

PROSPECTIEF ONDERZOEK MET BIOBANKEN

Samen met 475.000+ Nederlanders tegen Corona

Landen waren niet voorbereid op een gezondheidscrisis van deze omvang

De hele wereld is overvallen door de Corona-pandemie. Belangrijke vragen ten aanzien van de volksgezondheid blijven onbeantwoord:

1. Waarom zijn bepaalde mensen zo ernstig ziek geworden?
2. Beschermen eerder opgelopen virusinfecties voor een volgende?
3. Worden we echt immuun, of worden we niet meer ziek, maar dragen we het virus nog wel over?
4. Hoe kunnen we de infectieketen (overdracht van virus) doorbreken?

Dit soort vragen kunnen alleen goed beantwoord worden met prospectief onderzoek. We stellen daarom voor om gedurende een periode van ten minste drie jaar 100.000 mensen, representatief voor de Nederlandse populatie, te volgen op opbouw van immuniteit, type immuniteit, besmetting, verspreiding en prevalentie. Dit onderzoek leidt tot gerichte (mogelijk regionale) preventieve maatregelen voor een volgende Covid-19 uitbraak maar ook voor eventuele nieuwe pandemieën. De biobanken kunnen ieder moment hun deelnemers, als daar aanleiding toe is, opnieuw bevragen over op dat moment relevante thema's, en zeer snel hierop ook antwoord krijgen, zodat deze informatie gebruikt kan worden voor het bepalen van beleid.

Feitelijk staat de hele infrastructuur voor dit prospectieve onderzoek klaar in Nederland. Dit onderzoek kan snel van start in ten minste vijf grote cohorten en biobanken¹ in Noord-Nederland, Rotterdam en Amsterdam.

Tweede piek en verder

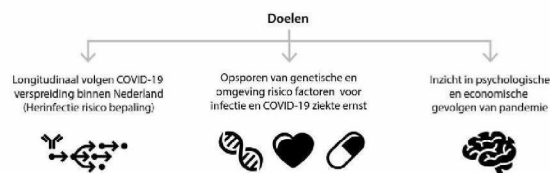
De relatieve rust van de zomer, gekoppeld aan een verwachte tweede piek in het najaar, geeft ons de mogelijkheid om dit prospectieve onderzoek op grote schaal te starten. Grootste enigma en zeer belangrijke vraag: Waarom wordt de een doodziek van Covid-19 en krijgt de ander alleen een verkoudheid? Andere vragen: Waarom lijkt de ene persoon het virus makkelijker te verspreiden dan de ander en bestaan er daadwerkelijk *superspreaders* of alleen *superspreading events*? Leeftijd en leefstijl lijken belangrijk te zijn. Maar zelfs binnen bijvoorbeeld de ouderenpopulatie is de één kwetsbaar en de ander niet. Daarnaast willen we meer inzicht krijgen of mensen immuun worden en wat deze immuniteit werkelijk inhoudt.

Wat we op grote schaal prospectief in kaart willen én kunnen brengen zijn:

- Genetische factoren (inclusief immuno-genetisch onderzoek)
- Leefstijl en Sociaal Economische Status
- Aandeel geïnfecteerden en overdracht (door serologie en RT-PCR (Polymerase Chain Reaction), en daarnaast bij een subgroep ook *sequencing* voor stam-variabiliteit, viruscelkweek en *assays* om cellulaire immuniteit (T-cellen/ afweercellen aan te tonen)
- Mogelijkheid van kruis-immuniteit met andere Corona virussen (middels RT-PCR en serologische tests)

Bij de verspreiding van Covid-19 zijn er tot nu toe regionaal veel verschillen: er zijn relatief gezien veel gevallen in het Zuiden en de Randstad, tegenover een tot nu toe zeer lage prevalentie in het Noorden. Dat wil niet zeggen dat in het Noorden het virus zich niet alsnog kan verspreiden; of dat deze bevolking eerder geen infecties met andere Coronavirussen heeft doorgemaakt. Recente studies laten zien dat kruis-immuniteit met andere (mogelijk specifieke) stammen van Coronavirussen wel degelijk bescherming kunnen geven voor Covid-19.

