

Opsporen van gedragsfactoren voor verspreiding van Covid-19 en van effectiviteit en bijwerkingen van Covid-19 vaccinatie in Lifelines populatie

Aanleiding:

Op dit moment verkeren we in een Covid-19 fase waarbij het nog steeds deels onduidelijk blijft hoe Covid-19 zich verspreid, en wat het vaccinatiebeleid zou moeten zijn bij de beschikbaarheid van een Covid-19 vaccin. Een belangrijke vraag die zich opdringt is of er ook onder-diagnose is en in hoeverre het virus wordt verspreid door mensen die geen klachten hebben. Dit voorstel zal hier inzicht in geven, en zorgt voor inzicht in (gedrags)factoren voor verspreiding van Covid-19 en van effectiviteit en bijwerkingen van Covid-19 vaccinatie, door dit te onderzoeken in het Lifelines populatie cohort.

Aan het prospectieve Lifelines populatie onderzoek doen sinds 2006 167.000 Noord-Nederlanders¹ mee. Het onderzoek richt zich op het opsporen van factoren die gezondheid en ziekten beïnvloeden. In juli 2020 is de 3^e onderzoeksrunde opnieuw opgestart, en worden nu dagelijks ~100 deelnemers gezien bij wie lichaamsmetingen worden gedaan, maar ook biomaterialen, waaronder serum, wordt verzameld. Deze mensen worden niet gezien om een medische reden, de meeste mensen zijn gezond.

Sinds begin April worden de deelnemers uitgevraagd over verschillende aspecten rondom Covid-19 zoals symptomen, welzijn, gedrag en sentimenten m.b.t. genomen Covid-19 maatregelen. Dit heeft gecumuleerd in meer dan 500.000 ingevulde vragenlijsten (13 keer, per keer ongeveer 40.000 respondenten). De vragenlijsten worden nog steeds uitgestuurd en stellen ons ook in staat de 2^e golf te volgen. Meer specifiek hebben we de volgende zeer gedetailleerde informatie verzameld (zie ook www.coronabarometer.nl):

- Symptomen gerelateerd aan Covid-19 (ook oligosymptomatisch)
- Leefsituatie (alleenwonend, deel van gezin, student in studentenhuis), socio-economische status
- Werksituatie (bijv. werkzaam in de zorg)
- Fysieke gezondheidsgegevens (onderliggende chronische ziekten) en medicatie gebruik en lifestyle
- Mentale gezondheidsgegevens inclusief gedrag en sentiment m.b.t. Covid-19 maatregelen
- Mobiliteit (in regio, nationaal, internationaal)
- Leeftijd en geslacht: Van veel Lifelines deelnemers doen ook hun ouders en kinderen mee. Zo zijn er bijvoorbeeld 7.500 Lifelines deelnemers tussen 13 – 18 jaar oud en 300 jonge gezinnen met een pasgeboren baby.
- Biomaterialen zijn beschikbaar, die eerder zijn verkregen tijdens 1^e en 2^e onderzoeksrunde. Deze lenen zich als goede baseline t.o.v. biomaterialen die tijdens 3^e onderzoeksrunde (tijdens Covid-19) worden verzameld.

¹ Dit is ongeveer 10% van de Noord-Nederlandse bevolking. Kijkend naar de prevalentie van chronische ziekten is Lifelines een afspiegeling van de Nederlandse populatie.

Het reeds uitgevoerde Covid-19 onderzoek is mogelijk geworden met financiële en in-kind support van onderzoekers en ondersteunend personeel van UMCG, Lifelines, Hanze Hogeschool, Aletta Jacobs School of Public Health en de Rijksuniversiteit Groningen. Op dit moment zijn er nog middelen beschikbaar om enkele vragenlijsten te versturen, maar er is een extra investering nodig om dit onderzoek te continueren en verder uit te breiden.

