

AANVRAAGFORMULIER PROJECTIDEE – BOTTOM-UP RONDE COVID 19 programma

Deadline voor indiening: 14 mei 2020 (14:00 u)

**LEES ALSTUBLIEFT ALLE INSTRUCTIES IN BIJLAGE "TOELICHTING
INDIENING PROJECTIDEE" VAN DE OPROEPTEKST ZORGVULDIG!**

Wanneer u het formulier heeft ingevuld:

1. Zet het formulier om naar een PDF file en controleer de details
 2. Upload het complete formulier als een bijlage bij uw indiening in Projectnet
(Let op: dit zijn twee verschillende links, gebruik maar 1 van de 2!)
- ProjectNet: [Aandachtsgebied 1 \(voorspellende diagnostiek en behandeling\)](#)
ProjectNet: [Aandachtsgebied 2 \(zorg en preventie\)](#)

BASISGEGEVENS (voorpagina)

NAAM VAN DE HOOFDAANVRAGER:

ORGANISATIE:

RIVM

PROJECTTITEL:

Het verloop van een infectie met SARS-CoV-2 in frail ouderen: voorspellers van COVID-19 ernst, biomarkers, en de rol van eerder doorgemaakte virale infecties en vaccinaties

DATASTEWARD:

Wie is de datasteward die de open science en FAIR data planning in uw project ondersteunt? Zie de webinars op de [ZonMw website](#) om de datastewards te informeren en ondersteunen.

☐ Ik betrek een datasteward bij mijn project:

Naam: Klik of tik om tekst in te voeren.

Instituut: Klik of tik om tekst in te voeren.

E-mail: Klik of tik om tekst in te voeren.

Was aanwezig bij de webinar: ☐ Ja ☐ Nee

☐ Ik heb nog geen datasteward.

Front page

ONDERZOEKSVORSTEL
max 3 pagina's A4
(inclusief literatuurreferenties)

(voorpagina met basisgegevens niet meegerekend -
font type Arial 10 pts)

1. PROBLEEMSTELLING EN DOELSTELLING(EN):

Waarom het SARS-CoV-2 virus zulke uiteenlopende effecten veroorzaakt? na infectie is een cruciale vraag in het onderzoek naar Covid-19. Een verklaring moet gezocht worden in de "host response" op het virus. De pathofysiologie achter de veelvormige klinische gedaantes waarin de ziekte zich voordoet is nog grotendeels onbegrepen. Een beter inzicht hierin is echter onmisbaar op de weg naar meer effectieve behandeling, vroege herkenning van verslechtering, en uiteindelijk preventie. In het bijzonder is de rol van het immuunsysteem hierin een belangrijke sleutel.

Het verloop na infectie varieert van symptoomloos, tot ernstige ademhalingsproblemen met de dood tot gevolg. Meest in het oog springend is de dubbelzijdige longontsteking met een ARDS-achtig patroon, die anders verloopt dan andere virale longontstekingen. Daarnaast kan het virus een scala aan verschijnselen veroorzaken, waaronder ernstige stollingsafwijkingen, nierfunctieverlies, schade aan hart en bloedvaten, darmverschijnselen, neurologische uitval en verlies van reukvermogen. (Guan et al., 2020; Docherty et al., 2020). Verklaringen waarom zoveel verschillende organen aangedaan kunnen zijn verkeren nog in het stadium van hypothesevorming. Bij een meer ernstig verloop slaagt de afweer van het lichaam er niet in het virus te klaren, terwijl de heftige inflammatoire reactie het ziektebeeld juist kan verergeren (bijvoorbeeld door een "cytokinstorm").

Een aantal risicofactoren voor een ernstig verloop van de ziekte is inmiddels bekend. Zo onderstreept de pandemie de kwetsbaarheid van de oudere populatie (Koff et al., 2020). Onder patiënten met een ernstig verloop zijn mannen en mensen met overgewicht of obesitas oververtegenwoordigd. Al aanwezige ziektes brengen een verhoogd risico, waaronder diabetes, longziekten, en in het bijzonder ook hart- en vaatziekten. Welke factoren bepalen hoe het immuunsysteem zal reageren op het virus dat het lichaam binnendringt?

De verhoogde kwetsbaarheid ("frailty") van de oudere populatie kan niet los gezien worden van de veranderingen van het immuunsysteem met het ouder worden, die gekenmerkt worden onder andere door een toenemende chronische (laaggradige) inflammatie en een toename van het aantal myeloïde cellen in de circulatie. Naast een toename van de prevalentie van chronische ziekten, neemt de gevoeligheid voor infectieziekten toe en de respons op vaccinatie juist sterk af. Voorts zijn ouderen die extra gevoelig zijn voor het Coronavirus, ook gevoeliger voor andere respiratoire infectieziekten zoals Influenza en infectie met Pneumococci. Om die reden zal in het najaar van 2020 gestart worden met het vaccineren van ouderen in de leeftijdsgroep van 73-79 jaar met een pneumococci vaccin.

