



Deelprogramma COVID-19 Behandeling

Projectleiders aan het woord

Inhoudsopgave

Voorwoord	4
Achtergrond	6
Behandeling	
• Nieuwe COVID-middelen snel getoetst in de praktijk - Prof. dr. Joost Wiersinga	8
• Longscans voor diagnostiek en prognose bij COVID-19 - Dr. Hester Gietema	10
Diagnostiek en predictie	
• Sneller testen in crisistijd met LAMP-technologie - Prof. dr. Bart Keijser	13
• Speekseltest gaf zicht op verspreiding van COVID-19 binnen gezinnen - Dr. Steven van Lelyveld	15
Risicofactoren en complicaties	
• Wat COVID-19 ons leerde over obesitas en ernstige infecties - Dr. Jill Moser	18
• Meer inzicht in trombose bij COVID-19 - Prof. dr. Marieke Kruij	20
Post-COVID	
• Nieuwe aanknopingspunten voor behandeling van post-COVID - Prof. dr. Anke-Hilse Maitland	23
• Waarom sommige kinderen ernstig ziek werden na een milde COVID-infectie - Dr. Emmeline Buddingh	25
Ziektemechanismen	
• Waarom de afweerreactie bij COVID-19 soms ontspoorde - Prof. dr. Gestur Vidarsson	28
• COVID-19 in kaart gebracht met WikiPathways - Dr. Martina Summer-Kutmon	30
Samenwerking	
• Onderzoek tijdens een pandemie vraagt om andere regels - Prof. dr. M.H. Blanker MD PhD	33
• Samenwerken in crisistijd: lessen voor de volgende pandemie - Dr. Rik Endeman & Prof. dr. Frederique Paulus	35

Overzicht projecten deelprogramma COVID-19 Behandeling

• Bottom-up ronde diagnostiek en behandeling (hoofdprogramma	38
• Urgente ronde diagnostiek en behandeling (hoofdprogramma en deelprogramma)	41
• COVID-19-behandeling kennishiaten (FMS-kennisagenda) (deelprogramma)	42
• Behandeling COVID-19 in de huisartsenzorg (deelprogramma)	44
• Ontwikkeling vroege-fase onderzoek infrastructuur (deelprogramma)	44
• Preklinische technologie voor ontwikkeling COVID-19-therapie (deelprogramma)	44
• Sleuteltechnologieën voor COVID-19-behandeling: PPS-projecten (deelprogramma)	44
• Diagnostiek en behandeling van post-COVID (deelprogramma)	45

Voorwoord

Een vliegtuig bouwen in de lucht

Tijdens de coronapandemie moest onderzoek in recordtempo worden opgezet. Mathieu Tjoeng en prof. dr. Ingrid Molema (UMC Groningen) waren als commissievoorzitters betrokken bij het ZonMw COVID-19-programma. Ze blikken terug op een periode van grote urgentie, improvisatie en voortdurend schakelen.

Hoe kwamen jullie bij het COVID-19-programma terecht?

Tjoeng: Ik was op dat moment net gepensioneerd als hoofd van de Ziekenhuisapothek en afdeling Klinische Farmacie/Farmacologie in het Sint Antonius Ziekenhuis in Utrecht/Nieuwegein/Woerden en werkte al samen met ZonMw rond *drug rediscovery*: het onderzoeken van bestaande geneesmiddelen voor nieuwe toepassingen. Toen de pandemie uitbrak, kwam de vraag of ik wilde helpen bij het opzetten van een groot onderzoeksprogramma rond diagnostiek en behandeling van COVID-19.

Pas toen we begonnen, realiseerden we ons hoe omvangrijk dat programma eigenlijk was. Er kwamen ontzettend veel onderzoeksvragen en subsidieaanvragen binnen, terwijl de druk in de ziekenhuizen enorm was. Maar iedereen voelde dat er snel kennis nodig was.



"We zagen beelden uit Wuhan en Italië van overvolle intensive cares en ernstig zieke patiënten, terwijl er nog nauwelijks behandelingen beschikbaar waren."

Mathieu Tjoeng, commissievoorzitter

Molema: Ik ben hoogleraar levenswetenschappen en had al vaker panelcommissies voor ZonMw voorgezeten. Mijn rol lag vooral bij het beoordelen van subsidieaanvragen. Daarbij is het belangrijk dat zo'n proces eerlijk verloopt. Nederland is klein; onderzoekers kennen elkaar vaak goed. Juist dan moet je scherp blijven op onafhankelijkheid en kwaliteit.

Ik kwam binnen in een fase waarin de pandemie al volop gaande was. In eerste instantie lag de nadruk sterk op *preparedness* en diagnostiek: hoe bereid je je voor op volgende uitbraken en hoe krijg je het virus goed in beeld? Later verschoof de aandacht meer naar behandeling en post-COVID.

Hoe zag die eerste fase van de pandemie eruit?

Tjoeng: Er was veel onzekerheid. We zagen beelden uit Wuhan en Italië van overvolle intensive cares en ernstig zieke patiënten, terwijl er nog nauwelijks behandelingen beschikbaar waren. Dat maakte enorme indruk.

Tegelijkertijd moest er in Nederland heel snel iets worden georganiseerd. Welke kennis hebben we nodig? Welke onderzoeken moeten als eerste starten? Hoe houden we de zorg overeind? Dat speelde allemaal tegelijk.

Ik noem het vaak een vliegtuig dat in de lucht gebouwd werd. De grote lijnen waren er wel, maar veel onderdelen moesten tijdens de crisis nog worden ingericht.

Wat maakte het organiseren van onderzoek in die periode zo bijzonder?

Tjoeng: Vooral de snelheid. Normaal gesproken duren subsidieprocedures maanden. Nu moesten beoordelingen, vergaderingen en besluitvorming in zeer korte tijd plaatsvinden. In plaats van reguliere subsidierondes benaderden we onderzoeksinstituten soms rechtstreeks om snel onderzoek op te zetten, waarbij we samenwerking met andere instituten actief stimuleerden.

Veel gebeurde online, omdat we elkaar niet fysiek konden ontmoeten. Dat vroeg enorm veel van iedereen: onderzoekers, beoordelaars, ZonMw-medewerkers en zorgprofessionals. Artsen schoven na hun werk op de IC online aan bij commissievergaderingen. Toch bleef de betrokkenheid groot.

Molema: Wat ik bijzonder vond, was dat iedereen hetzelfde gevoel van urgentie had. Daardoor werden data en kennis veel sneller gedeeld dan normaal. Tegelijkertijd moest je als commissie wel zorgvuldig blijven beoordelen. Ook in crisistijd wil je dat onderzoeksvoorstellen wetenschappelijk goed onderbouwd zijn en uitvoerbaar blijven.



"Ook in crisistijd wil je dat onderzoeksvoorstellen wetenschappelijk goed onderbouwd zijn en uitvoerbaar blijven."

Prof. dr. Ingrid Molema, commissievoorzitter

Het programma veranderde gaandeweg ook van richting. Hoe ging dat?

Molema: Dat hing samen met de ontwikkeling van de pandemie. In het begin draaide veel om acute vragen: hoe verspreidt het virus zich, hoe kunnen we testen, welke behandelingen lijken kansrijk? Later kwamen er andere vragen naar voren, bijvoorbeeld rond langdurige klachten na COVID-19. Dan verschuift logischerwijs ook de focus van onderzoeksprogramma's.

