

Auteur: Ilse Bos

Verslag bijeenkomst 19 januari 2023

Projectleidersbijeenkomst FMS Kennishiaten COVID-19

Op donderdag 19 januari was de eerste projectleidersbijeenkomst voor de projecten op basis van de COVID-19 kennisagenda van de Federatie Medisch Specialististen (FMS). Deze bijeenkomst betrof 11 projecten binnen het ZonMw-deelprogramma Behandeling, met als doel het verbeteren en voorkomen van behandeling bij COVID-19 infecties. Na een opening, door zowel ZonMw als FMS, vervolgde de dag met presentaties van de eerste onderzoeksresultaten. Ook waren er sessies over (her)gebruik van gezondheidsdata door Health-RI en implementatie van resultaten in richtlijnen. Tussendoor was er uitgebreid de gelegenheid om te netwerken.

Opening projectleidersbijeenkomst

Mariëlle Snijders van ZonMw opende de projectleidersbijeenkomst in Utrecht. De zaal zat vol met projectleiders, onderzoekers en commissieleden. De sfeer was direct gemoedelijk en open. Mariëlle benadrukt dat de COVID-pandemie veel heeft gevraagd van de onderzoekers, en dat het daarom bijzonder is dat er succesvolle projecten tot stand zijn gekomen in deze periode. De programmering vanuit ZonMw, in opdracht van VWS, en de inhoudelijke input van de betrokken partijen hebben tot de eerste bouwstenen geleid. Al in de zomer van 2020 zijn drie relevante aandachtsgebieden gevormd voor de COVID-deelprogramma's door ZonMw.

Prof. dr. Jelle Ruurda, FMS bestuurslid en voorzitter raad Wetenschap & Innovatie, vervolgde de opening. Ruurda is tevens lid van de multidisciplinaire wetenschapscommissie COVID-19. Deze commissie is ingericht om een landelijke COVID-19 kennisagenda te ontwikkelen, met als doel de belangrijkste kennishiaten in beeld te krijgen. De 97 kennishiaten zijn geprioriteerd tot een top 10 voor COVID en top 5 non-COVID door vertegenwoordigers van HLA-partijen en patiëntenverenigingen.

Nadat begin 2021 de eerste kennisagenda was opgesteld, zijn zes COVID-19 kennishiaten binnen het deelprogramma Behandeling verder uitgewerkt. Dit waren niet zozeer *nice-to-know* projecten, maar *need-to-know*. Partijen zochten elkaar na de door ZonMw georganiseerde matchmaking bijeenkomsten op voor de eerste samenwerkingen en subsidieaanvragen werden in korte tijd uitgewerkt. Uiteindelijk werden er vanuit de tweede kennisagenda van FMS, , nog 5 COVID-projecten toegevoegd. In totaal zijn op deze manier 11 projecten gevormd, waarvan de eerste resultaten vervolgens in meerdere presentaties voorbijkomen op deze eerste bijeenkomst.

Optimale dosering en timing van corticosteroïden bij gehospitaliseerde patiënten met COVID-19 (SELECT)

De eerste projectleider die aan het woord kwam was dr. Rik Endeman, intensivist van het Erasmus MC. Hij vertelde over ontstekingsremmers (corticosteroïden) in de behandeling van de ontstekingsreactie bij COVID-patiënten. COVID-19 patiënten opgenomen in het ziekenhuis hebben namelijk vaak een overmatige ontstekingsreactie. Ze hebben verschillende stadia van ontstekingen. Afhankelijk van de ernst wordt de patiënt op een afdeling of ic opgenomen. Dexamethason helpt als behandeling niet altijd bij alle patiënten. Het doel van het SELECT-onderzoek is om te onderzoeken of patiënten die niet goed reageren op de standaardbehandeling met ontstekingsremmers baat hebben

bij een hogere dosering. Ook is onderzocht wat het juiste moment is om deze verhoogde dosering toe te dienen.

