunnen ontstaan. De beperkende effecten van neuro-inflammatie zijn dat de patiënt, zoals deze het zelf formuleerde, het gevoel heeft cognitief over een zandweg voort te ploeteren terwijl men de vierbaans snelweg gewend was voor de ziekte toesloeg. Het is relevant aan te sluiten bij Long COVID onderzoek.
- *Wat is de rol van neuro-inflammatie bij QVS? Verklaart dat mogelijk ook de 'brain-fog' bij Long COVID? En wat is de rol van cytokines (ontstekingsfactoren) en activatie van de kynurenine-route (betrokken bij bijvoorbeeld gedrag en slaap) in neuro-inflammatie. Door de neuro-inflammatie worden er (TSPO) eiwitten gevormd in het hoofd. Er zijn inmiddels nieuwe TSPO-tracers voor scans van het hoofd om geactiveerde microglia te meten. Er is COVID onderzoek opgezet naar cognitie en brainfog met behulp van de nieuwe TSPO-scanners. Er zou een subgroep QVS mee kunnen doen met het grotere onderzoek bij Long COVID, waarbij de strategie zou kunnen zijn om eerst te kijken hoe het bij COVID gaat met de nieuwe tracer.*

Belangrijk blijft dat er goede controles moeten zijn, die op hetzelfde moment door de scan gaan en dezelfde mate van stress hebben ondergaan.

- *Bestaat er een test die cognitieve belastbaarheid bij QVS kan vaststellen? Een goede mogelijkheid zou zijn om NeuroPsychologisch Onderzoek (NPO) te doen in combinatie met een functionele MRI (bijvoorbeeld in het Donders Instituut). Onderzoek naar het Chronische Vermoeidheidssyndroom liet op de functionele MRI zien dat er andere hersengebieden ingeschakeld worden om bepaalde executieve functies te doen. Dit klopt met het beeld van de zandweg zoals hierboven aangegeven. Dit is nooit bij QVS onderzocht, maar zou een heel nuttig onderzoek zijn.*
 - *Het opzetten van het NPO/fMRI-onderzoek zou goed gecombineerd kunnen worden met het gebruik van medicatie zoals Dexamfetamine en Concerta. Hiermee kan tijdelijk de brainfog opgeheven worden, maar het beklift niet en kan ernstige bijwerkingen hebben. Daarom is zulke medicatie aan strikte begeleiding gebonden. Men zou de functionele MRI kunnen doen met en zonder amfetamine en onderzoeken wat er dan gebeurt bij QVS en controle. Dit kan meer inzicht geven in de processen in het brein die worden aangezet om mogelijk aangrijpingspunten te geven naar behandeling. En hiermee kan de quote over de zandweg daadwerkelijk gevisualiseerd worden.*