Tjoeng: In het begin hadden we nauwelijks kennis over het virus. Naarmate er meer bekend werd, kon onderzoek specifieker worden ingericht. Sommige projecten sloten aan bij internationale studies, andere maakten gebruik van bestaande databanken of cohorten. Daardoor konden onderzoekers relatief snel verder bouwen op bestaande kennis.

Wat heeft het programma volgens jullie opgeleverd?

Tjoeng: Het programma heeft veel kennis opgeleverd over diagnostiek, behandeling en herstel na COVID-19. Maar we hebben ook geleerd hoe je tijdens een pandemie snel samen nieuw onderzoek opzet.

Molema: Het was daarnaast opvallend hoe snel onderzoek relevant kon worden voor de praktijk. Normaal duurt het vaak jaren voordat resultaten hun weg vinden naar de zorg, maar tijdens COVID-19 gebeurde dat soms veel sneller.

Welke lessen nemen jullie mee voor een volgende pandemie?

Tjoeng: Deze pandemie heeft laten zien hoe belangrijk voorbereiding is. In het begin moesten veel structuren nog tijdens de crisis worden opgebouwd. Ook zagen we hoe kwetsbaar de beschikbaarheid van geneesmiddelen kan zijn als de vraag wereldwijd ineens explosief stijgt. Daar moeten we ons ook beter op voorbereiden.

Molema: Ik denk dat we tijdens deze pandemie veel hebben geleerd over hoe je wetenschap, zorg en beleid sneller met elkaar kunt verbinden. Die ervaring is minstens zo waardevol als de afzonderlijke onderzoeksresultaten.

Achtergrond

Toen in 2020 de COVID-19-pandemie in Nederland uitbrak, vroegen het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) aan ZonMw om een [programma voor onderzoek naar COVID-19](#) op te stellen.

Dit hoofdprogramma bestond uit 3 thema's:

1. Voorspellende diagnostiek en behandeling
2. Zorg en preventie
3. Maatschappelijke dynamiek

Dit magazine richt zich op het eerste thema: voorspellende diagnostiek en behandeling. Het doel van dit thema was om kennis te genereren over diagnostiek en behandeling van COVID-19 en om COVID-19-gerelateerde klachten te voorkomen.

Begin 2021 werd duidelijk dat er veel nieuwe kennishiaten waren die beantwoord moesten worden. Daarom is het [deelprogramma behandeling](#) gestart. Het deelprogramma had tot doel om behandeling ter voorkoming van COVID-19 én therapeutische behandeling van COVID-19-patiënten te verbeteren.

Later in 2021 is een [addendum aan het deelprogramma](#) behandeling toegevoegd. Dit had tot doel om reeds ingezette initiatieven te versterken ter ondersteuning van behandeling van COVID-19 en om een fundament te leggen dat bijdraagt aan pandemische paraatheid.

Binnen het hoofd- en deelprogramma werden, afhankelijk van de urgentie en het onderwerp, subsidierondes op uitnodiging of open subsidierondes geopend. In totaal zijn er 62 onderzoeken gefinancierd die zich richten op de behandeling van COVID-19, met een totale subsidiewaarde van ongeveer 50 miljoen euro.

In dit magazine deelt een aantal projectleiders hun onderzoek en resultaten. Aan het eind van dit magazine vindt u een overzicht van alle projecten.

Projecten binnen het thema

Behandeling

Nieuwe COVID-middelen snel getoetst in de praktijk

Toen COVID-19 uitbrak, waren er nauwelijks behandel mogelijkheden.

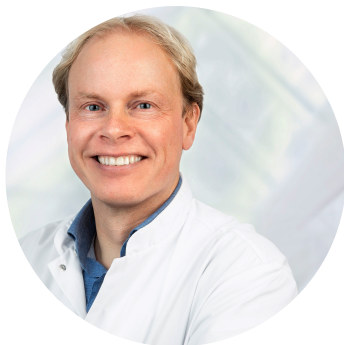
Internist-infectioloog prof. dr. Joost Wiersinga (Amsterdam UMC) zette daarom met 21 ziekenhuizen de landelijke TURN-COVID-studie op. Doel: nieuwe antivirale middelen snel en onafhankelijk beoordelen op effectiviteit, veiligheid en kosten. Dat leverde directe inzichten op voor artsen, beleidsmakers en richtlijnen.

Hoe is de TURN-COVID-studie ontstaan?

In het begin van de pandemie hadden we naast zuurstof en ondersteunende zorg weinig behandel mogelijkheden. Tegelijkertijd verscheen er wereldwijd veel nieuwe literatuur, soms veelbelovend, soms minder betrouwbaar. In ons ziekenhuis bespraken we daarom wekelijks met specialisten wat de nieuwste inzichten betekenden voor de patiëntenzorg. Toen ZonMw een oproep deed voor onderzoek naar behandelingen, konden we dat snel uitbreiden naar een landelijke studie. Zo ontstond TURN-COVID: een multicenteronderzoek met uiteindelijk zo'n 21 ziekenhuizen in Nederland. Daarmee konden we nieuwe therapieën systematisch evalueren in de Nederlandse praktijk.

Wat onderzochten jullie precies?

We hebben 3 dingen gedaan. Ten eerste keken we naar het klinische effect van nieuwe antivirale middelen: helpen ze patiënten echt? Ten tweede onderzochten we de invloed op kwaliteit van leven en herstel op langere termijn.



“Onze inzichten zijn snel opgenomen in richtlijnen, nationaal en internationaal.”

prof. dr. Joost Wiersinga
Internist-infectioloog, Amsterdam UMC

Ten derde bekeken we de kosteneffectiviteit: wegen de baten op tegen de kosten? Dat deden we multidisciplinair, met onder meer internisten, medisch microbiologen, apothekers en experts op het gebied van kosteneffectiviteit. Daardoor konden nieuwe inzichten ook snel worden vertaald naar de praktijk.

Om welke medicijnen ging het?

Denk aan middelen zoals remdesivir, later nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid), en monoklonale antistoffen zoals sotrovimab. Daarnaast waren er middelen die uiteindelijk weinig of geen effect bleken te hebben.

In een pandemie ontstaat begrijpelijkerwijs veel hoop rond nieuwe behandelingen. Maar juist dan is onafhankelijk onderzoek belangrijk: werkt een middel echt, voor welke patiënt, en tegen welke prijs?

Wat waren de belangrijkste resultaten?

Een van de belangrijkste bevindingen ging over de monoklonale antistof sotrovimab. Dat middel leek aanvankelijk veelbelovend. Maar wij zagen dat tijdens behandeling resistentie kon ontstaan: het virus muteerde en werd ongevoelig voor het medicijn. Dat is slecht nieuws voor de individuele patiënt, maar het kan ook betekenen dat zo'n resistente variant zich verder kan verspreiden.

Onze resultaten zijn gepubliceerd in [JAMA](#). Tegelijkertijd werd in Australië iets vergelijkbaars gevonden. Die inzichten zijn snel opgenomen in richtlijnen, nationaal en internationaal. Uiteindelijk betekende dit ook het einde van sotrovimab als standaardbehandeling.

Wat leerden jullie over antivirale middelen zoals Paxlovid?