Eerste resultaten

In het SELECT-onderzoek zijn inmiddels gegevens van 1.100 patiënten met COVID-19 verzameld. Het doel is om uiteindelijk 2.500 patiënten in de studie op te nemen. Op dit moment wordt de data nog geanalyseerd om conclusies te kunnen trekken. Er ligt nog een grote uitdaging om, met een klein team, de juiste strategie in de dataverzameling te kiezen. De onderzoekers willen nog bepalen of een hoge dosis ontstekingsremmers het beloop van de ziekte kan voorspellen. Het protocol voor een bekende levensbedreigende ontstekingsreactie in de longen gebruiken de onderzoekers als voorbeeld in de behandeling van de overmatige ontstekingsreactie bij COVID-19 patiënten.

Optimalisatie van beademing in COVID-19 patiënten; PEEP en spontane ventilatie

Dr. Frederique Paulus van het Amsterdam UMC vervolgde de bijeenkomst met een presentatie over de optimalisatie van beademingstechnieken bij COVID-19 patiënten. Dit is belangrijk om lichamelijke schade door de beademing te verminderen of te voorkomen. Die kunstmatige, ofwel invasieve, beademing met een buisje in de luchtpijp, is vaak noodzakelijk bij ernstig zieke COVID-19 patiënten. Het doel is om te bepalen met welke beademingsdruk er het beste kan worden beademd, en hoe snel een patiënt weer spontaan kan ademen tijdens beademing.

Eerste resultaten volgen halverwege 2023

In totaal werken 22 intensive care afdelingen, zowel in Nederland als wereldwijd, intensief samen om het onderzoek uit te voeren. Vanuit de eerste coronagolf zijn 458 patiënten op de IC in het ziekenhuis geselecteerd voor deelname aan het onderzoek. Ook data van patiënten die in de tweede coronagolf op de IC zijn beland, zijn meegenomen. In totaal gaat het om meer dan 40% van alle Nederlandse COVID-19 patiënten. Ook cohorten uit het buitenland worden meegenomen in de analyses. Door de complexiteit van het samenbrengen van alle data is de database nog niet gereed. In de zomer van 2023 verwachten de onderzoekers de eerste resultaten.

NORMO2: Niet-invasieve respiratoire ondersteuning bij COVID-19 longfalen: uitkomsten en risicofactoren

De vervolgpresentatie van dr. Evert-Jan Wils van het Franciscus Gasthuis & Vlietland had veel raakvlakken met de vorige presentatie over beademingstechnieken. De focus ligt echter meer op het voorkomen van kunstmatige beademing en op onderzoek naar andere, minder invasieve ademhalingsondersteuning bij de COVID-19 patiënt. Dit zou een IC opname kunnen voorkomen en de druk op de zorg verlichten.

Omdat kunstmatige beademing met een buisje in de luchtpijp belastend is voor de patiënt, is het beter om dit te voorkomen. Ook zijn er andere manieren van beademing misschien minder belastend, zoals hoge flow zuurstoftoediening en gezichtsmasker-beademing. Hoge flow zuurstoftoediening wordt doorgaans lang verdragen door de patiënt. Maar te lang hiermee doorgaan kan schadelijk zijn voor de patiënt. Daarom moet soms toch met kunstmatige beademing worden gestart.

Eerste resultaten

De onderzoekers hebben de eerste hand gelegd aan een voorspellend model om vroegtijdig het succes van andere manieren van beademing te voorspellen. Dat voorkomt therapie-falen, omdat de

beste behandeling dan vooraf bekend is. De data-inventarisatie is nog in volle gang. Over een maand verwachten de onderzoekers de eerste resultaten.