Lifelines wordt steeds meer gezien als 'living lab' door beleidsmakers zoals de drie Noordelijke veiligheidsregio's om bijvoorbeeld inzicht te krijgen in het gedrag van jongeren. Daarnaast is onlangs in opdracht van het ministerie van VWS in de Lifelines Corona Studie uitvraag gedaan naar het sentiment m.b.t. de CoronaMelder app. Resultaten hiervan waren zeer vergelijkbaar met landelijke panels. Echter, uniek aan Lifelines was dat aan de hand van eerder verzamelde informatie nauwkeurig kon worden vastgesteld dat de socio-economische status samenhangt met het voornemen om de CoronaMelder te installeren: **hoe hoger de sociaaleconomische status, hoe meer men geneigd is de CoronaMelder te installeren.** Deze informatie is van directe toepassing voor beleidsvorming gericht op wijdverspreid gebruik van de CoronaMelder.

Lifelines is een populatie cohortstudie, representatief voor de Nederlandse populatie², waarmee we unieke informatie vergaren over:

1. De sociale, economische en maatschappelijke impact van de maatregelen die genomen zijn om het virus onder controle te krijgen.
2. De genetische factoren die bijdragen aan het ontstaan en de ernst van Covid-19. We hebben DNA informatie van ongeveer 100.000 Lifelines deelnemers. In samenwerking met het Internationale Covid-19 Host Genetics Initiative consortium hebben we inmiddels een aantal genetische risicofactoren gevonden.
3. Hoeveel mensen pre-, maar vooral oligo- en asymptomatisch zijn en wat de factoren zijn die dit bepalen. Dit kunnen we doen door alle deelnemers te screenen voor aanwezigheid van het virus (b.v. via antigen testen) en het indirecte aantonen van een infectie via antistoffen.
4. Inzicht in wie het meeste baat zou kunnen hebben bij Covid-19 vaccinatie: welke risicogroepen moeten gevaccineerd worden.
5. Inzicht in het sentiment m.b.t. vaccinatie bereidheid.

Bij de eerste Covid-19 golf is Noord-Nederland gespaard gebleven. Nu is dit anders, de situatie in Noord-Nederland bij de tweede Covid-19 golf is nu vergelijkbaar met de rest van Nederland. Dit betekent dat de Lifelines Corona Studie een beeld kan geven van de real-time impact van de pandemie op Noord-Nederland dat representatief is voor grote delen van het land. Tevens kan door een vergelijking tussen de impact in het voorjaar en de impact in het najaar een beter beeld geschetst worden van wat de pandemie zelf doet en van wat de maatregelen doen met onze gezondheid. Deze informatie geeft beleidsvormende inzichten waarmee het virus zo goed mogelijk bestreden kan worden rekening houdend met de maatschappelijke en sociale impact van de maatregelen die genomen moeten worden.

² Klijs et al, PLOS One 2015: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0137203>

Voorstel:

We vragen middelen voor 3 aspecten:

1. Doorgaan met het uitsturen van vragenlijsten

Juist nu de 2^e golf komt is het belangrijk om te blijven monitoren hoe het gaat met symptomen, gezondheid en welzijn van de bevolking, in eenzelfde cohort. We zouden graag nog 12 keer een vragenlijst willen uitsturen. We willen dit tweewekelijks doen. Geografische factoren kunnen in beeld worden gebracht, omdat 7.000 actieve deelnemers inmiddels verhuisd zijn naar regio's buiten Noord-Nederland.

Kosten:

De kosten zijn €20.000 per vragenlijst. Kosten voor data-analyse en interpretatie bedragen €100.000. Totale kosten €20.000 x 12 + €100.000 = €340.000. Alle bedragen zijn exclusief 21% BTW.

Looptijd: 6 maanden

Concrete verwachte resultaten:

- Urgente vragen m.b.t. (voorgestelde) beleidsmaatregelen (zoals eerder voor de CoronaMelder app uitgevoerd) kunnen kort-cyclisch worden opgenomen in vragenlijst, en hierbij beleidsmakers helpen.
- Inzicht in de (lange termijn) verandering van gedrag, mentale gezondheid, fysieke gezondheid, sociale gezondheid en arbeidsomstandigheden.
- Verbeterd inzicht welke groepen mensen disproportioneel geraakt worden door Covid-19 en/of Covid-19 maatregelen.
- Continue geüpdate CoronaBarometer.nl waar resultaten van verschillende groepen mensen (scholieren, studenten, jonge gezinnen, alleenstaanden, 65+) zichtbaar zijn.
- Continue monitoring van sentiment t.o.v. ontwikkeling Covid-19 en bestaande en nieuwe maatregelen. Hierbij kan kort-cyclisch ingesprongen worden op actualiteit rond bijvoorbeeld sneltesten en vaccins, en kunnen in samenwerking met beleidsmakers extra vragen opgenomen worden, zoals eerder gedaan voor de CoronaMelder app.