Antivirale middelen werken anders dan monoklonale antistoffen. Ze blokkeren niet het virus aan de buitenkant, maar remmen processen die het virus nodig heeft om zich in cellen te vermenigvuldigen. Zulke middelen kunnen de virusklaring versnellen en klachten soms sneller doen afnemen. Maar voor harde eindpunten, zoals sterfte, lijkt het effect beperkt. Dat betekent dat je goed moet kijken bij welke patiënten ze echt meerwaarde hebben.

Heeft het onderzoek ook invloed gehad op beleid en richtlijnen?

Ja, ook doordat we nauw samenwerkten met partijen die betrokken waren bij richtlijnen, konden nieuwe inzichten snel worden meegenomen. Dat gold bijvoorbeeld voor de resistentie tegen sotrovimab, maar ook voor de inzet van andere middelen. Daarnaast hebben we gekeken naar kosteneffectiviteit. Sommige middelen waren alleen kosteneffectief bij een veel lagere prijs dan destijds werd gevraagd. Zulke analyses kunnen heel nuttig zijn voor beleidsmakers en voor onderhandelingen over geneesmiddelenprijzen.

Waarom was dat economische deel zo belangrijk?

In een pandemie wil je snel nieuwe middelen inzetten. Tegelijkertijd is het belangrijk om te onderzoeken of ze ook kosteneffectief zijn en bij welke prijs ze zinvol zijn in de Nederlandse zorg. Wij hebben modellen ontwikkeld waarmee je kunt berekenen bij welke effectiviteit en prijs een middel interessant wordt voor gebruik in Nederland. Die zijn voor iedereen beschikbaar. Het kan ook bij een volgende pandemie waardevol zijn: als er een nieuw medicijn komt, heb je meteen een methode klaar om het te beoordelen.

Is deze kennis ook bruikbaar buiten COVID-19?

Zeker. De methoden die we gebruikten om middelen snel te beoordelen, kun je opnieuw inzetten bij een volgende uitbraak. Ook de kennis over resistentie is breder relevant. Micro-organismen passen zich nu eenmaal snel aan.

Daarnaast heeft COVID-19 het vakgebied infectieziekten een enorme impuls gegeven. Je ziet nu bijvoorbeeld veel meer ontwikkeling van monoklonale antistoffen voor andere infectieziekten, zoals malaria, rabiës en moeilijk behandelbare bacteriële infecties.

Waar ligt nu de focus?

De ernstig zieke patiënt met COVID-19 zoals we die in 2020 zagen, komt gelukkig veel minder voor. Dat komt doordat het virus veranderd is en doordat veel mensen immuniteit hebben opgebouwd.

De aandacht is daarom verschoven. Voor acute COVID gaat het nu vooral om kwetsbare, immuungecompromitteerde patiënten. Daarnaast is er veel aandacht voor post-COVID. Ook daar loopt vervolgonderzoek van ons, zoals de TURN-Long-COVID studie, mede ondersteund door ZonMw.

Wat is jullie belangrijkste boodschap?

Het was ontzettend waardevol dat ZonMw zo snel een onderzoeksprogramma opzette. Daardoor konden we midden in de crisis onafhankelijk onderzoek doen, met ook directe betekenis voor de patiëntenzorg. Het infectieveld heeft waanzinnig veel geleerd van de pandemie. De kennis en netwerken die we hebben opgebouwd, zijn ook van grote waarde voor een volgende pandemie.

Projectinformatie

Projectnummer: 10430142110001

Projectleider: prof. dr. W.J. Wiersinga MD PhD

Organisatie: Amsterdam UMC Locatie VUmc

» Lees meer over het project

Longscans voor diagnostiek en prognose bij COVID-19

Toen de eerste COVID-patiënten zich meldden, duurde het soms een dag voordat een PCR-test uitsluitsel gaf. Radioloog dr. Hester Gietema (MUMC+) onderzocht hoe CT-scans konden helpen bij triage en prognose. Het onderzoek leverde inzichten op over COVID-diagnostiek, post-COVID en de uitdagingen van onderzoek tijdens een pandemie.

Hoe raakte je betrokken bij COVID-onderzoek?

Ik ben als radioloog gespecialiseerd in long- en buikradiologie. Mijn onderzoek richtte zich al op de longen, onder andere op longkankerscreening. Toen COVID-19 opdook, kregen we ineens te maken met een nieuwe longziekte met een heel herkenbaar patroon op CT-scans. Uit de eerste publicaties uit China bleek al dat je bij veel patiënten op scans typische afwijkingen kon zien. Daarom hebben we bij het begin van de uitbraak in Nederland zelfs een extra CT-scanner in een tent naast het ziekenhuis geplaatst. Zo konden we patiënten snel onderzoeken zonder contact met andere patiënten. Dat was in die eerste periode heel belangrijk, omdat PCR-testen nog schaars waren en uitslagen soms pas na 24 uur kwamen. Een CT-scan heb je veel sneller gemaakt en beoordeeld.



"We moeten in Nederland veel beter regelen hoe ziekenhuizen onderzoeksdata kunnen delen."

Dr. Hester Gietema
Radioloog, MUMC+

Wat zagen jullie op die scans?

De afwijkingen zaten meestal aan de buitenzijde van de onderste delen van de longen. Dat zien we vaker bij infecties, maar het patroon bij COVID was veel scherper begrensd en daardoor opvallend herkenbaar. Vooral bij de eerste variant van het virus zagen we vaak een heel typisch patroon. Heel bijzonder: je zag beelden die je nog nooit eerder had gezien, maar die wel precies pasten bij wat in de eerste wetenschappelijke publicaties werd beschreven.

Waar richtte het ZonMw-onderzoek zich precies op?

Het onderzoek ging vooral over triage: konden we op basis van CT-beelden voorspellen welke patiënten later alsnog op de intensive care zouden belanden? Dat was met name belangrijk omdat sommige behandelingen schaars waren. In het begin van de pandemie kwamen middelen beschikbaar die een ontspoorde reactie van het immuunsysteem onderdrukten, zoals tocilizumab. Zulke schaarse medicijnen wilde je vooral inzetten bij patiënten met een hoog risico op ernstige ziekte. We waren dus met name geïnteresseerd in de groep die eerst op een gewone verpleegafdeling lag en later mogelijk alsnog ernstig ziek zou worden.

Hoe hebben jullie dat onderzocht?

We hebben retrospectief gekeken naar scans die al gemaakt waren. Vervolgens onderzochten we of je op basis van die beelden kon voorspellen welke patiënten op de IC zouden belanden of zouden overlijden. Dat bleek ingewikkelder dan gedacht. We probeerden een bestaand Engels voorspelmodel te valideren. Het eenvoudigste model werkte nog redelijk goed, maar een veel complexer model voor IC-opname bleek moeilijk reproduceerbaar.

Tegelijkertijd speelde de tijd ons parten. Tijdens de eerste golf lag veel regulier werk stil en konden mensen zich volledig op COVID richten. Maar tegen de tijd dat alle gegevens verzameld waren, was de situatie alweer veranderd en was de acute relevantie van sommige vragen kleiner geworden.

Jullie deden ook onderzoek naar post-COVID.

Ja, een ander deel van het project richtte zich op nucleaire beeldvorming bij post-COVID-patiënten. We keken naar mensen die op de IC hadden gelegen en langdurig klachten hielden. Daarbij gebruikten we zogenoemde FAPI-PET-scans, waarmee je ontstekingsactiviteit kunt bekijken.