Data & Implementatie: Health-RI Uitdagingen en mogelijke oplossingen voor het (her)gebruik van gezondheidsdata

Tussen de projecten door kwam een datasessie door prof. dr. Gerrit Meijer van Health-RI (The Health Research Infrastructure Initiative), met als sessie-leider prof. dr. Marcel Das van Centerdata. Meijer vertelde over het belang van het delen en gebruiken van onderzoeksgegevens in de gezondheidszorg. Het uiteindelijke doel is een betere gezondheid voor burgers en patiënten. Volgens Meijer zijn de huidige problemen rond het delen van data ontstaan door versnippering. Door de organisatiestructuur, sociale en culturele omstandigheden wordt het onderzoekers lastig gemaakt om data toegankelijk te maken of zelf te kunnen vinden. Privacy, juridische en ethische kwesties spelen mee. Deze belemmeringen zijn op allerlei organisatieniveaus in de zorg te vinden: van industrie, ziekenhuizen, tot samenwerkingsverbanden van onderzoeksdomeinen en patiëntengroepen.

Actielijnen tot een 'one stop shop'

Op basis van drie actielijnen wil Health-RI een gedeelde gezondheidsdata-infrastructuur bouwen. Een belangrijke, eerste stap is dat alle stakeholders aan tafel komen om kennis en ervaringen te delen. Onder andere ZonMw, FMS, overheden, gezondheidsfondsen en ziekenhuizen hebben samengewerkt om tot een gedeelde infrastructuur van data te komen. Uiteindelijk moet dat leiden tot een 'one stop shop', een samenhangend pakket van essentiële diensten en instrumenten. Op dit moment zijn al verschillende portals ontwikkeld om data te verzamelen en toegankelijk te maken. Ook gegevens over COVID-19 onderzoeken zijn hier onderdeel van en de data is samengebracht in het COVID NL Clinical Data Dashboard.

Gevolgen van COVID19 bij ouderen - De COOP (covid outcomes in older people) studie

Prof. dr. Simon Mooijaart van het LUMC vertelde over de studie naar gevolgen van COVID-19 bij ouderen (COOP). De sterftcijfers onder ouderen zijn hoog. Meer dan 90% van alle sterfte onder COVID-patiënten zijn ouderen vanaf 70 jaar. Het doel van het onderzoek is om te bepalen of en in welke mate kwetsbaarheid en vitaliteit van ouderen het beloop en de ernst van de ziekte kunnen voorspellen. Bijzonder is ook dat de doelgroep hierbij intensief betrokken wordt. Daarnaast wordt er ook gekeken of andere factoren belangrijk zijn bij de beslissing over de behandeling van acute ernstige aandoeningen. Patiëntvoorkeuren worden meegenomen.

Eerste resultaten

Inmiddels zijn uit duizenden elektronische patiëntendossiers, via de eerstelijns zorg en zieken- en verpleeghuizen, gegevens verzameld over COVID-19 bij ouderen. Het doel is dus om hier factoren uit te halen die het verdere beloop kunnen voorspellen. Uit de eerste resultaten blijkt dat de variant van het coronavirus invloed heeft op de ziekte bij ouderen, net als of de oudere wel of geen coronavaccinatie heeft gehaald. Verder is er een vragenlijstonderzoek uitgevoerd onder 2.000 ouderen. Ook is er een ouderenraad opgezet met 10 ouderen die meedenken aan het bereiken van de doelgroep voor vragenlijstonderzoek en interviews.

Het gebruik van de CoLab-score en viability PCR voor SARS-CoV-2 om COVID-19 patiënten veilig uit isolatie te halen

Dr. Math Leers van Zuyderland Medisch Centrum en promovendus Tom Schoenmakers vervolgden de bijeenkomst. Zij doen onderzoek naar testmethoden om een patiënt eerder en veiliger uit isolatie in het ziekenhuis te halen. Een speciale test om beter aan te tonen of een patiënt nog besmettelijk is, speelt daarbij een grote rol. Deze nieuwe test is de Viability PCR en kan een onderscheid maken tussen levende en niet-levende deeltjes, terwijl de gangbare PCR-test dat niet kan. Daardoor worden patiënten soms onterecht als besmettelijk bestempeld, terwijl het dus om kapotte virusdeeltjes gaat. Dan is de bezetting op de IC dus onnodig langer.

