Notitie resultaten en lopende initiatieven ZonMw/NWO COVID-19 programma
Augustus 2020

Vanuit het COVID19 programma zijn in de afgelopen weken verschillende projecten gestart vanuit urgente en bottom-up trajecten. Op dit moment wordt nog gewerkt aan de afronding van de bottom-up ronde gericht op Effect op de maatschappij. De geselecteerde projecten zullen binnenkort kunnen starten. Omdat de projecten pas recent zijn gestart is maar van een beperkt aantal project resultaten beschikbaar.
In deze notitie geven we een update van de beschikbare bevindingen en een selectie van lopende trajecten binnen de onderwerpen die op dit moment actueel zijn.
In de bijlage zijn de tussentijdse resultaten opgenomen van de projecten die voor 1 juli zijn gestart.

Data en kennis beschikbaar maken
Naast de ontwikkeling, selectie, financiering en begeleiding van projecten wordt binnen de projecten en overstijgend door het programma heen gewerkt aan het FAIR maken van de data uit de projecten en het publiceren van resultaten zodat de kennis en de data uit de projecten zo snel mogelijk (inter)nationaal beschikbaar en bruikbaar wordt voor anderen.
Naast de onderzoeksprojecten, financieren we daarom enkele projecten voor de verdere ontwikkeling van 'FAIR datadiensten' opdat de herbruikbaarheid van data voor covid-onderzoek verder geoptimaliseerd wordt. Dit heeft geresulteerd in het VODAN netwerk en de resultaten zijn in juli opgeleverd.
Daarnaast hebben wordt met Health-RI, NFU en FMS een nationaal dataportaal ontwikkeld waarmee onderzoekers – onder voorwaarden en rekening houdend met de privacy van betrokkenen - toegang kunnen krijgen tot de FAIR-onderzoeksdata en data van COVID-19-ziekenhuispatiënten. Zie nieuwsbericht over 'Optimalisering van datagebruik COVID-19

De besmettingen lopen op

Wat is de rol van aerosolen bij covid besmettingen?
Er leven veel vragen over fijne ademdruppeltjes/aerosolen, de rol van mondkapjes en ventilatie.
Een consortium van (technische) onderzoekers en bedrijven is samen een onderzoeksprogramma aan het bouwen op het gebied van virusoverdracht in lucht. Dit programma moet praktische kennis opleveren die van belang is voor de te nemen maatregelen vanuit de overheid en de consequenties voor bedrijven, scholen, sportclubs etc. De projectleider, Prof Lohse, wil graag in contact komen met het ministerie voor VWS om dit programma, waarvoor financiering benodigd is, te bespreken.

Vanuit het covid-programma is binnen dit consortium al een onderzoeksproject gefinancierd waarin onder andere wordt getest of maskers het vrijkomen van ademdruppels in de (binnen)ruimte voorkomen. En wat de rol is van aerosolen, kleine vochtdruppels in de lucht, bij de verspreiding van het virus. Daarnaast wordt vanuit de Sportinnovator gewerkt aan oplossingen voor veilig binnensporten en heropenen van sportevenementen. Zie NOS bericht

Inzicht in transmissie patronen op basis van variatie in virus sequenties[1]
Regionale monitoring aan de hand van de sequencing binnen dit ZonMw-project heeft geleid tot betere interpretatie van uitbraken in nertsenbedrijven. Er is geconcludeerd dat nerts-op-menstransmissie heeft plaatsgevonden. Ook bij andere uitbraakanalyses (onder andere slachthuizen, scholen en verzorgingstehuizen) hebben de sequenties gegenereerd vanuit het ZonMw project gezorgd voor een onmisbare referentie set die het mogelijk maakt om transmissieclusters te