We zagen duidelijke verschillen tussen mensen met langdurige klachten en controlegroepen zonder post-COVID. Vooral in spieren en longen zagen we nog restafwijkingen. Dat onderzoek was kleinschalig, dus je kunt zulke scans niet meteen breed inzetten. Maar het gaf wel aanwijzingen dat er bij sommige patiënten nog langdurige ontstekingsprocessen spelen, ook na een jaar nog. Bij de acute infectie lagen de problemen vooral in de longen, maar langdurige klachten lijken juist vaak buiten de longen te zitten. Daarom wordt er inmiddels ook veel onderzoek gedaan naar bijvoorbeeld spieren en het zenuwstelsel.

Heeft jullie onderzoek nog invloed gehad op de behandeling van patiënten?

Ons ZonMw-project zelf eigenlijk niet meer. Tegen de tijd dat de resultaten beschikbaar waren, waren de grootste pieken voorbij en waren richtlijnen alweer aangepast op basis van andere onderzoeken. Dat gold overigens voor veel COVID-projecten. Door alle juridische procedures en afspraken rond multicenteronderzoek liep veel onderzoek vertraging op. Terwijl snelheid juist cruciaal was tijdens de pandemie.

Wat zou er volgens jou beter moeten bij een volgende pandemie?

We moeten in Nederland veel beter regelen hoe ziekenhuizen onderzoeksdata kunnen delen. Bij multicenteronderzoek kostten contracten en juridische afspraken enorm veel tijd. Dat vertraagde niet alleen COVID-onderzoek, maar speelt breder in de medische wetenschap. Dat is jammer, want juist door gegevens uit meerdere ziekenhuizen te combineren krijg je de meest betrouwbare resultaten. Bovendien kun je nieuwe inzichten dan ook sneller landelijk toepassen.

Denk je dat dit soort onderzoek relevant blijft?

Helaas wel. Wetenschappers verwachten dat er met de manier waarop wij leven vaker nieuwe virussen zullen opduiken die van dier op mens overspringen. Dan is het waardevol dat we nu beter begrijpen welke rol beeldvorming kan spelen bij triage en prognose. We hebben sommige onderzoeksresultaten nog niet volledig uitgewerkt, maar ik denk wel dat die kennis relevant blijft, dus ik hoop dat we dit alsnog kunnen gaan doen. Juist omdat de kans groot is dat we in de toekomst opnieuw met dit soort uitbraken te maken krijgen.

Projectinformatie

Projectnummer: 10430102110004

Projectleider: Dr. H.A. Gietema

Organisatie: Maastricht University

» [Lees meer over het project](#)

Projecten binnen het thema

Diagnostiek en predictie

Sneller testen in crisistijd met LAMP-technologie

Toen de coronapandemie uitbrak, ontstond wereldwijd een enorme vraag naar testen. Prof. dr. Bart Keijser (TNO) werkte met partners aan een alternatief: een snelle en flexibele testmethode op basis van LAMP-technologie. Het project liet zien hoe je diagnostiek kunt opschalen in crisistijd en wat daarvoor nog meer nodig is.

Hoe is dit onderzoek ontstaan?

Aan het begin van de pandemie deed TNO onder de naam TNO Brains4Corona een brede oproep: kom met goede ideeën. Wij werkten normaal gesproken niet met virussen maar met DNA en RNA van bacteriën en schimmels. Die genetische principes zijn eigenlijk universeel. Tegelijkertijd zagen we dat testen op corona technisch niet zo ingewikkeld was, maar dat er grote tekorten ontstonden aan materialen, apparatuur en capaciteit. Daardoor werd testen vooral ingezet in ziekenhuizen, terwijl er juist ook daarbuiten grote behoefte was, bijvoorbeeld in verpleeghuizen. We zijn toen gaan nadenken: kunnen wij een test ontwikkelen die minder afhankelijk is van de bestaande infrastructuur?



"Je zag dat mensen echt iets wilden bijdragen aan de oplossing. Even niet denken in concurrentie of verdienmodellen, maar in wat nodig was voor de samenleving."

Prof. dr. Bart Keijser
Principal Scientist Microbial Genomics, TNO

Wat maakt deze test anders dan de standaard PCR-test?

De veelgebruikte PCR-test werkt met nauwkeurig gereguleerde temperatuurscycli om genetisch materiaal te kopiëren. Daar heb je speciale apparatuur en specifieke materialen voor nodig, en daar ontstonden juist tekorten. LAMP – kort voor Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification – werkt anders. Die methode werkt bij één constante temperatuur. Daardoor ben je veel flexibeler in hoe en waar je de test uitvoert. Je hebt minder gespecialiseerde apparatuur nodig en kunt andere materialen gebruiken. Dat maakt je veel minder afhankelijk van schaarse middelen. Bovendien gaat het sneller: een PCR-test duurt ongeveer een uur en een LAMP-test kan in zo'n twintig minuten klaar zijn.

Hoe ging de ontwikkeling in de praktijk?

We zijn gestart met een *proof of concept* binnen TNO. Daarna hebben we, op verzoek van het ministerie van VWS, via ZonMw een project opgezet om de test met publieke en private partners verder te ontwikkelen. Daarbij was het belangrijk dat we ook de benodigde materialen in Nederland of Europa konden produceren, zodat we minder afhankelijk zouden zijn van internationale ketens. We werkten in een consortium met onder andere de Universiteit Leiden, GGD Amsterdam en bedrijven zoals DSM en Micronit. In korte tijd hebben we de test doorontwikkeld en klinisch gevalideerd.

Is de test ook daadwerkelijk gebruikt?

Ja, onder andere in de RAI in Amsterdam. Daar hebben we een tijdelijk lab opgezet waarmee we monsters direct konden analyseren. Dat scheelde veel tijd, omdat transport naar een centraal laboratorium niet meer nodig was. Daardoor kon de tijd van afname tot uitslag aanzienlijk verkort worden.

Waar liepen jullie tegenaan?

De grootste uitdagingen zaten uiteindelijk niet in de test zelf, maar in alles eromheen. Denk aan apparatuur, logistiek, personeel en het opzetten van een systeem waarin zo'n test landelijk gebruikt kan worden, plus de bestaande bekostigings- en organisatiemodellen in de laboratoriumdiagnostiek. Daarnaast speelde mee dat andere testmethoden, zoals antigeensneltesten, zich ook snel ontwikkelden en uiteindelijk makkelijker schaalbaar bleken in de praktijk. Daardoor is de LAMP-test minder breed uitgerold dan mogelijk was geweest.

Wat heeft dit project concreet opgeleverd?

Het project laat zien dat je onafhankelijker wordt als je niet volledig leunt op één technologie, zoals PCR, maar meerdere testmethoden naast elkaar kunt inzetten. Dat maakt het systeem robuuster. Daarnaast hebben we in korte tijd gezamenlijk een test ontwikkeld en gevalideerd en laten zien dat die in de praktijk kan werken. Dat is op zichzelf al een hele prestatie in zo'n crisissituatie.

Is deze kennis ook bruikbaar buiten COVID-19?

Zeker. De technologie is breed toepasbaar, bijvoorbeeld voor andere infectieziekten. Maar misschien nog belangrijker zijn de lessen over hoe je zulke innovaties snel kunt ontwikkelen en implementeren.