Daarnaast is er met een algoritme een zogenoemde CoLab-score ontwikkeld. Deze score bepalen de onderzoekers aan de hand van zowel 10 bloedwaarden die artsen standaard meten op de IC als de leeftijd van de patiënt. Deze metingen moeten aangeven of een patiënt eerder en veilig uit isolatie kan, zonder anderen nog te kunnen besmetten. De CoLab-score wordt vergeleken met de huidige standaard PCR-test en de nieuwe Viability PCR die de aanwezigheid van besmettelijke virusdeeltjes kan uitsluiten.

Eerste resultaten

De eerste resultaten onder 104 patiënten, die zowel kort als lang op de IC in Maastricht hebben verbleven, zijn binnen. De CoLab-score is daarbij als uitkomst gebruikt om te kijken wanneer de patiënt uit isolatie kon. De score daalt globaal naarmate de patiënt langer op de IC ligt. Er wordt geen verschil tussen mannen en vrouwen gezien bij de metingen. Daarnaast lijkt er een verband te zijn tussen orgaanfalen, zowel in lichte als ernstige vorm, voor de gemeten CoLab-score. Dat gaan de onderzoekers nog verder bekijken. Verder is de inclusie op de verpleegafdelingen gestart om meer patiënten mee te kunnen nemen in het onderzoek. Er ligt nog een uitdaging in de koppeling tussen verschillende ICT-systemen om zo de data met elkaar te vergelijken. De onderzoekers verspreiden de kennis straks binnen deelnemende ziekenhuizen, op congressen en symposia.

Het veilig en tijdig stoppen van isolatiemaatregelen na COVID-19 – de SCIP-COVID-19 studie

Het is nog niet duidelijk wanneer een COVID-19 patiënt niet meer besmettelijk is en uit isolatie kan. Dr. Anne Voor in 't holt, projectleider bij Erasmus MC geeft aan dat de verwachting is dat de patiënt op dit moment te laat uit isolatie gaat, waardoor de zorgkosten hoog zijn. Dat kan voorkomen worden door onderzoek te doen naar criteria die voorspellen wanneer het optimale moment is om de patiënt uit isolatie te halen.

Richtlijnen over het beëindigen van isolatie van verschillende ziekenhuizen zijn naast elkaar gelegd. Het doel hiervan is om aanbevelingen en nieuw beleid voor te stellen voor implementatie en evaluatie, om uiteindelijk in de richtlijn op te nemen. Veel gegevens over zorgverleners en medische gegevens van patiënten zijn verzameld.

Eerste resultaten

Patiëntgegevens van zes ziekenhuizen zijn verzameld. De eerste resultaten laten zien dat de definities van isolatiemaatregelen sterk verschilt tussen ziekenhuizen. De maatregelen die artsen inzetten bij isolatie van een COVID-19 patiënt zijn dus niet overeenkomstig. Wel is de start van de isolatie bij een ernstig zieke coronapatiënt hetzelfde bij de deelnemende ziekenhuizen. De criteria

die bepalen wanneer een patiënt uit isolatie mag, verschillen daarentegen weer wel. De onderzoekers nemen ook de data van PCR-testmethoden mee om te kijken wanneer patiënten besmettelijk waren en op welk moment de ic-opname is gestart. Bloedtesten worden daarbij vergeleken met de resultaten van de neus- en keelmonsters. Hiervan loopt de data-analyse nog, maar de eerste paar resultaten geven aan dat ook hier verschil zit tussen de ziekenhuizen. De resultaten van het onderzoek worden door ziekenhuizen gebruikt en internationaal verkondigd, maar dat duurt nog even. De implementatie van een nieuwe richtlijn voor isolatiemaatregelen zal het meeste tijd in beslag nemen.

Sniffing out COVID; Perspectief bij blijvend reukverlies, naar begrip en behandeling

Reukverlies is een bekende klacht bij patiënten met een COVID-19 besmetting. Bij de meeste patiënten herstelt dit weer snel, vaak binnen een maand. Maar bij 6 tot 8% kunnen de klachten aanhouden of ontstaat er een verstoord reukvermogen. Ook komen er soms reukhallucinaties (fantasmie) voor, waarbij de patiënt andere geuren waarneemt dan er in werkelijkheid zijn. Dr. Sanne Boesveldt van Wageningen University & Research en Dr. Kamalski van het UMC Utrecht doen daarom onderzoek naar het natuurlijke beloop en behandelingsmogelijkheden van gebrek aan reukzin (anosmie). Als behandeling hebben ze ontstekingsremmers getest.