[1] Project: Monitoring the evolution, spread and transmission of SARS-CoV-2 through whole genome sequencing to enable fast genotype to phenotype prediction' van (10)(2e)1 (10)(2e), ErasmusMC (10150062010005)

onderscheiden van introducties vanuit de algemene bevolking. Deze informatie is gebruikt voor aanpassingen van infectieziekten preventiebeleid in verschillende instellingen.
Status: In dit project zijn 1829 sequenties gegenereerd (start maart 2020). Naast geografische diversiteit wordt een selectie van de sequencing tbv uitbaakanalyses gebruikt voor het monitoren van regionale variaties en specifieke mutaties. In totaal zijn 11 ziekenhuisuitbraken, 15 verpleeghuisuitbraken en uitbraken in slachthuizen en een basisschool gesequenced en geanalyseerd, waarvan een selectie wordt gebruikt voor het ZonMw project.. Zie publicatie over sequencing en besluitvorming in Nederland en publicatie over covid bij zorgprofessionals.

Zijn er mogelijkheden om de testcapaciteit te vergroten?[2]
Stel je voor dat je binnen een uur tijd op corona getest kan worden. En helemaal plaats-onafhankelijk. Of je nou in een ziekenhuis bent, of op het vliegveld staat. Het klinkt misschien als toekomstmuziek, maar volgens microbioloog Bart Keijser van TNO is dit in theorie al na de zomer mogelijk. Met een kanttekening: 'Dat iets kan, betekent nog niet dat het ook gebeurt.' Het onderzoek richt zich op de LAMP-diagnostiek, zie het interview met de projectleider

Wat kunnen we kwetsbare ouderen met covid aan behandelopties bieden?
BCG-vaccin
Het BCG-vaccin is oorspronkelijk ontwikkeld als bescherming tegen tuberculose (TBC) en is dus niet direct tegen het coronavirus gericht. Het vaccin lijkt, naast de bescherming tegen TBC, ook de algemene afweer (tijdelijk) een boost te geven[3]. Mogelijk biedt deze oppepper extra bescherming tegen een infectie met het coronavirus, waardoor hopelijk minder mensen last zullen krijgen van het virus en een infectie ook milder verloopt. Hoewel in Nederland alleen bepaalde risicogroepen het BCG-vaccin krijgen, wordt het jaarlijks wereldwijd aan meer dan 130 miljoen baby's toegediend.
Eerder onderzoek door het Radboudumc en het UMC Utrecht heeft onderzocht of BCG-vaccin bij ouderen (60plus) de kans op infectie met het coronavirus verkleint, of dat het de ernst van de symptomen vermindert als er toch een infectie optreedt. Daarnaast is ook een studie uitgevoerd bij zorgmedewerkers. Om de eventuele effectiviteit van het BCG-vaccin te kunnen aantonen is echter grootschalig onderzoek nodig. Daarom is recent ook in Australië een groot onderzoek (BRACE-trial) opgezet om te onderzoeken of het BCG-vaccin zorgmedewerkers kan beschermen tegen COVID-19. In een ZonMw studie[4] worden de zorgmedewerkers verder gevolgd om de effecten van BCG-vaccinatie te bestuderen.

In opdracht van VWS wordt op dit moment een aanvraag beoordeeld voor een grote studie om te bestuderen welke impact BCG-vaccin heeft op het optreden van ernstige longklachten of COVID-19 bij kwetsbare ouderen. Deze BCG PRIME studie moet eind augustus van start gaan en betreft 5200-7000 kwetsbare ouderen boven de 60.

Plasma
Plasma van herstelde coronapatiënten, covalescent plasma, biedt een mogelijke optie voor de behandeling van kwetsbare ouderen met COVID-19. Op basis van een eerste deel van gerandomiseerd onderzoek (conCOVID) naar de werking van bloedplasma van genezen patiënten die een bewezen SARS-CoV-2-infectie hebben doorgemaakt bleken COVID-patiënten bij opname vaak al eigen antistoffen hebben[5]. Deze studie is nu gepauzeerd om het onderzoeksdesign aan te passen aan deze nieuwe inzichten.