Na dit project zijn we verder gegaan met een nieuw programma, P3DX, waarin we samen met partners – waaronder Wageningen Bioveterinary Research (WBVR), Radboud Universiteit, Erasmus MC en innovatieve bedrijven – werken aan snellere en flexibelere diagnostiek voor toekomstige uitbraken. RIVM adviseert daarbij vanuit haar publieke gezondheidsrol.

Wat moet er anders bij een volgende pandemie?

Een pandemie vraagt om meer flexibiliteit dan ons zorgsysteem normaal toestaat. We zijn gewend om heel strikt volgens protocollen te werken, en dat is terecht voor kwaliteit en veiligheid. Maar in een crisis moet je ook ruimte hebben om nieuwe methoden sneller te testen en in te zetten. Daarnaast is het belangrijk om niet alleen te investeren in voorraden, maar ook in systemen die snel kunnen opschalen. Die kun je het beste nu al ontwikkelen en toepassen, bijvoorbeeld in andere sectoren. Dan blijven ze actueel en kun je ze in een crisis direct inzetten.

Wat viel je persoonlijk het meest op in deze samenwerking?

Wat mij echt geraakt heeft, is hoe bereid mensen waren om te helpen, ook zonder direct eigen belang. Een mooi voorbeeld is Ronnie van het Oever van Micronit, inmiddels helaas overleden. Hij zag hoe belangrijk dit project was en heeft met zijn bedrijf financieel bijgedragen, terwijl daar voor zijn bedrijf commercieel nauwelijks iets tegenover stond. Dat typeert voor mij die periode. We hebben met veel partijen gesproken, uit allerlei sectoren, en je zag dat mensen echt iets wilden bijdragen aan de oplossing. Even niet denken in concurrentie of verdienmodellen, maar in wat nodig was voor de samenleving. Dat vond ik bijzonder om mee te maken.

Projectinformatie

Projectnummer: 10430012010005

Projectleider: dr. ir. J. Kieboom

Organisatie: TNO

» [Lees meer over het project](#)

Speekseltest gaf zicht op verspreiding van COVID-19 binnen gezinnen

Hoe snel verspreidt COVID-19 zich binnen een huishouden? Internist-infectioloog dr. Steven van Lelyveld (Spaarne Gasthuis) onderzocht met collega's of speekseltests konden helpen om besmettingen binnen gezinnen beter te volgen.

Hoe begon dit onderzoek?

Het onderzoek ontstond vroeg in de pandemie, toen er nog veel onzeker was over de verspreiding van SARS-CoV-2. We wilden beter begrijpen hoe het virus zich binnen huishoudens verspreidde, want besmettingen thuis speelden waarschijnlijk een grote rol in de pandemie.

Het project werd uitgevoerd door het Spaarne Gasthuis in nauwe samenwerking met het Streeklab Haarlem, RIVM en UMC Utrecht. Kinderarts dr. Marlies van Houten was de hoofdaanvrager en projectcoördinator. Zij had veel ervaring met onderzoek naar infectieziekten en speekselonderzoek bij kinderen. Het onderzoek en de analyse van de resultaten werden uitgevoerd door arts-onderzoekers Jeffrey Koole en Lisa Kolodziej.



"Doordat we iedereen volgden, konden we ook besmettingen opsporen bij huisgenoten met weinig of geen symptomen."

Dr. Steven van Lelyveld
Internist-infectioloog, Spaarne Gasthuis

Waarom kozen jullie voor speeksel?

De standaardtest was toen een neus- of keeluitstrijk. Die werkt goed, maar is voor veel mensen onprettig en bij kinderen soms lastig af te nemen. Speeksel is veel eenvoudiger: mensen kunnen het zelf verzamelen, en bij kinderen kun je bijvoorbeeld met een sponsje speeksel afnemen.

Er was al bekend dat speeksel geschikt kon zijn om virussen aan te tonen. Wij wilden vooral onderzoeken hoe bruikbaar speeksel was om binnen huishoudens te volgen wie besmet raakte en wanneer.

Hoe zag de studie eruit?

We includeerden huishoudens waarin één persoon positief was getest op COVID-19. Vanaf dat moment vroegen we alle huisgenoten om op verschillende momenten speeksel af te nemen. Dat deden we gedurende zes weken.

Aan het eind namen we ook bloed af. Het bijzondere was dat we iedereen volgden, dus niet alleen mensen met klachten. Daardoor konden we ook besmettingen opsporen bij huisgenoten die zelf weinig of geen symptomen hadden.

Waarom was dat belangrijk?

In eerdere studies werd vaak vooral getest bij mensen met klachten. Maar bij COVID-19 wisten we al snel dat mensen ook zonder klachten besmet konden zijn. Als je alleen symptomatische mensen meetelt, onderschat je waarschijnlijk hoeveel verspreiding er binnen huishoudens plaatsvindt.

Met deze aanpak konden we een completer beeld krijgen. Ook kinderen deden mee, en juist daar was in het begin van de pandemie veel discussie over. Aanvankelijk werd gedacht dat jonge kinderen het virus minder vaak zouden verspreiden, maar daar waren nog weinig gegevens over.

Wat kwam er uit het onderzoek?

We zagen dat verspreiding binnen huishoudens heel vaak voorkwam. In 88 procent van de huishoudens raakte minstens één andere huisgenoot besmet. Als je naar alle individuele huisgenoten keek, werd 64 procent besmet. Dat was hoger dan in veel eerdere studies. Waarschijnlijk komt dat doordat wij met speeksel herhaald testten en ook mensen zonder klachten meenamen. Dan pik je meer besmettingen op. Daarnaast zagen we dat kinderen wel degelijk een rol speelden in de verspreiding binnen gezinnen. We zagen wat dat betreft geen duidelijke verschillen met volwassenen.

Waren jullie verrast door de hoge aantallen besmettingen binnen een huishouden?

Aan de ene kant wel. Het was indrukwekkend om te zien hoe makkelijk het virus zich verspreidde ondanks de maatregelen die toen golden. Aan de andere kant was het coronavirus nieuw; mensen hadden nog geen opgebouwde afweer.

Heeft het onderzoek direct invloed gehad op beleid?

De directe opbrengst zat vooral in de kennis over verspreiding binnen huishoudens en in de methode: laten zien dat speeksel bruikbaar is om virusverspreiding in gezinnen te volgen.

Kan die methode ook bij een volgende pandemie relevant zijn?

Bij een nieuwe uitbraak van een luchtwegvirus wil je snel weten hoe het zich verspreidt. Gebeurt dat vooral via mensen met klachten, of ook via mensen zonder klachten? Welke rol spelen kinderen? Hoe snel raakt de rest van een huishouden besmet?

Onderzoek binnen huishoudens met behulp van speeksel kan dan heel nuttig zijn, omdat je mensen herhaald en relatief makkelijk kunt testen. Zeker bij kinderen is dat een groot voordeel.

Zijn jullie daar nog mee verdergegaan?

Ja. We hebben later een vergelijkbare studie gedaan tijdens de periode van de omikronvariant. Die situatie was anders: veel mensen waren inmiddels gevaccineerd of hadden al eens COVID gehad. Daardoor konden we vergelijken hoe verspreiding verloopt in een bevolking die al afweer heeft opgebouwd. Daarnaast doen we nu in het ziekenhuis onderzoek naar speeksel bij andere luchtwegvirussen. We vergelijken dan speeksel onder meer met de gebruikelijke keel- of neusuitstrijk, om te zien wanneer speeksel een goed alternatief kan zijn.