De infectie en eerdere blootstelling aan deze virussen kan met een PCR- en bloedtest worden bepaald. De samenwerking tussen meerdere Nederlandse biobanken biedt inzicht in de prevalentie, verspreiding en besmetting, en geeft inzicht in het ontwikkelen van preventieve beleidsmaatregelen voor een tweede en mogelijk nog meer volgende pieken. Bovendien kan door gebruikmaking van bestaande infrastructuur



¹ In een biobank en cohortstudie wordt een grote groep deelnemers langdurig gevolgd op het gebied van gezondheid. Er wordt informatie verzameld t.a.v. genetische, leefstijl- en omgevingsfactoren. De verzamelde gegevens, zowel data als biomaterialen, worden breed beschikbaar gesteld voor wetenschap en maatschappij.

(deelnemers zijn bekend, te bereiken; de logistiek is ingericht) tegen relatief lage kosten bestaande immuniteit tegen Corona en andere virussen worden bepaald. Dit is alleen nú te meten, voor de tweede piek uit.

Wat is nodig?

We stellen voor het prospectief onderzoek, om te beginnen, uit te voeren met deelnemers uit vijf bestaande cohorten (zie figuur 2): Lifelines (UMCG), Generation R, Rotterdam Study (Erasmus MC), Nederlands Tweelingen Register (deelnemers verspreid door Nederland), Helius (Amsterdam UMC) en mogelijk andere (middel)grote populatiecohorten en onderzoeken (zoals bijv. Amsterdam UMC COVID-19-biobank).

Figuur 2. Overzicht betrokken partners: biobanken, UMC's en organisaties



De infrastructuur van deze vijf biobanken staat. Er wordt ook al Corona-gerelateerd onderzoek gedaan. Bijvoorbeeld: Binnen Lifelines worden sinds twee weken na de uitbraak van Covid-19 in Nederland wekelijks vragenlijsten verstuurd, met een respons van 50.000 deelnemers (zie resultaten op www.coronabareometer.nl). Diezelfde vragenlijsten worden ook in andere cohorten zoals Generation R, Rotterdam Study en het Nederlands Tweelingen Register verstuurd. Daarmee zijn we reeds gestart met het bouwen van een groot prospectief representatief nationaal cohort.

1. Om het boven beschreven onderzoek uit te voeren zullen echter wel extra kosten gemaakt worden voor de verzameling van data en de immunologische bepalingen.

Daarbij is het relevant onderzoek te doen naar de variatie van het virus en het verschil tussen de nieuwe stam en oude stam (host). We stellen voor dit in een subset te doen van 20% van het totale aantal deelnemers per cohort en met een totaal van circa 100.000 personen. Daarbij onderzoeken we 75% van de subset deelnemers per cohort met een risicoprofiel en 25% van een subset deelnemers zonder risicoprofiel.

2. Wij stellen voor om in deze subset in de komende maanden plasma te verzamelen en herhaaldelijk bepalingen te verrichten. Dit is relatief eenvoudig in te richten omdat de deelnemers toch al meedoen aan hun respectievelijke cohort onderzoek.

Bovenstaande is wezenlijk anders dan het onderzoeken van verspreiding over het hele land door middel van steekproeven (Sanquin, NIVEL, RIVM), want in ons geval zoek je gericht en met een veelheid aan gegevens per persoon: We kennen de (dna-)geschiedenis van deze deelnemers en zullen ze de komende jaren ook (longitudinaal) volgen. Maar er zit veel waarde in complementariteit: We zoeken graag samenwerking met de studies van het RIVM (PIENTER), NIVEL en Sanquin. Ook is er vanuit de betrokken cohorten landelijke aansluiting bij BBMRI en Health-RI. Naast de biobanken en cohorten zelf hebben zij beiden een geschikte infrastructuur en protocollen voor verantwoorde en veilige opslag van biomaterialen en FAIR dataopslag. Er is daardoor gegarandeerde kwaliteit vanwege investeringen in het verleden en alle kennis en expertise is aanwezig. Wat mist is de capaciteit voor deze nieuwe uitdaging.