In opdracht van VWS zal de studie ook worden uitgevoerd bij kwetsbare ouderen met COVID-19 infectie door het ErasmusMC, LUMC en Sanquin. Parallel aan deze studie wordt een studie gedaan

[2] Project: LAMP-diagnostiek inzetten bij testen op COVID-19 Dr. ir. J. Kieboom, TNO (10430012010005)
[3] https://www.radboudumc.nl/nieuws/2020/tuberculosevaccin-versterkt-immuunsysteem
[4] Project BCG vaccination to minimise COVID-19 disease severity and duration (10430012010026)
[5] https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/artikelen/pauze-in-concovid-studie

bij gezonde vrijwilligers om meer kennis te verzamelen over plasma-behandeling, bijvoorbeeld de dosis. De onderzoeksaanvragen bij ZonMw worden momenteel beoordeeld.

Welke behandelstudies lopen er vanuit het covid-programma?
Vanuit het covid-programma zijn enkele klinische behandelstudies gefinancierd.

Anakinra[6]
Het immuunsysteem reageert vaak te heftig op het coronavirus. Eerder onderzoek liet voorzichtige positieve resultaten zien. In het ZonMw onderzoek test men of dat met anakinra, een remmer van het immuunsysteem, kan worden voorkomen. Ook wordt (met bloedonderzoek & kweken) onderzocht hoe het immuunsysteem er precies op reageert.

BTK remmers[7]
Bij ongeveer 5% van de COVID-19-patiënten is opname op de Intensive Care (IC) noodzakelijk vanwege ernstige ademhalingsproblemen. Men denkt dat deze door een hyperinflammatie of 'cytokinestorm' veroorzaakt worden. De productie van cytokines door cellen van het afweersysteem is afhankelijk van Bruton's tyrosine kinase (BTK). Er bestaan geneesmiddelen die de werking van BTK remmen.
Deze studie heeft tot doel te onderzoeken of en op welke wijze deze BTK-remmers een zeer ernstig klinisch verloop met langdurige IC-opname kunnen voorkomen tijdens de acute fase van COVID-19 in het ziekenhuis en mogelijk ook in verpleeghuizen. Het onderzoek richt zich op het ontrafelen van de moleculaire mechanismen in afweercellen van gezonde personen en van COVID-patiënten die behandeld worden met BTK-remmers.

Lanadelumab[8]
Patiënten met COVID-19 kunnen al vroeg in de ziekte last hebben van vocht in de longen (longoedeem) waardoor zuurstoftekort ontstaat. Er zijn aanwijzingen dat het virus de regulatie van de bloedvaatwand doorlaatbaarheid verstoord. Hierdoor kunnen aangemaakte kinines niet meer worden afgebroken op de plaats van de infectie. In dit onderzoek wordt onderzocht of het intraveneus toedienen van lanadelumab de behoefte aan extra toediening van zuurstof – noodzakelijk door longoedeem – kan verminderen en voorkomen tijdens de COVID-19-infectie.

Imatinib[9]
Eén op de vijf patiënten met COVID19 krijgt ernstige longschade, waardoor opname in een ziekenhuis of zelfs op een Intensive Care noodzakelijk is. Deze longschade ontstaat onder meer door lekkage in de kleinste bloedvaatjes van de long, waarbij vocht uit de bloedbaan treedt en de longblaasjes opvult. Door het vocht in de longblaasjes wordt de zuurstofopname ernstig belemmerd en ontstaat levensbedreigend zuurstoftekort. Er zijn op dit moment geen medicijnen om lekkage van kleine bloedvaatjes tegen te gaan. Wij hebben eerder in het laboratorium laten zien dat het bestaande geneesmiddel imatinib lekkage van bloedvaatjes tegengaat. Dit beschermend effect van imatinib op de bloedvatwand willen we inzetten bij patiënten met COVID19. In de COUNTER-COVID studie testen we of patiënten die behandeld worden met imatinib sneller herstellen dan patiënten die de standaard zorg krijgen.