Wat zou jouw advies zijn voor onderzoek tijdens een volgende pandemie?

Ik denk dat bij een grote uitbraak van een nieuw luchtwegvirus het van belang is om huishoudens te gaan onderzoeken. Zorg dat alle leeftijdsgroepen meedoen, ook kinderen. Dan kun je veel eerder begrijpen hoe het virus zich verspreidt en welke groepen daarin belangrijk zijn. Daarbij moet je wel steeds goed kijken welk type test het meest geschikt is. Speeksel kan heel bruikbaar zijn, zoals wij hebben aangetoond, maar dat hangt natuurlijk af van het specifieke virus en van waar in de luchtwegen zich dat vooral bevindt.

Projectinformatie

Projectnummer: 10430012010017
Projectleider: Dr. S.F. van Lelyveld
Organisatie: Spaarne Gasthuis

» [Lees meer over het project](#)

Projecten binnen het thema

Risicofactoren en complicaties

Wat COVID-19 ons leerde over obesitas en ernstige infecties

Tijdens de eerste coronagolven viel op dat veel IC-patiënten overgewicht of obesitas hadden. Dr. Jill Moser (UMCG) onderzocht waarom deze groep vaker ernstig ziek werd. Het onderzoek leverde nieuwe inzichten op over de rol van vetweefsel bij ernstige infecties en bracht nieuwe onderzoeksvragen aan het licht, die ook buiten COVID-19 relevant zijn.

Hoe ontstond dit onderzoek?

In het begin van de pandemie zagen we opvallend veel mensen met overgewicht of obesitas op de IC, veelal mannen. We weten al langer dat vetweefsel niet alleen een opslagplaats voor energie is, maar ook allerlei stoffen uitscheidt die een rol spelen bij ontstekingen. Daarom wilden we onderzoeken of dat kon bijdragen aan de ernst van COVID-19. Daarnaast waren we benieuwd of er verschillen waren tussen mannen en vrouwen.

Hoe hebben jullie dat onderzocht?

Het project bestond uit twee onderdelen. Het eerste was klinisch onderzoek bij patiënten. Samen met het Amphia Ziekenhuis verzamelden we bloedmonsters van mensen met matige en ernstige COVID-19. Ook namen we een controlegroep mee van ernstig zieke IC-patiënten zonder COVID-19.



"Tot onze verrassing zagen we bij patiënten die om andere redenen op de IC lagen, grotendeels hetzelfde profiel van ontstekingsstoffen."

Dr. Jill Moser
Assistant Professor, UMCG

In die bloedmonsters hebben we verschillende markers voor orgaanschade en ontstekingsstoffen gemeten, waaronder stoffen die door vetweefsel worden geproduceerd en uitgescheiden. Vervolgens keken we of die samenhangen met de ernst van de ziekte, de behoefte aan beademing of andere orgaanondersteuning, en met sterfte.

Wat kwam daaruit?

We zagen dat bepaalde ontstekingsstoffen geassocieerd waren met ernstigere ziekte. Mensen met hogere waarden lagen vaker in het ziekenhuis, hadden vaker beademing nodig en waren ernstiger ziek.

Wat we niet zagen, was een duidelijke relatie met sterfte. Dat verraste ons. Het laat zien dat de relatie tussen overgewicht en ernstige ziekte complexer is dan kan worden verklaard door een beperkt aantal gemeten ontstekingsstoffen.

Jullie vergeleken COVID-patiënten ook met andere IC-patiënten.

Waarom?

We wilden weten of de patronen die we zagen specifiek waren voor COVID-19. Tot onze verrassing zagen we bij patiënten die om andere redenen op de IC lagen, grotendeels hetzelfde profiel van ontstekingsstoffen. Dat suggereert dat deze veranderingen niet specifiek zijn voor COVID-19, maar mogelijk horen bij ernstige ziekte in het algemeen.

Hebben jullie ook weefselonderzoek gedaan?

Ja, we keken ook naar long- en nierweefsel van overleden patiënten. Om moleculaire analyses te kunnen uitvoeren, moet je dat weefsel binnen een half uur na overlijden verkrijgen. Voor de pandemie waren er maar drie ziekenhuizen ter wereld die dat deden, dus dit was best bijzonder. Het bleek dat de orgaanschade bij COVID-patiënten vaak ernstiger was dan bij patiënten met bacteriële sepsis. Die bevinding moet echter voorzichtig worden geïnterpreteerd, omdat COVID-patiënten vaak langer op de IC verbleven. Die ligduur kan ook van invloed zijn geweest op de mate van orgaanschade.

Hoe zat het met de verschillen tussen mannen en vrouwen?

We zagen dat sommige markers voor orgaanschade en ontstekingseiwitten samenhangen met ernstige ziekte en sterfte bij mannen, maar niet bij vrouwen. Er was overlap, maar dus ook een aantal duidelijke verschillen. Dat vind ik een belangrijk inzicht, omdat mannen en vrouwen op de intensive care momenteel grotendeels hetzelfde behandeld worden. Meer kennis over deze verschillen kan mogelijk bijdragen aan verdere personalisatie van behandelingen in de toekomst.

Wat betekenen deze resultaten voor de praktijk?

Tijdens de pandemie hebben onze resultaten niet direct geleid tot een verandering van de behandeling. Veel kennis kwam pas beschikbaar toen vaccinaties al breed werden ingezet en behandelprotocollen al sterk waren verbeterd. Maar het onderzoek heeft wel geholpen om beter te begrijpen waarom sommige groepen meer risico lopen op ernstige ziekte. Die kennis is belangrijk voor toekomstige infectieziekten en pandemieën.

Jullie deden ook laboratoriumonderzoek. Waar richtte dat zich op?

We keken onder andere naar resveratrol, een stof die mogelijk antiviraal werkt tegen SARS-CoV-2. In het laboratorium remde resveratrol de vermenigvuldiging van het virus in humane longcellen. Dat betekent echter niet automatisch dat het ook een bruikbaar geneesmiddel is. Hoewel resveratrol in het laboratorium antivirale effecten liet zien, is het onzeker of in mensen voldoende hoge concentraties kunnen worden bereikt om hetzelfde effect te verkrijgen. Bovendien vertalen resultaten uit celweek zich niet altijd naar een effectieve behandeling bij patiënten.

Waar werken jullie nu verder aan?

We willen de IC-behandeling verder personaliseren. Daarvoor willen we niet alleen naar BMI kijken, want dat zegt op zich weinig. De aandoeningen die er vaak mee samengaan, zoals cardiometabole ziekten en ontregelde bloedsuikers, zijn relevanter – en die kunnen ook bij een normaal gewicht voorkomen. Daarom kijken we nu samen met het Frisius MC in een grote IC-studie niet alleen naar BMI maar ook naar deze aandoeningen, leeftijd, geslacht en medicatiegebruik om te begrijpen wie er werkelijk risico loopt op slechte uitkomsten.

Verder bleken tijdens de pandemie opvallend veel patiënten ná een ernstige COVID-19-infectie diabetes te ontwikkelen. We gaan onderzoeken of dat COVID-specifiek is, of dat het bij iedereen speelt die ernstig ziek op de IC belandt. Tot slot onderzoeken we mechanistisch hoe gezond en ongezond vetweefsel de longfunctie beïnvloedt, vóór en na infectie, en of die verbanden ook gelden bij andere luchtweginfecties zoals influenza.