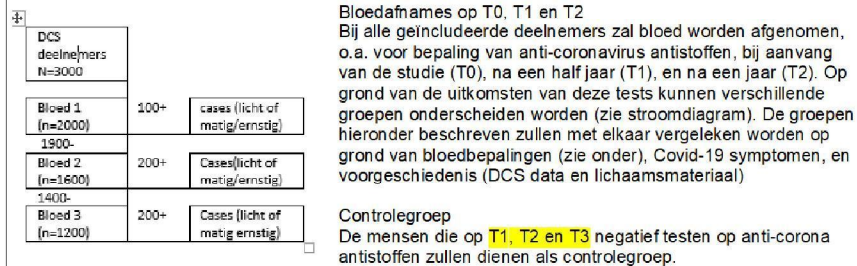
In dit project zullen we gebruik maken van de unieke infrastructuur van een 30 jaar lopende cohort studie in ouderen, de Doetinchem Cohort Studie (DCS), waarin de kwetsbaarheid van alle deelnemers al in kaart is gebracht. Het doel van de studie is 1) meer inzicht te krijgen in de factoren die het beloop van ziekte na infectie met het Coronavirus bepalen; 2) te onderzoeken wat de specifieke kenmerken zijn die de oudere populatie zoveel kwetsbaarder maakt voor het Coronavirus; 3) om biomarkers te identificeren, in het bijzonder gerelateerd aan het immuunsysteem, die voorspellend zijn voor dit verloop. Dit zal gedaan worden door bloedafnames bij de deelnemers van de DCS op drie tijdstippen gedurende een jaar, en de deelnemers prospectief te volgen gedurende dit jaar met registratie van Corona-gerelateerde klachten en symptomen. Uniek aan deze infrastructuur is een zeer goed gedocumenteerde voorgeschiedenis van de deelnemers, en de beschikbaarheid van bloedmonsters, gedurende een periode van 30 jaar, elke vijf jaar afgenomen bij elke deelnemer, en opgeslagen in de biobank.

Omdat in deze periode ook begonnen wordt met pneumococci vaccinatie in een deel van de deelnemers, zal bij de gevaccineerden ook de vaccinatierespons tegen dit vaccin in de analyses worden meegenomen. Ten slotte is er de mogelijkheid dat in de loop van dit onderzoek een vaccin tegen Corona beschikbaar komt. Onderzoek naar de effectiviteit van een dergelijk vaccin onder de belangrijke doelgroep van ouderen, kan geïntegreerd worden in dit project.

2. PLAN VAN AANPAK:

Doetinchem Cohort Studie
Er zal gebruik worden gemaakt van de infrastructuur van de Doetinchem Cohort studie (DCS). Deze langlopende cohortstudie heeft nog ruim 3000 actieve deelnemers, in de leeftijd 50-90 jaar, die 30 jaar gevolgd zijn, met elke 5 jaar een vragenlijst- en lichamelijk onderzoek (w.o. BMI, longfunctie, bloeddruk, verdeling), en verzameling van biomateriaal (o.a. bloed). Deze deelnemers zullen allen benaderd worden om deel te nemen aan dit nieuwe onderzoek. Op grond van ervaring met eerdere projecten, mag

verwacht worden dat dit tot een respons zal leiden van ruim 2000 deelnemers. De participanten in de DCS zijn inmiddels al verzocht mee te doen in een corona-gerelateerd onderzoek, waarbij ze gevraagd worden regelmatig een vragenlijst naar symptomen in te vullen.



Twee groepen van besmette mensen (seropositieven)

Mensen die op T1, T2 of T3 positief testen op anti-corona antistoffen (seropositieven) zullen onderverdeeld worden in een groep van mensen die geen symptomen of hooguit lichte verschijnselen van Covid-19 hebben gerapporteerd (effectieve/successvolle afweer), en een groep van mensen met matige tot ernstige verschijnselen (niet effectieve afweer). Vergelijking tussen deze twee groepen (met de controlegroep als referentie) zal het uitgangspunt zijn om voorspellers voor dit verschil in beloop te identificeren.

Bloedonderzoek

Bij alle seropositieven en een 'gematched' aantal uit de controlegroep, zullen de volgende bloedbepalingen worden gedaan.