 - *Wat is de rol van het epigenoom bij neuro-inflammatie? Het is geen makkelijk onderzoek om naar methylering van DNA te kijken in relatie tot neuro-inflammatie en daar verklaringen uit te halen. Maar het heeft zeker de aandacht, vooral voor QVS. Humanin + MOTS-c zijn twee eiwitten die een mitochondriële functie hebben en uit eerder onderzoek naar voren kwamen als mogelijke factoren die een rol spelen bij het ontstaan van QVS. De mitochondriën zijn de energiefabriekjes van alle cellen. Bevestiging van deze resultaten in onafhankelijk onderzoek is nog nodig.*
6. *Wat heeft de patiënt nodig en hoe kan dit aangeboden worden? Dat is de eerste vraag om te beantwoorden omdat voor patiënten niet altijd duidelijk is waaraan men behoefte heeft en hoe men regisseur van het eigen leven zou kunnen worden. Gepersonaliseerde, patiënt-geregisseeerde zorg betekent dat de CQK en QVS-patiënt geholpen wordt om zelf aan het roer te staan om diagnostiek en behandeling te monitoren en te evalueren. Daar hoort ook bij zelf te definiëren wat kwaliteit van leven voor jou betekent als QVS- of CQK-patiënt, omdat dit niet voor iedereen hetzelfde is. Voor CQK-patiënten is de situatie concreter (therapie, bijwerkingen medicatie) maar is er een kans op levensbedreigende complicaties en overlijden; voor QVS-patiënten is de zoektocht naar erkenning en oplossingen onzekerder. Het gaat bij QVS om acceptatie en teleurstelling over de ziekte en het feit dat er geen behandeling is. Betrekken van familie/gezin kan hierbij helpen.*
- *Welke multidisciplinaire benaderingen bieden perspectief? Leefstijl, ergotherapie, anders? Ergotherapie kan op een praktische manier inzichtelijk maken wat men kan doen en waarvan men energie krijgt. De complexiteit van de aandoening is heel groot en juist dan kan multidisciplinariteit van belang zijn.*
 - *Hoe kunnen gevalideerde en klinisch relevante uitkomstmaten (PROMS - patient reported outcome measures) over zaken waar alleen patiënten betrouwbare uitspraken over kunnen doen, zoals bijv. vermoeidheid, ook ingezet worden om behoeften te meten, en waar men het meeste tegenaan loopt. Dat gaat over klachtenpatronen, verwachtingen voor de komende jaren, verwachtingen omtrent de zorgverleners en het netwerk. In de vragenlijst die voor de QVS-database (zie 4) wordt ontwikkeld, komt dit aan de orde.*
 - *Voor QVS: Belangrijk is de erkenning van de ziekte en hoe fysiek, sociaal en mentaal vorm te geven aan wat nog mogelijk is. Welke plaats is er eventueel voor Cognitieve Gedragstherapie (CGT), Acceptance Commitment Therapy (ACT) of mindfulness?*