Onderzoeksopzet

Alleen patiënten die korter dan 3 maanden besmet zijn met het coronavirus, en daarbij langer dan 1 maand last hadden van reukklachten, konden meedoen aan het onderzoek. Na een eerste hersenscan (MRI-scan) volgt de follow-up een halfjaar later. De patiënt ontvangt daarna maandelijks een vragenlijst over de smaak en geur en elke 3 maanden is er een huisbezoek met smaak- en geurtesten. Tenslotte kregen patiënten lokale ontstekingsremmers om te kijken of dit hielp tegen de reukklachten.

Eerste resultaten

Er is een onderzoekscohort gestart van 75 patiënten. In totaal zijn meer dan 20 deelnemers al een jaar gevolgd. Bij 50 patiënten is een verschil in hersenstructuur en effectiviteit waarneembaar. Ook waren bij de helft van de patiënten de reukzenuwen zodanig veranderd dat dit mogelijk het reukverlies verklaart. Bij de andere helft trad er reukvervorming op.

Met behulp van PET-scans konden eventuele ontstekingsreacties in de hersenen zichtbaar worden gemaakt. Er zijn momenteel patiënten gescand met deze PET scan. Veel andere patiënten konden niet worden geïncubeerd vanwege de aanwezigheid van andere long-COVID klachten leeftijd.

In een ander deel van het onderzoek kregen patiënten lokale ontstekingsremmers om te kijken of dit helpt tegen de reukklachten. De ene helft van het cohort kreeg prednison en de andere helft een placebo. Het resultaat hiervan was dat het reukverlies niet leek af te nemen door prednison. In beide groepen namen de reukklachten in verloop van de tijd af.

COVID-19: De rol van klinische en beeldvormende testen COVID-CLIMATE CLinical IMAGing Tests in PRedicting Treatment Efficacy

Dr. Hester Gietema, radioloog bij het Maastricht UMC, onderzoekt of het mogelijk is om met beeldvormende technieken te voorspellen welke behandeling COVID-19 patiënten nodig hebben. Ook wil men zo voorspellen hoe groot de kans is op overlijden. Vanuit de eerste coronagolf is bekend dat CT-scans een goede diagnose konden stellen van COVID-19. Op de CT-scan zijn longafwijkingen

goed te zien. Dit was ook een voorspeller voor een eventuele IC opname. De onderzoekers willen dit verder analyseren en nemen daarbij ook klinische parameters over de longen, bloedwaarden en verschillende scans mee. In samenwerking met andere ziekenhuizen zijn zowel CT- als PET-scans van COVID-19 patiënten vergeleken. Hierop werd gekeken naar longafwijkingen, de bodycompositie en spiermassa.

Eerste resultaten

Zowel patiënten vanuit de eerste coronagolf direct na besmetting als ex-COVID patiënten zijn onderzocht. Zo konden zowel de korte als lange termijn effecten van de coronabesmetting bepaald worden. Voor de lange termijn zijn 200 ex-patiënten met COVID een jaar later benaderd voor de metingen van de longen, scans en voor bloedafname. Van een kleine groep hiervan, van 41 patiënten, zijn de scans inmiddels voltooid. Vanuit de eerste golf zijn 650 scans geanalyseerd, van 562 patiënten. Het resultaat is dat de bodycompositie en spiermassa blijken uit te maken om te voorspellen hoe snel een patiënt overlijdt. Bij weinig spiermassa en afwijkende spiervezels is de kans dat de patiënt eerder overlijdt groter. Het gebruikte 4C-mortality model gaf een goede analyse van de spierkwaliteit en spiermassa, ondanks dat het nog niet in de praktijk toegepast wordt. Dit model voorspelt op basis van klinische gegevens het beloop van de ziekte. De onderzoekers willen dit model nog uitbreiden met andere informatie van COVID-19.