Projectinformatie

Projectnummer: 10430012010006

Projectleider: Dr. Jill Moser

Organisatie: Universitair Medisch Centrum Groningen

[» Lees meer over het project](#)

Meer inzicht in trombose bij COVID-19

Al vroeg in de coronapandemie bleek dat COVID-19 ook invloed had op de bloedstolling. Internist-hematoloog prof. dr. Marieke Kruij (Erasmus MC) zette daarom samen met collega's uit heel Nederland een groot onderzoeksconsortium op. Het onderzoek leverde nieuwe inzichten op over trombose, maar liet ook zien hoe lastig snelle samenwerking tijdens een pandemie kan zijn.

Hoe ontstond dit onderzoek?

Vrij snel na het begin van de pandemie zagen we dat COVID-patiënten opvallend vaak trombose kregen. De Trombosestichting vroeg of we daar verder onderzoek naar konden doen. Kort daarna kwam ook ZonMw in beeld. In een soort snelkookpan met collega's uit verschillende disciplines formuleerden we in hoog tempo een onderzoeksvoorstel. Dat was best ingewikkeld, want we wisten nog nauwelijks wat COVID-19 precies voor ziekte was, hoelang de pandemie zou duren en welke vragen uiteindelijk het belangrijkste zouden blijken.

Wat wilden jullie onderzoeken?

Het onderzoek draaide om het samenspel tussen het virus en de bloedstolling. We wilden begrijpen waarom patiënten vaker trombose kregen, hoe dat ziektebeeld eruitzag en wat de gevolgen waren voor behandeling en herstel.



"Ons onderzoek heeft ervoor gezorgd dat immunotrombose nu veel nadrukkelijker in beeld is als onderzoeksgebied."

Prof. dr. Marieke Kruij
Internist-hematoloog, Erasmus Medisch Centrum

Daarvoor hebben we een grote netwerkstructuur opgezet met alle UMC's, meerdere algemene ziekenhuizen en Sanquin. In het begin hadden we iedere week consortiumoverleg. Iedereen wilde bijdragen en het enthousiasme was enorm.

Waar liepen jullie tegenaan?

De grootste frustratie zat uiteindelijk niet in het onderzoek zelf, maar in het delen van data. We hadden snel helder welke gegevens we wilden verzamelen, maar belandden in een enorme juridische molen van contracten en data sharing agreements. Dat duurde soms maanden. Als één partij nog niet had getekend, kon de rest niet verder. Voor een pandemie werkt dat eigenlijk niet. Tegen de tijd dat sommige datasets compleet waren, was het virus alweer veranderd en waren bepaalde onderzoeksvragen minder relevant geworden. Dat heeft ons wel geleerd dat je zulke afspraken eigenlijk al vóór een volgende pandemie klaar moet hebben liggen.

Hebben jullie ondanks die problemen wel nieuwe kennis opgedaan?

We hebben veel geleerd over de relatie tussen virussen en bloedstolling. Zo werd duidelijker waarom COVID-19 meer tromboseneiging veroorzaakt en welke rol het virus en de vaatwand daarbij spelen. Daarnaast hebben we onderzocht hoe je trombose het beste kunt voorkomen. Vooral op de intensive care was de vraag belangrijk of patiënten extra bloedverdunners moesten krijgen.

Op basis van internationale studies en eigen inzichten zijn richtlijnen aangepast voor tromboseprofylaxe bij opgenomen COVID-patiënten.

Wat veranderde er in de praktijk?

In het begin van de pandemie kregen patiënten op de IC vaak hogere doses bloedverdunners om trombose te voorkomen. Patiënten op gewone verpleegafdelingen kregen lagere doseringen. Later bleek dat je dat soort keuzes steeds opnieuw moet beoordelen, omdat het virus verandert. Bij latere varianten zagen we bijvoorbeeld dat de tromboseneiging alweer afnam. Dat laat zien dat je inzichten uit een pandemie niet automatisch één-op-één kunt toepassen op een veranderd of nieuw virus.

Jullie onderzochten ook immunotrombose. Wat is dat precies?

Klassiek denken we bij een longembolie aan een stolsel dat elders ontstaat, bijvoorbeeld in een been, en vervolgens losschiet naar de longen. Maar bij COVID ontstond het vermoeden dat stolsels ook lokaal in de longen zelf kunnen ontstaan, als onderdeel van een afweerreactie op de infectie. Dat noemen we immunotrombose. Dat concept bestond al wel vóór COVID, maar stond veel minder op de voorgrond. Door deze pandemie is daar veel meer aandacht voor gekomen.

Waarom is dat belangrijk?

Omdat het mogelijk gevolgen heeft voor behandeling en prognose. Als stolsels lokaal ontstaan door een afweerreactie, kijk je misschien anders naar bloedverdunding of naar aanvullende behandelingen die invloed hebben op het immuunsysteem. Met een vervolgaanvraag wilden we achterhalen welke COVID-patiënten nou risico hadden op een klassieke longembolie of op een lokaal ontstane immunotrombose. Daarvoor hebben we onder andere CT-beelden en gegevens van overleden COVID-patiënten onderzocht.

Uiteindelijk lukte het niet om op basis van de CT-scans onderscheid te maken tussen klassieke longembolieën en lokaal ontstane immunotrombose. Dat was jammer, maar het onderzoek heeft er wel voor gezorgd dat immunotrombose nu veel nadrukkelijker in beeld is als onderzoeksgebied.

Heeft jullie onderzoek ook buiten COVID iets opgeleverd?

Zeker. Infectieziekten kunnen vaker trombose veroorzaken dan we vroeger dachten. Dat geldt niet alleen voor COVID, maar mogelijk ook voor bijvoorbeeld griep of andere ernstige infecties. Door COVID is die link tussen infectie en trombose veel zichtbaarder geworden. De richtlijnen schreven vaak al wel antistolling voor om trombose te voorkomen, maar door COVID is de aandacht hiervoor echt toegenomen.

Jullie onderzochten ook vaccinaties bij mensen met bloedverdunners.

Waarom?

Tijdens de vaccinatiecampagne ontstond de vraag of mensen die bloedverdunners gebruiken veilig een prik in de spier konden krijgen. Bij deze groep bestaat namelijk kans op spierbloedingen. Samen met onder andere de trombosediensten en de organisaties rond de vaccinatiecampagne hebben we daarom adviezen en stroomschema's opgesteld. Ook onderzochten we of vaccinatie invloed had op de instelling van bloedverdunners. Uiteindelijk bleek dat de risico's meevielen: mensen die stabiel waren ingesteld konden over het algemeen veilig gevaccineerd worden.

Wat is volgens jou de belangrijkste les van dit project?

Naast nieuwe kennis over trombose, infecties en immunotrombose toch vooral dat samenwerking ontzettend belangrijk is. We moeten echt beter voorbereid zijn op het delen van data tijdens een crisis. Ik hoop dat daar mede door de toekomstige European Health Data Sharing Act verbetering in zal komen.

Projectinformatie

Projectnummer: 10430012010004

Projectleider: dr. M.J.H.A. Kruip

Organisatie: Erasmus Medisch Centrum

» [Lees meer over het project](#)

Projecten binnen het thema

Post-COVID

Nieuwe aanknopingspunten voor behandeling van post-COVID

Post-COVID lijkt niet 1 uniforme aandoening te zijn, maar een verzameling van verschillende biologische processen. Prof. dr. Anke-Hilse Maitland (UMC Groningen) onderzocht met dr. Kornel Golebski (Amsterdam UMC) hoe cellen uit neus en bloed zich gedragen bij mensen met langdurige klachten na COVID-19. Dat leverde mogelijke aanknopingspunten op voor toekomstige behandelingen.