- *Welke e-health toepassingen zijn beschikbaar en op welke manier kunnen deze het beste worden ingezet? (Zie ook ervaringen met Parkinson). Dit heeft alleen zin als de vragen hierboven een duidelijk perspectief en/of richting geven. Veel mensen hebben meer behoefte aan persoonlijk contact dan aan een app, maar voor jongeren kan het een oplossing zijn.*

7. Wat zijn de maatschappelijke gevolgen van de Q-koorts epidemie? Erkenning en kennis hebben van de ziekte en hoe daarnaar te handelen is van belang. Er is verschil in QVS en CQK-patiënten. Artsen opleiden en ze informeren waar de kennis gehaald kan worden, bijvoorbeeld bij Q-support. Welke kosten zijn hiermee gemoeid, ten aanzien van de zorg en van het arbeidsproces? Wat is de maatschappelijke prijs die patiënten betalen, zoals geen werk meer en beperkte participatie in de maatschappij? Er is veel intramurale zorg gedurende het eerste jaar, daarna zijn er wisselende zorgpaden waarbij QVS-patiënten niet veel meer in het ziekenhuis gezien worden.

- *Met de jaarlijkse Q-koorts monitor de maatschappelijke kosten nog beter in kaart brengen en opvolgen. Een vragenlijst is uitgezet waarin wordt gevraagd welke zorg de patiënten hebben gehad, van begin tot nu. Welke zorgpaden zijn er gevolgd, welke zorgaanbieders zijn in beeld; en welke patronen zijn ontstaan in dit proces? Het gaat om QVS en CQK-patiënten met verschillende ziektebeelden en kenmerken die verschillende soorten zorg ontvangen. De langetermijnontwikkeling van Q-koorts patiënten is gevolgd en ook het aantal patiënten dat zorg heeft ontvangen. Maar welke onderzoeksvraag moet worden beantwoord en vooral met welk doel? Goede zorg in welke vorm dan ook, voorkomt onnodige kosten.*
- *Belangrijk onderdeel daarvan is de (h)erkenning en screening door huisartsen. Cursussen voor de eerstelijnszorg voor de bewustwording en opleiding van die eerstelijnszorg is cruciaal om omgeving gerelateerde klachten/ infecties te kunnen identificeren om onnodige kosten en ellende te voorkomen.*
- *Meten van de kwaliteit van zorg, door op een gestructureerde manier patiënten te vragen hoe zij de effecten en effectiviteit van een gepersonaliseerde, multidisciplinaire benadering ervaren. Zorg op maat impliceert een afgebakende periode, maar QVS en CQK is chronisch. Vaak gaat het niet alleen om herstel maar ook om erkenning en begeleiden van de patiënt. Door verschillende patronen in zorgpaden, is te zien hoe zich dat vertaalt op de arbeidsmarkt. Daar kan een kostenplaatje aan worden gehangen.*
- *Het actualiseren van kennis over QVS bij arbeidsdeskundigen, bedrijfsartsen en verzekeringsartsen verdient permanente aandacht; erkenning en herkenning is nodig en nog steeds worden verschillen in kennis en begrip gezien. Het ziektebeeld vaststellen is lastig, mede omdat het vaak momentopnames zijn. Scholing en instructie aan deze groep is blijvend essentieel. Er is veel overlap met COVID, waar dit nu goed wordt opgepakt. De ervaring uit het verleden met Q-koorts kan weer worden ingezet.*
- *Doelmatigheidsonderzoek ter evaluatie van de zorg en begeleiding rondom Q-koorts patiënten in Nederland. Dit kan bestaan uit 1) een kostenstudie en 2) een Maatschappelijke Kosten-Baten Analyse (MKBA) voor Q-koorts in Nederland. Met een kostenstudie kunnen de kosten van Q-koorts in totaal en per domein (gezondheidszorg, arbeid en sociaal domein) in kaart worden gebracht. Met de MKBA kan in kaart gebracht worden wat de kosten en baten (breder dan alleen medische zorg, ook bijvoorbeeld arbeidsverzuim) zijn voor meerdere zorg/beleidsscenario's. Een MKBA biedt een overzicht van de voor- en nadelen van maatregelen, voor de maatschappij als geheel evenals voor afzonderlijke partijen, ter ondersteuning van besluitvorming. Een MKBA kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd voor de jaarlijkse medische check voor QVS-patiënten.*

Tenslotte, onderzoek naar het microbioom (in eerste instantie op de agenda gezet) bleek na de workshops van 10 en 11 juni 2021 geen prioriteit. Geconcludeerd werd om de ontwikkelingen met betrekking tot het microbioom te blijven volgen en mocht er aanleiding zijn dit terug op de agenda plaatsen.

SYNERGIE MET ONDERZOEK NAAR ANDERE AANDOENINGEN

De onderzoeksagenda voor Q-koorts staat niet alleen. Er zijn meerdere aandoeningen met symptomen die lijken op die van CQK of QVS waar ook geen antwoord op is. Soms worden deze aandoeningen door een infectie veroorzaakt zoals bijvoorbeeld de ziekte van Lyme en Covid-19. En in andere gevallen zoals ME/CS gaat het om aandoeningen waar het immuunsysteem aangetast is. Het is van belang kennis te hebben van en aan te sluiten bij onderzoeksvragen die bij deze aandoeningen zijn geformuleerd, en daar waar mogelijk gebruik te maken van elkaars expertise. Vandaar dat hieronder enkele onderzoeksagenda's en breed gedeelde onderzoeksvragen zijn opgenomen. Het geeft aan hoezeer er onderzoek nodig is op dit terrein.