DEFENCE (myocardial damage) – Determination and evaluation of the Frequency and Effects of myocardial damage in patients with a SARS-CoV-2 infection

Marijke Linschoten van het UMC Utrecht sloot de bijeenkomst af met haar onderzoek naar hartschade bij COVID-19. Ondanks dat aan het begin van de pandemie opmerkelijk veel jonge patiënten een hartspierontsteking kregen, is er nog veel onduidelijk over de oorzaak en de lange termijngevolgen van de schade. Het doel is de frequentie van de hartschade op te helderen en om maatregelen in te zetten om hartschade op de korte en lange termijn te voorkomen.

Er is een cohort van patiënten die voor COVID een MRI-scan hebben gehad. Tijdens opname in het ziekenhuis hebben deze patiënten een MRI-scan gehad, net als een bloedafname. Als follow-up is dit een halfjaar later herhaald bij patiënten die aangaven klachten te hebben aan het hart. Zij ontvingen vragenlijsten om te ontrafelen of bepaalde klachten, zoals hartkloppingen en pijn op de borst in de periode na COVID-19, verband houden met hartschade.

In het onderzoek komen verschillende cohorten samen: van gezonde topsporters als patiënten in de algemene populatie die thuis hersteld zijn van de infectie tot ernstig zieke patiënten die in het ziekenhuis hebben gelegen.

Eerste resultaten

Van 100 gezonde topsporters blijken ongeveer 5 personen hartschade op te hebben gelopen na een coronabesmetting. Daarnaast bleken van de 190 patiënten die via het gestandaardiseerde zorgpad zijn geselecteerd en dezelfde behandeling hebben gekregen, zo'n 55 patiënten hartschade te hebben. Het is onduidelijk of dit door het virus is veroorzaakt of door stress. De dataverzameling uit de vragenlijsten loopt nog. Van 460 vragenlijsten zijn de gegevens geanalyseerd, en 300 moeten nog. Daarnaast nemen de onderzoekers ook statistische gegevens mee vanuit het CBS over de algemene bevolking. Dat wordt vergeleken met een cohort van in totaal 4.600 mensen, zodat ook andere factoren die hartschade kunnen veroorzaken worden onderzocht.

De onderzoekers laten de resultaten zien met webinars op Facebook. Ze herhalen dit zodra er meer resultaten vrijkomen uit het onderzoek.

Conclusies

De gepresenteerde eerste resultaten leiden al tot nieuwe inzichten in (de behandeling van) COVID-19 infecties. Tussen de informatieve en prikkelende presentaties door, kwam een levendige discussie op gang. Daaruit bleek de enorme betrokkenheid van onderzoekers bij het optimaliseren van het onderzoek. De discussies draaiden met name om dataverzameling en analyse. De belangrijkste conclusies op dit gebied waren:

- Er was duidelijk behoefte aan kennisuitwisseling op het gebied van data-verzameling en analyse. Er liggen nog veel uitdagingen voor de onderzoekers om de data-verzameling en analyse efficiënter in te richten.
- Gerrit Meijer van Health-RI stipte al veel van deze uitdagingen aan. Volgens Meijer is de versnippering onder andere op te lossen door een gedeelde gezondheidsdata-infrastructuur te bouwen. Via deze infrastructuur kunnen stakeholders elkaar beter vinden, en via een portal data van elkaar inzien en zo zelf toegankelijk maken. Dat moet leiden tot een betere data-implementatie in overlappende onderzoeksdomeinen.
- Het is ook nodig dat alle partijen in de zorg elkaar beter weten te vinden, om zo tot een essentieel pakket aan instrumenten en diensten te komen voor een *one stop shop*. Tools en *best practices* moeten hierin gedeeld worden.
- Veel onderzoekers worstelen met de privacy bij het toegankelijk maken van data. Om vragen over ethisch-juridische kwesties te dekken, komt er ook een vraagbaak binnen Health-RI hierover.