2. Antistoffen en Covid-19 meten in serum van Lifelines participanten, retrospectief en prospectief van alle deelnemers aan 3^e onderzoeksrunde (gestart in 2020)

Met oplopende aantallen bevestigde Covid-19 cases is een belangrijke vraag hoe het virus zich verspreid en bijvoorbeeld inzicht te hebben in hoeveel asymptomatische Covid-19 positieve mensen er zijn (en factoren die dit bepalen te karakteriseren). Met hulp van serologische testen in de Lifelines populatie kan hiermee 'live' worden gevolgd wie in de **populatie** die Covid-19 heeft (gehad) en kan dit gekoppeld worden aan de symptomen die mensen al dan niet hebben. Het gaat hier om een niet-geselecteerde groep, bestaande uit jongvolwassenen, volwassenen en ouderen. Belangrijk is ook dat we door de testresultaten te koppelen aan de vragenlijsten we ook gedragsfactoren kunnen opsporen die Covid-19

verspreiding in de hand werken. Bovendien helpt deze informatie genetische factoren te ontdekken voor de gevoeligheid om COVID te krijgen en een ernstig beloop van de ziekte te hebben. Inmiddels zijn genetische risicofactoren gevonden: een immuunsysteem dat genetisch anders is gereguleerd kan de ernst van symptomen verergeren.

Om hier meer inzicht in te krijgen willen we bij ca 10.000 deelnemers van Lifelines serologische bepalingen doen. Dit zijn de deelnemers die de komende tijd gaan worden gezien bij de derde onderzoekronde. Daarnaast stellen we voor om bij deze deelnemers allemaal een sneltest te doen om acute Covid-19 vast te stellen.

Eventueel kunnen we in een steekproef een PCR doen met sequencing, zodat we kunnen achterhalen met welke virusstammen we van doen hebben. Daarnaast kunnen we ook naar kruisimmunitet kijken. N.B: Deze twee elementen zijn nu nog niet in dit voorstel opgenomen.

Kosten:

De kosten die hiermee gemoeld zijn €43,90 per sample (serologische bepaling + sneltest, inclusief afname en logistiek) = 10.000 x 43,90 = €439.000. Data analyse en interpretatie kost €100.000. Totale kosten: €539.000. Alle bedragen zijn exclusief 21% BTW.

Looptijd: 6 maanden

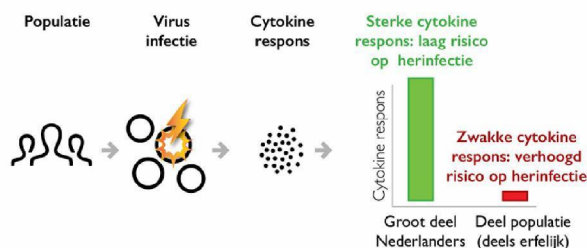
Concrete verwachte resultaten:

- Inzicht in het percentage mensen dat (asymptotisch) Covid-19 heeft en heeft gehad in Noord-Nederland.
- Identificatie van gedragsfactoren die risico op infectie vergroten
- Inzicht in Covid-19 transmissie binnen gezinnen (Lifelines is een drie generatie design, van veel deelnemers doen ook kinderen en ouders mee).
- Wetenschappelijk inzicht in de genetische factoren die gevoeligheid en ernstig beloop van Covid-19 bepalen en inzicht in kruisimmunitet.

3. Effecten van Covid-19 vaccinatie

Bij de beschikbaarheid van Covid-19 vaccins is het door de verwachte geleidelijke beschikbaarheid niet direct mogelijk de gehele bevolking te vaccineren. Met vragenlijsten kunnen we monitoren hoe mensen staan tegenover vaccinatie. Daarnaast kunnen we onderzoek doen naar bijwerkingen en effectiviteit van Covid-19 vaccins, en ook nagaan wat hiervan de oorzaak is. We weten uit eigen onderzoek dat de respons van mensen op een infectie, en wellicht ook een vaccinatie, een grote variatie vertoont en deels genetisch bepaald is³ en op zekere hoogte voorspelbaar is.