---

[6] Project: ANAkinra voor de behandeling van CORonavirus infectious disease 2019 op de Intensive Care (ANACOR-IC)(10150062010003)
10150062010003
[7] Project BTK inhibitie als therapie voor hyper-inflammatoir syndroom in COVID-19 patiënten. (10430012010013)
[8] Project A phase-2-study, pivotal for clinical development of lanadelumab for treatment of COVID-19 (10430012010010)
[9] Project: De COUNTER-COVID studie: Oraal toegediende imatinib ter vermindering van longoedeem en ziektelast bij COVID-19 (10430012010007)

Valsartan[10]
De COVID-19-pandemie veroorzaakt een hoge morbiditeit en mortaliteit doordat een COVID-19-infectie kan zorgen voor acute longschade en gecompliceerd kan worden met het ernstige acute respiratory distress syndrome (ARDS). Het renine-angiotensine-systeem (RAS), een bekende cardiovasculaire cascade, blijkt ook een rol te spelen bij de ontwikkeling van ARDS. Er wordt aangenomen dat het COVID-19-virus het enzym ACE2 verbruikt. Dit is een enzym dat normaalgesproken angiotensine-II (ANG-II) afbreekt. Door vermindering van ACE2 kan een ophoping van ANG-II ontstaan, wat kan leiden tot acute longschade met IC-opnames en overlijden mogelijk tot gevolg. De hypothese is dat angiotensine-receptorblokkers, zoals valsartan, de ontwikkeling van acute longschade en ARDS bij opgenomen COVID-19-geïnfecteerde patiënten kunnen tegengaan, waardoor IC-opnames en overlijdens kunnen worden voorkomen. Dit wordt onderzocht in de PRAETORIAN-COVID studie gefinancierd door ZonMw en de Hartstichting.

Wordt er ook gekeken naar nieuwe behandelmogelijkheden?
Binnen het programma wordt gekeken naar de onderliggende mechanismes[11] waarom covid-patienten veel thrombose ontwikkelen en of er een groter risico is op stroke[12]. Daarnaast wordt gekeken hoe het komt dat vetweefsel zo'n grote rol speelt bij ernstig zieken covid-patienten. Deze en andere onderzoeken kunnen inzichten geven voor betere behandeling van covid-patiënten.

Naast deze fundamentele onderzoeken wordt ook onderzocht hoe we kunnen komen tot proefdiervrije modellen waarmee we acute en lange termijn effect van COVID-10 kunnen bestuderen, en gebruiken voor mogelijke behandelopties om uiteindelijk patiënten mee te kunnen behandelen. Deze studies zijn gefinancierd door het Meer Kennis Minder Dieren programma van ZonMw samen met de Stichting Proefdiervrij.

Hoe gaat het met genezen covid-patienten?[13]
Om meer te weten te komen over Covid-19, volgt Amsterdam UMC samen met de GGD het komende jaar 300 genezen coronapatiënten. Belangrijke vragen: hoe ontwikkelt de immuniteit zich? Kunnen we verklaren waarom de ene patiënt doodziek wordt en de andere alleen milde klachten ervaart? En beschadigt het virus blijvend de longen? Zie persbericht

Hoe gaat het met covid-patiënten die niet in het ziekenhuis zijn opgenomen?[14]
In het COVID-HOME onderzoek worden COVID-19-patiënten die niet opgenomen zijn geweest, en hun gezinsleden geanalyseerd. Het doel is om meer inzicht te krijgen in de impact en gevolgen van de ziekte op deze grote groep patiënten en hun familie, om op basis hiervan richtlijnen te kunnen maken voor de behandeling van COVID-19-patiënten in de thuissituatie. Deze studie is recent gestart, zie persbericht.

Wat is het effect van de maatregelen op kwetsbare groepen en wat kunnen we daarvan leren?[15]

---

[10] Project: De PRAETORIAN-COVID studie: Een dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde klinische studie met valsartan naar de preventie van Acute Respiratoir Distress Syndroom (ARDS) bij patiënten opgenomen met een SARS-COV-2-infectie (10430012010200)
[11] Project Caging the dragon: translational approach to unravel and prevent COVID-19 associated thrombosis (10430012010004)
[12] Project COVID-19 en herseninfarct – Hoe temmen we een slapend monster (10430012010014)
[13] Project 'RECoVERED' van (10)(2e), AUMC (10150062010002)
[14] Project: Prospectief cohortonderzoek bij niet-gehospitaliseerde COVID-19-patiënten: klinische ontwikkeling van de patiënt thuis (COVID-HOME studie) en bepaling van de isolatieduur (10430012010023)
[15] Project 'Social Impact of Physical Distancing on Vulnerable Populations during COVID-19' van Danny de Vries van UvA (10150062010007).