Myalgische Encefalitis (ME)/Chronisch Vermoeidheidsyndroom (CVS)

In 2019 heeft de minister voor Medische Zorg en Sport aan ZonMw gevraagd om een onderzoeksagenda ME/ CVS te ontwikkelen, waarin toekomstige biomedische onderzoekslijnen worden geformuleerd. De onderzoeksagenda dient als opstap naar het inrichten van een onderzoeksprogramma op dit gebied. Voor het opstellen van de onderzoeksagenda heeft ZonMw een stuurgroep Onderzoeksagenda ME/CVS ingesteld, bestaande uit patiënten, zorgverleners en onderzoekers. In mei 2020 heeft ZonMw de definitieve onderzoeksagenda vastgesteld en naar de minister gestuurd.

Deze ME/CVS stuurgroep adviseert een biomedisch onderzoeksprogramma in te richten. Omdat veel buitenlands onderzoek naar ME/CVS niet of onvoldoende gevalideerd is, zal binnen het beoogde onderzoeksprogramma ME/CVS ook ruimte moeten zijn voor replicatieonderzoek. Onderzoek binnen het beoogde onderzoeksprogramma kan betrekking hebben op de volgende onderzoekslijnen:

- Fundamenteel onderzoek
Onderzoek naar (chronische) immuun-activatie, het immuun-metabolisme en neurologische afwijkingen; beeldvormend onderzoek naar afwijkingen in hersenenfunctie; onderzoek naar de cellulaire energiehuishouding.
- Epidemiologisch onderzoek
Onderzoek gericht op het ontstaan van ME/CVS binnen (epi)genetische factoren, omgevingsfactoren en/of infectieuze oorzaken; longitudinaal onderzoek naar het beloop van ME/CVS; onderzoek gericht op een betere beschrijving van ME/CVS.
- Klinisch onderzoek
Het ontwikkelen van symptoombestrijding; het testen van therapieën bekend uit andere aandoeningen of uit het buitenland; onderzoek gericht op een betere diagnosestelling.
- Praktijk- en actieonderzoek
Projecten gericht op de verspreiding van (nieuwe) biomedische kennis over ME/CVS; projecten gericht op het verbeteren van de bejegening van ME/CVS patiënten in kliniek en samenleving.

Long COVID (zie WHO Policy brief 39)

In de samenvatting staan zes aandachtspunten (vertaald):

1. Long COVID is een opkomende aandoening die nog niet goed wordt begrepen maar die ernstige handicaps kan geven;
2. Het gaat om een significant aantal volwassenen en jongeren die aan Long COVID lijden, maar de exacte aantallen zijn moeilijk te schatten. Men denkt dat tussen de 5% en 20% na vier weken nog last heeft.
3. Er komt langzamerhand consensus over 'best practices' en het belang van multidisciplinair en multi-specialisme aanpak voor behandeling.

4. In verschillende Europese landen is een 'health system response' opgezet om de opkomst van deze aandoening te managen.
5. Patiënten met Long COVID zijn cruciaal voor bewustwording, onderzoek en ondersteuning.
6. **Verder onderzoek heeft een hoge prioriteit.** Gegeven de vele onbeantwoorde vragen rondom deze aandoening, is verder onderzoek cruciaal. De *policy brief* beschrijft enkele van de lopende studies die in Europa zijn opgezet, waarbij de mensen die long COVID hebben gedurende langere tijd klinisch worden gevolgd. Daarbij worden cohorten van patiënten opgezet die van grote waarde zullen zijn voor de beoordeling en evaluatie van potentiële behandelingen.

Ziekte van Lyme

Vanuit het actieplan Lymeziekte heeft de programmacommissie Lymeziekte van ZonMw, die advies kreeg van patiënten en internationale experts, drie nieuwe onderzoeken gehonoreerd. De projecten startten in 2017. VWS heeft daartoe aan ZonMw 900.000 euro beschikbaar gesteld voor onderzoek. Zes projectideeën werden ingediend. Een patiëntenpanel en internationale referenten hebben de voorstellen beoordeeld. Drie langlopende projecten van 36 of 48 maanden werden gehonoreerd en richten zich op drie vragen:

1. Hoe valide zijn de nieuwe diagnostische testen?
2. Waarom overleeft de Borrelia-bacterie in patiënten met Lymeziekte?
3. Hoe verloopt de ziekte van Lyme bij kinderen en wat is hun risico op blijvende symptomen?