3. Voor goede landelijke en lokale coördinatie hebben we menskracht nodig. De personen en partijen in figuur 2 helpen dit plan te realiseren.

Budget

De infrastructuur voor het prospectieve onderzoek staat. Om dit onderzoek nu in te richten op het gerichter beschermen van de Nederlandse bevolking voor een volgende pandemie is aanvullende financiering nodig. Hieronder is schematisch weergegeven welke activiteiten en daarbij behorend budget nodig zijn. De looptijd van het onderzoek is drie jaar (start juli 2020 – juli 2023). In jaar 1 en 2 doen we prospectief onderzoek voor, tijdens en na een 'golf' van besmettingen. In jaar 3 wordt het interessant om de werking van de dan ontwikkelde vaccins te onderzoeken. We doen onderzoek met circa 100.000 deelnemers afkomstig uit (als start) vijf nationale cohorten waarvan retrospectief genetische, sociaaleconomische en omgevingsfactoren bekend zijn. Gedurende de drie jaar zal er structureel overleg zijn met een kerngroep van het ministerie van VWS, RIVM en het Landelijk Netwerk Acute Zorg. Tussentijdse milestones zijn: beleidsaanbevelingen ten tijde van een nieuwe uitbraak in het (buiten)land t.a.v. voorkomen en/ of beperken verspreiding en besmetting, doorbreken van de infectieketen, en onderzoek naar de risicoprofielen van het virus m.b.t. verspreiding en besmetting.

	Activiteit	Specificatie	Budget	Totaal
1	Verzamelen data t.a.v. gezondheid, leefstijl, sociaaleconomische gevolgen: tijdens uitbraak pandemie ad-hoc wekelijkse vragenlijst aan 100.000 deelnemers versturen	Ontwikkelen digitale vragenlijst applicatie (smartphone/tablet) in cohorten + digitale vragenlijst ontwikkelen en uitzetten	Jaar 1: 250.000	650.000
		Digitale vragenlijst ontwikkelen en uitzetten	Jaar 2: 200.000	
		Digitale vragenlijst ontwikkelen en uitzetten	Jaar 3: 200.000	
2	Verzamelen van monsters van 100.000 deelnemers t.b.v. bepalen immuniteit - In 2020 en 2021 onderzoeken we tijdens de epidemie - In 2022 combineren we dit onderzoek met onderzoek naar de werking van vaccins die dan ontwikkeld zijn	- Serologische testen** Bij een subpopulatie: - serol. voor andere resp. virussen - Immuno-genetische bepalingen - Polymerase Chain Reaction (PCR)** - Sequencing - viruscelkweek - Cellulaire immuniteit testen (T-cellen/ afweercellen) ** Erasmus MC zal hier een regierol in nemen.	Jaarlijks: 1.500.000	4.500.000
3	Dataverzameling FAIR vastleggen en coördinatie tussen de cohorten	De data (vragenlijst en lab) zal zoveel mogelijk in eigen regio geanalyseerd worden met reeds beschikbare apparatuur (cq federated data-stewardship en -analyse). UMCG zal hier een regierol in nemen.	Jaarlijks: 500.000	1.500.000
	Totale begroting voor 3 jaar			6.650.000

Samengevat: Als we nú starten met prospectief onderzoek kunnen we de komende 4-6 maanden gebruiken om *real-time* te leren welke genetische, leefstijl en immunologische eigenschappen bescherming of juist kwetsbaarheid geven. En niet alleen voor dit virus: je maakt een biobank waar je ook al informatie opslaat voor andere virussen in de toekomst. Laat we leren van het recente verleden: we moeten nu investeren om in de toekomst beter voorbereid te zijn!

We gaan graag op korte termijn in gesprek.

(10)(2e), (10)(2e), (10)(2e)
 (10)(2e), (10)(2e) / lid RvB Erasmus mc
 (10)(2e), (10)(2e) / voorzitter RvB VUmc / Amsterdam UMC
 (10)(2e), (10)(2e) / voorzitter RvB AMC / Amsterdam UMC
 Health RI