Om verspreiding van COVID-19 te verminderen is het belangrijk om fysieke afstand te houden en zoveel mogelijk thuis te blijven. In dit project wordt kennis verzameld over de gevolgen van die maatregelen op sociaal kwetsbare groepen, zoals ouderen, verpleeghuisbewoners, mensen met een verstandelijke beperking of psychiatrische problemen, daklozen en gezinnen met jonge kinderen in een onveilige thuissituatie.
De lockdown is voor sommigen te rigoureus en te lang geweest, concluderen de onderzoekers, en het gemis aan sociale contacten en de angst voor de buitenwereld waar een mysterieus virus rondwaart te groot. De overheidsmaatregelen waren te sterk gefocust op het voorkómen van besmetting en chaos op de IC's, terwijl andere vormen van veiligheid ook een plek in het beleid hadden moeten krijgen. In hun eindrapport presenteren de onderzoekers dan ook een reeks beleidsaanbevelingen gericht op het faciliteren van sociaal contact, het bevorderen van het hebben van betekenis voor de samenleving, het begrijpelijk maken van regels, en het ontwikkelen van digitale zorg. Zie persbericht over deze studie.

Wat zijn de effecten van covid-19 bij migrantengroepen?[16]
Cijfers uit het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten tonen aan dat onder bepaalde migrantengroepen COVID-19 vaker voorkomt en ernstiger verloopt. Waarschijnlijk heeft deze ongelijkheid te maken met het vaker voorkomen van aandoeningen als diabetes door overgewicht, een oververtegenwoordiging in essentiële beroepen (bijvoorbeeld verpleegkundigen), lager opleidingsniveau, een minder goede beheersing van de taal van het land waarin ze wonen, woonomstandigheden en manieren om hulp te zoeken (bijvoorbeeld angst om in een ziekenhuis besmet te worden). De geplande Helius studie zal het vóórkomen en de ernst van COVID-19 verschillen tussen migrantengroepen en autochtone Nederlanders laten zien.
Met deze studie kunnen de ernst en de gevolgen van de pandemie voor migrantengroepen in Nederland duidelijk gemaakt worden. Zo worden ook mogelijke aangrijpingspunten voor beleid en eventuele noodzaak voor specifieke maatregelen helder, met als doel het aantal infecties te verminderen en de prognose van degenen die besmet zijn te verbeteren.

Hoe kunnen we gezinnen met problemen goed ondersteunen tijdens de coronacrisis?[17]
In de afgelopen periode zaten ongeveer 2,5 miljoen Nederlandse gezinnen thuis vanwege de COVID-19 maatregelen. De ggz doet melding van meer relatieproblematiek en huiselijk geweld, terwijl er tegelijkertijd minder professionele hulp wordt gezocht.
Doel van dit onderzoek vanuit UMCU samen met de Nederlandse Vereniging van Relatie- en gezintherapie is om inzicht te krijgen in de factoren die een rol spelen bij relatie- en gezinsproblematiek gerelateerd aan de COVID-19 crisis (assessment risicogroepen) en die bepalen of professionele hulp wordt gezocht of gemeden (assessment zorgmijding).
Met de resultaten worden professionals en beleidsmakers geïnformeerd over de zorgbehoefte bij relatie- en gezinsproblematiek tijdens en na COVID-19 en de ervaren barrières bij het zoeken naar hulp. Dit draagt bij aan het toegankelijker maken van professionele hulp bij relatie- en gezinsproblematiek in de anderhalve-meter samenleving.

[16] Project: Etnische ongelijkheid bij COVID-19 (10430022010002)
[17] Wetenschap en Praktijk project van Prof Esther Kluwer

Wat wordt er gedaan ter voorbereiding op de 2e golf?