De drie gehonoreerde onderzoeksprojecten zijn een deel van de gewenste onderzoeken uit het actieplan. ZonMw en de patiëntenorganisaties zien ze als een eerste stap.

3. IMPLEMENTATIE

PERSONALISED MEDICINE

Wat is nodig om de onderzoeksvragen te realiseren? Allereerst is voldoende financiering van groot belang. In Nederland bestaat door de grootste uitbraak ooit ter wereld en alle netwerken, de unieke mogelijkheid en daarmee ook de verantwoordelijkheid om bovengenoemde onderzoeksvragen te beantwoorden. Niet alleen voor de Nederlandse situatie maar wereldwijd. Zonder voldoende financiële middelen kan er geen onderzoek worden gedaan. Relevante financiers van onderzoek, zoals aangegeven in deze onderzoeksagenda zijn: ZonmW, de nationale Wetenschapsagenda NWA, De Kennis en innovatieconvenanten van NWO en Europese onderzoeksfinanciering. Maar het gaat om meer dan geld: ook commitment, elkaar kunnen vinden en samenwerking zijn van belang. Vanuit een personalised medicine perspectief zijn er naast financiering de volgende vier belangrijke aspecten die op orde moeten zijn.

DATAVERZAMELING EN COHORTEN

Voor Personalised Medicine zijn enorme hoeveelheden gegevens nodig. Maar ook bloed- en weefselmonsters en beelden van zeer grote aantallen mensen en ziekten; big data dus. Er is al veel geïnvesteerd in het opzetten van data-infrastructuren en biobanken. In de komende jaren moeten deze verschillende databronnen, gevoed met betrouwbare FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) data, ook door betere registratie aan de bron, met elkaar worden gecombineerd en nog beter toegankelijk worden voor onderzoekers. In het kader van de 'open science' politiek is het ook belangrijk dat alle nieuw gegenereerde onderzoeksdata eveneens toegankelijk worden en blijven.

Voor Q-koorts betekent dit: het verzamelen van informatie over QVS en CQK-patiënten en deze ook op te volgen in de tijd (longitudinale gegevens). Er is een databestand van ca. 1.100 patiënten, maar de gegevens zijn niet compleet. En verder ook aanvulling met regionale gegevens van andere aandoeningen, en deze te vergelijken met bijvoorbeeld landelijke data. Dat is derhalve een belangrijk punt op de onderzoeksagenda (zie 4).

ONDERZOEK INFRASTRUCTUUR

In de komende jaren zullen fundamentele onderzoekers samen met translationele onderzoekers, klinici en epidemiologen de huidige kennis over ziekteprocessen en interventies verder moeten verfijnen. Nieuwe methodes, nieuwe technieken en nieuwe, op kleine aantallen patiënten of individuen gerichte, onderzoeksmethodologieën zullen ontwikkeld moeten worden. Daarbij is belangrijk steeds de 'unmet clinical need' voor ogen te houden.

Voor Q-koorts betekent dit dat het opstellen van een onderzoeksagenda, zowel de input van patiënten nodig heeft om de belangrijkste openstaande vragen te identificeren, als ook de input van professionals en onderzoekers om de vragen concreet en specifiek te maken. De onderzoek infrastructuur behelst veel en diverse partijen, van de eerstelijnszorg en universitair medische centra, RIVM (www.rivm.nl/q-koorts/onderzoek), Nivel, hogescholen, GGD-en, zorgprofessionals en bedrijven die gezamenlijk op zullen moeten trekken. Coördinatie daarvan is niet eenvoudig, maar het hebben van Q-support (www.q-support.nu) en C-support (www.c-support.nu), almede het Radboud Q-koortsexpertisecentrum (www.radboudumc.nl/expertisecentra/expertisecentra-zeldzame-aandoeningen/q-koorts-expertisecentrum), de Q-koorts monitor en de patiëntenvereniging Question (www.stichtingquestion.nl) is cruciaal.