³ Bakker *et al*, Nature Immunology 2018, <https://www.nature.com/articles/s41590-018-0121-3>



Met behulp van Lifelines kunnen we wetenschappelijk onderzoek doen tijdens de vaccinatie periode en vragen beantwoorden zoals: zijn mensen dan beschermd tegen ziekte en tegen overdracht van het virus? Werkt het evengoed in verschillende leeftijdsgroepen? Maakt het uit of iemand genetisch gevoelig is voor een auto-immuunziekte (5-10% van de bevolking)?

- Medische en medicatiegegevens zijn beschikbaar van alle 167.000 deelnemers (zie boven).
- Doordat er genetische data beschikbaar is van 100.000 Lifelines deelnemers kan ook worden vastgesteld of er een genetische basis is voor bijwerkingen. Dit is wetenschappelijk van belang, omdat hiermee genen en biologische processen kunnen worden geïdentificeerd die een rol spelen bij het krijgen van bijwerkingen.

Het kan hierdoor blijken dat sommige groepen mensen relatief vaak bijwerkingen krijgen (bijvoorbeeld mensen met een immuun-gemedieerde ziekte zoals reuma, type 1 diabetes, ziekte van Crohn, coeliakie), en deze groep mensen beter niet kan worden gevaccineerd, en groepsimmunitet via andere groepen mensen kan worden bereikt.

Daarnaast stellen we voor om de Lifelines deelnemers dan ook serologisch te testen, om te bepalen wat de serologische titers zijn na vaccinatie, en inzicht te krijgen in de snelheid van vermindering hiervan. Doordat er verschil bij deelnemers zal zijn tussen vaccinatie en Lifelines onderzoeksrunde 3 bezoek, kan titer afname over tijd hierdoor worden afgeleid.

Daarnaast stellen we voor om 1000 Lifelines deelnemers in meer detail te volgen en driemaal extra, telkens na drie maanden, serologisch te testen, om individuele variatie in titer afname vast te stellen.

Dit zal gaande het vaccinatietraject inzicht geven in de (lange termijn) effectiviteit van Covid-19 vaccinaties, zodat de aanpak eventueel kan worden bijgesteld.

Voorstel: Volg de Lifelines deelnemers die gevaccineerd worden in detail, meet antistof niveau's en afname daarvan en monitor welke bijwerkingen zij krijgen en of er genetische en omgevingsrisicofactoren zijn. Gebruik dit om vaccinatiebeleid bij te stellen.

Kosten:

Kosten zullen worden gemaakt vanaf het moment dat vaccins beschikbaar zijn. We stellen voor om ook dan twee wekelijks een korte vragenlijst te sturen, en dit 6 maanden vol te

houden. De kosten voor het drie maal uitnodigen en ontvangen van deelnemers, inclusief de bijbehorende analyses bedragen € 84 per deelnemer. De kosten die met de vragenlijsten gemoeid gaan zijn €8.500 per vragenlijst. Kosten data analyse en interpretatie: €200.000. Totale kosten = €8.500 x 12 + €37 x 10.000 + €200.000 + 1000 x € 84 = €756.000. Alle bedragen zijn exclusief 21% BTW.

Looptijd: 12 maanden

Concrete verwachte resultaten:

- Inzicht in bijwerkingen van Covid-19 vaccins
- Inzicht in de genetische en (medische) risico factoren die bijwerkingen veroorzaken
- Inzicht in verloop van antilichaam titers na vaccinatie: hoe lang beschermen vaccins?

Projectteam:

<div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div> <div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div> <p>Universitair Medisch Centrum Groningen</p> <div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div> <div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">@umcg.nl, 050</div> <div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div>	<div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div> <p>Universitair Medisch Centrum Groningen</p>
<div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div> <div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div> <p>Rijksuniversiteit Groningen</p> <div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div> <div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">@rug.nl, 050</div> <div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div>	<div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div> <div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div> <p>Universitair Medisch Centrum Groningen</p>
<div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div> <div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div> <div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div>	<div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div> <div style="background-color: #808080; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-size: 0.8em;">5.1.2e</div> <p>Rijksuniversiteit Groningen / Universitair Medisch Centrum Groningen</p>