1) Uit nog af te nemen bloed op T1, T2 en T3:

Naast antistoffen tegen corona, zullen karakteristieken van inflammatie (en stolling ?) worden bepaald, zoals aantallen (en percentages) witte bloedcellen (neutrofielen, monocyt, lymfocyten), aantallen rode bloedcellen, hematocriet, hemoglobine, rode bloedcelvolumes, en trombocyten. Verder zal een aantal moleculen gemeten worden die markers van inflammatie zijn, waaronder CRP, cytokines en chemokines (nader overeen te komen), en van stolling gerelateerde parameters (zoals d-dimers, fibrinogeen, en plasmine).

2) Deze potentiële voorspellers zullen gerelateerd worden aan de rijke bron van retrospectieve informatie die binnen de DCS beschikbaar is: gegevens over doorgemaakte ziektes, BMI-verloop over de tijd, longfunctie, bloeddruk (gegevens hart vaatziekten ?), nierfunctie, CRP concentraties over de tijd,.

Herhalingen metingen op T2 en T3

Naast een herhaling van de metingen bij aanvang, zal meer uitvoerig onderzoek gedaan worden naar de immuunrespons tegen corona bij de seropositieven. Dit heeft tot doel de duur, aard en effectiviteit van de antistofrespons tegen corona te evalueren, alsmede de verdere impact op het immuunsysteem (Huang et al. 2020).

Toekomst

De focus van dit project is om na te gaan welke (standaard) leefstijlfactoren en biomarkers (incl. van het immuunsysteem) de kwetsbaarheid voor het coronavirus bepalen. Vanwege de rijke dataset is nader onderzoek in de toekomst mogelijk, o.m. naar afbouw van de covid-19 immuunrespons? en naar genetische markers. In het bijzonder kunnen de eerdere bloedmonsters gebruikt worden om blootstelling aan andere virussen gedurende de levensloop (en leeftijden waarop seroconversie optreedt) (waaronder coronavirussen; biedt dat bescherming?) in kaart te brengen.

3. HAALBAARHEID VAN HET PROJECT:

TIJDSCHEMA

Selectie van de deelnemers en bloedafnames kunnen op korte termijn, binnen 3 maanden, gerealiseerd worden. Herhaling van de bloedafnames op 6 maanden en een jaar later.

MOTIVATIE HAALBAARHEID

De infrastructuur van de DCS maakt het mogelijk snel en efficiënt te werk te gaan. De DCS is een doorlopende studie waarbij de deelnemers elke vijf jaar worden opgeroepen voor onderzoek, uitgevoerd

door vaste medewerkers van de GGD. De studie wordt geleid en gecoördineerd vanuit het RIVM, zodat de lijnen kort zijn. Gebruikmakend van de infrastructuur van de studie, met inzet van laboratorium faciliteiten en extra logistieke ondersteuning en expertise van het RIVM, is realisatie van het project binnen de voorgestelde tijd goed mogelijk.

4. RELEVANTIE VOOR DE PRAKTIJK:

Onderbouw de relevantie aan de hand van de in de subsidieoproep benoemde relevantiecriteria

Behandelingsmogelijkheden van Covid-19 kunnen het grote aantal slachtoffers die deze pandemie maakt nog niet voorkomen, en een vaccin ontbreekt. Een belangrijke stap vooruit in het terugdringen van schade die het virus veroorzaakt, kan gezet worden door het identificeren van biomarkers en voorspellers van het verloop van de ziekte na besmetting. Dit kan essentieel zijn in de diagnostiek (biomarkers) en in het kiezen van een optimaal behandelplan (doelstellingen aandachtgebied 1). Ook kan het de weg wijzen in de speurtocht naar een vaccin, of andere manieren om het immuunsysteem te wapenen. De Doetinchem Studie omvat juist de belangrijkste risicogroep (ouderen 50+).

5. DEELNAME VAN DE STAKEHOLDER(S) (e.g. patiënten, zorgprofessionals, etc.):

De jarenlange zeer toegewijde deelnemers van de DCS.
De GGD medewerkers.
Afdelingen IIV en L en G van het RIVM
Labondersteuning
Logistieke ondersteuning
Academia: Groningen (Prof. Boots), UMC Utrecht (klinische Immunologie)??

6. LITERATUURREFERENTIES (optioneel):

(10)(2e) et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-20.
DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

Docherty AB, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. MedRxiv preprint <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>doi:

Koff WC, and Williams MA. Covid-19 and Immunity in Aging Populations —A New Research Agenda. N Engl J Med April 19, 2020.

Huang AT, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065771>.