PARTICIPATIE

Het dichten van de innovatiekloof tussen wetenschap en praktijk, vraagt om samenwerking tussen partners die elkaar nu nog niet altijd goed weten te vinden. Binnen het biomedisch onderzoek zal meer samenwerking ontstaan tussen fundamentele, translationele en toegepaste onderzoekers. Maar ook in partnerschappen met diverse organisaties als patiëntenorganisaties, universiteiten/UMC's, RIVM, GGD, Hogescholen, bedrijven, eerstelijnsgezondheidszorg, arbeid en gezondheid, welzijn en het sociale domein, en uiteraard ervaringsdeskundigen. Q-support onderscheidt zich in de zorg voor Q-koortspatiënten met een integrale, domeinoverstijgende aanpak. Q-support is een laagdrempelig expertisecentrum voor patiënten en professionals waar met kennis van Q-koorts het verschil wordt gemaakt. Er wordt in samenspraak met de patiënt breed ingezet op de gevolgen van de ziekte, kennis opgebouwd en gedeeld. De participatie van de Q koorts patiënt is daarbij van groot belang in de implementatiestrategie. Dat is een goed werkend model.

Voor Q-koorts betekent dat bijvoorbeeld: 'One health' is gericht op interdisciplinaire samenwerking om de gezondheid van mensen, dieren en milieu te verbeteren. Desondanks is samenwerking tussen humaan en veterinair momenteel veelal beperkt tot laboratoriumdiagnostiek. Voor de toekomst van zoönotische infectieziekten is veel meer samenwerking nodig.

Voor elke ziekte zijn er veel kenmerken potentieel relevant, die allemaal op een heel verschillende manier bepaald (zullen kunnen) worden. En voor elke patiënt zijn er ook veel kenmerken potentieel relevant; zoals erfelijke- en omgevingsfactoren, plus de eigen visie op het leven. Dat betekent dat grote betrokkenheid van ervaringsdeskundigen gewenst en nodig is.

Om daadwerkelijk innovatie te kunnen realiseren in de zorgpraktijk, is het noodzakelijk dat nieuwe kennis wordt doorontwikkeld tot bruikbare producten en standaarden. Het is daarom van belang ook de zorgpraktijk in een vroeg stadium te betrekken bij onderzoek. Enerzijds om de zorgvragen mee te helpen formuleren en anderzijds om bevindingen uit het onderzoek te vertalen naar de praktijk en breed te verspreiden en implementeren. Coördinatie is cruciaal, ook met het arbeid en welzijn domein.

COMMUNICATIE EN EDUCATIE

Artsen en andere zorgprofessionals moeten leren omgaan met nieuwe beslisinstrumenten en met een breed palet aan communicatiemiddelen. In het rechtstreekse contact, maar ook via uiteenlopende e-health applicaties, dienen zij de patiënt te informeren en te motiveren en samen met de patiënt te beslissen over mogelijke behandelingen. Betrokkenheid van burgers/patiënten in het onderzoek wordt steeds belangrijker en moet worden gefaciliteerd door een transparante en effectieve onderzoeksinfrastructuur.

Voor Q-koorts betekent dit: Er is zo'n divers beeld aan klachten dat huisartsen daar een breder zicht op moeten hebben om de versnippering aan informatie te voorkomen. Patiënten kunnen daarbij helpen door groepen te vormen met expertise in specifieke klachten.

Met de Corona pandemie is de aandacht voor infectieziekten weer actueel. Deze onderzoeksagenda kan ertoe bijdragen dat die aandacht zich ook op de de belangrijkste vragen rond Q-koorts richt.



Augustus 2021