Triage in de eerstelijnszorg[18]
Onder huisartsen en triagisten is er grote behoefte aan objectieve regel voor de beslissing waar patiënten met mogelijke COVID-19 symptomen moeten worden beoordeeld. Het doel van dit onderzoek is de ontwikkeling van een eenvoudige triageregel om deze beslissing te ondersteunen.

IC-triage[19]
Het ontwikkelen van een landelijk beschikbare e-learning om (beoogd) triageteams te trainen een rechtvaardige keuze te maken welke patiënten tijdens een pandemie een plek op de intensive care krijgen.

Hoe krijgen we inzicht in wie er risico loopt om ernstig ziek te worden door covid-besmetting?[20]
Behandeling op de intensive care blijkt voor veel COVID-19 patiënten noodzakelijk. Het is van groot belang meer inzicht te krijgen in het ziektebeloop van intensive care patiënten met COVID-19 en de factoren die dat beïnvloeden. Dat kan richting geven aan de behandeling van toekomstige patiënten, helpen bij de keuze wie wel en niet te behandelen op de intensive care en bijdragen aan een toekomstige capaciteitsplanning. Dit onderzoek vindt plaats in de covidpredict studie, om uiteindelijk een corona-algoritme te realiseren, zie interview met projectleider in FD.

De kinderen gaan terug naar school, welke kennis wordt verzameld?
<kunnen we daar nog iets toevoegen?>

---

[18] Project: Het ontwikkelen van een COVID-19 scoringssysteem voor effectieve en veilige triage van patiënten in de eerstelijnszorg, dr. D.O. ((10)(2e)) Mook-Kanamori MD PhD, Leiden University Medical Center
[19] Project: IC-triage tijdens een crisis: leren van het toepassen van medische en niet-medische criteria op patiëntcasuïstiek, dr. A.J.M. (Anke) Oerlemans, Radboudumc
[20] Project: Samenwerken tegen Corona met Intensive Care Data (10430012010003)

Toelichting op Excell overzicht.
Op verzoek van VWS heeft ZonMw een overzicht gemaakt van gepubliceerde en (in augustus) verwachte onderzoekspublicaties. In het overzicht zijn alle gepubliceerde resultaten, updates en nieuwsberichten opgenomen van COVID-19 gerelateerde projecten, die door ZonMw zijn gefinancierd. Dit zijn hoofdzakelijk publicaties van de 8 projecten uit wave 1 (eind april gestart) en de 9 projecten uit wave 2 – urgente trajecten (eind juni gestart). Deze projecten zijn onderdeel van het COVID-19 programma.

Bottom-up rondes en Wetenschap voor de praktijk
De bottom-up subsidierondes van aandachtsgebied 1 Diagnostiek en Behandeling (22 projecten) en aandachtsgebied 2 Zorg en Preventie (26 projecten?) zijn medio juli toegekend en zullen naar verwachting begin september starten. De besluitenbrieven van de bottom-up subsidieronde van aandachtsgebied 3 Maatschappelijke dynamiek volgen medio augustus en zullen medio september starten. De projecten van de programmalijn Wetenschap voor de praktijk (56 projecten) zijn begin juli gestart en hebben nog geen relevante publicaties opgeleverd.

Overige relevante projecten
Naast het COVID-19 programma zijn er binnen verschillende reguliere ZonMw programma's een aantal gerichte projecten gestart. De resultaten van deze projecten zijn voor zover beschikbaar in het overzicht opgenomen bij tabblad 'Overig' .

Regeling voor creatieve oplossingen
Binnen regeling 'Creatieve oplossingen aanpak corona' zijn 74 opdrachten verstrekt. De projecten hebben een looptijd van maximaal 3 maanden met een budget van maximaal 15.000 euro. De projecten zijn in april/mei begonnen en zijn afgerond of in de afrondende fase. Hoewel deze initiatieven geen wetenschappelijke onderzoeksprojecten zijn, hebben een aantal projecten wel een onderzoeksmatige opzet en mogelijk wetenschappelijke relevantie. De relevante projecten zijn in het overzicht opgenomen bij tabblad 'Creatieve oplossingen'.