Hoe begon dit onderzoek?

Toen de pandemie begon, lag de focus vooral op acute COVID. De vraag was: kunnen we modellen ontwikkelen waarmee we beter begrijpen wat er in het lichaam gebeurt en waarop we ook behandelingen kunnen testen?

Daarvoor hebben we zogenoemde *in vitro* modellen ontwikkeld: celmodellen die zijn opgebouwd uit materiaal van patiënten zelf. We gebruikten daarbij niet alleen cellen uit de neus, maar ook immuuncellen uit bloed. Terwijl het project liep, verschoof de aandacht steeds meer van acute COVID naar post-COVID. Uiteindelijk hebben we vooral gekeken naar mechanismen die mogelijk een rol spelen bij langdurige klachten.



"De cellen van post-COVID-patiënten gedroegen zich anders dan die van gezonde mensen of van mensen die wel COVID hadden gehad maar volledig waren hersteld."

Prof. dr. Anke-Hilse Maitland
Afdelingshoofd Genetica en hoogleraar
Personalized Medicine
UMC Groningen

Waarom onderzochten jullie juist cellen uit de neus?

Dat had deels praktische redenen. Cellen uit de longen verzamelen is veel ingrijpend. Maar er was ook een inhoudelijke reden: de bovenste luchtwegen zijn de plek waar het virus het lichaam binnenkomt. We wilden weten of we daar veranderingen konden zien bij mensen met post-COVID. En dat bleek inderdaad zo te zijn. De cellen van post-COVID-patiënten gedroegen zich anders dan die van gezonde mensen of van mensen die wel COVID hadden gehad maar volledig waren hersteld.

Wat zagen jullie precies?

Bij een deel van de patiënten zagen we dat de bescherm laag van de epitheelcellen in de neus minder goed functioneerde. Die cellen sluiten normaal heel strak op elkaar aan, maar bij sommige post-COVID-patiënten werkte die barrière minder goed. Daardoor kunnen stoffen zoals luchtverontreiniging, allergenen of ziekteverwekkers makkelijker binnendringen en een reactie uitlokken. Dat lijkt op wat we ook bij sommige allergiepatiënten zien.

Daarnaast zagen we dat het immuunsysteem bij een deel van de patiënten actief bleef, terwijl zo'n reactie normaal gesproken weer afneemt zodra een infectie voorbij is. Bij deze mensen bleef het afweersysteem ontstekingsstoffen produceren, wat wijst op een aanhoudende activatie van het immuunsysteem.

Dat was dus niet bij alle post-COVID-patiënten hetzelfde?

Nee, dat is misschien wel een van de belangrijkste inzichten. We zagen die afwijkingen niet bij alle patiënten. Dat past bij het idee dat post-COVID waarschijnlijk niet 1 ziekte is, maar dat er verschillende mechanismen kunnen spelen. Bij de ene patiënt lijkt vooral die verstoorde bescherm laag belangrijk, terwijl bij een ander juist het immuunsysteem ontregeld blijft.

Daarom denk ik dat we in de toekomst veel meer naar gepersonaliseerde behandeling moeten. Bij patiënten met een verstoorde bescherm laag zouden bijvoorbeeld behandelingen gericht op allergieën misschien kunnen helpen. Maar zover zijn we nog niet; eerst moeten we beter begrijpen wat er bij een individuele patiënt precies misgaat.

Jullie ontdekten ook een eiwit dat een rol lijkt te spelen?

Ja, we vonden dat het eiwit SMURF1 verhoogd was bij een deel van de patiënten. Dat hing samen met afwijkingen die we op CT-scans van de longen zagen. We weten nog niet precies waarom dat zo is, maar het gaf wel een mogelijk aanknopingspunt voor vervolgonderzoek. Inmiddels onderzoeken we samen met Health~Holland en Novartis of een bestaande SMURF1-remmer effect heeft.

Gaan jullie dat testen bij patiënten?

Nee, we testen die remmer eerst in dezelfde celmodellen die we hebben ontwikkeld. We willen eerst begrijpen wat er biologisch gebeurt als je SMURF1 afremt. Daarbij kijken we bijvoorbeeld of immuuncellen rustiger worden en of ontstekingsstoffen afnemen. Pas als je daar duidelijke aanwijzingen voor hebt, kun je nadenken over onderzoek bij patiënten.

De celmodellen blijven dus van belang?

Ja, want daarmee kun je heel gericht onderzoeken wat er in specifieke patiëntgroepen gebeurt.

Deze modellen zijn ontwikkeld voor post-COVID en maken gebruik van cellen van individuele patiënten. Daardoor kunnen we biologische afwijkingen koppelen aan klachten en medische gegevens van diezelfde persoon. Dat is hard nodig, juist omdat post-COVID zo verschillend verloopt. Dit soort modellen kunnen bovendien helpen om minder afhankelijk te worden van dierproeven.

Loopt er nog meer vervolgonderzoek?

Ja, we zijn nu bezig met een nieuwe studie bij een andere groep post-COVID-patiënten. Onze eerste studie draaide namelijk om mensen die aan het begin van de pandemie ernstig ziek waren door COVID. We gaan nu kijken naar mensen die na milde COVID toch langdurig klachten houden. We verzamelen opnieuw neusuitstrijkjes en onderzoeken of we dezelfde afwijkingen terugzien als in de eerdere groep patiënten. Daarnaast loopt een klinische studie met een behandeling die gericht is op het microbiom.

Verwacht je dat deze inzichten ook relevant zijn voor andere postinfectieuze aandoeningen?

Het zou goed kunnen dat vergelijkbare processen optreden na andere luchtweginfecties. Als blijkt dat een verstoorde bescherm laag of een ontregelde afweerreactie ook daar een rol speelt, dan kunnen vergelijkbare behandelingen misschien breder toepasbaar zijn.

Wat is volgens jou de belangrijkste opbrengst van dit project?

Dat we mechanismen hebben gevonden die mogelijk bijdragen aan post-COVID én dat we modellen hebben ontwikkeld waarmee we die processen verder kunnen onderzoeken. We zijn er nog niet; dit is echt fundamenteel onderzoek. Maar het geeft wel richting aan vervolgonderzoek en mogelijke toekomstige behandelingen. Dat is erg welkom, juist omdat er bij post-COVID nog zoveel vragen onbeantwoord zijn.

Projectinformatie

Projectnummer:10430132230003

Projectleider: Prof. dr. A.H. Maitland-van der Zee

Organisatie: Amsterdam UMC Locatie AMC

>> Lees meer over het project

Waarom sommige kinderen ernstig ziek werden na een milde COVID-infectie

Kinderen werden meestal niet ernstig ziek van COVID-19. Toch ontwikkelden sommige kinderen weken later een heftige ontstekingsreactie of langdurige klachten.

Kinderinfectioloog-immunoloog dr. Emmeline Buddingh (LUMC) onderzocht met collega's of daar afwijkingen in het afweersysteem achter schuilgaan.

Hoe begon dit onderzoek?

Aan het begin van de pandemie zagen we al snel dat kinderen meestal niet ernstig ziek werden van COVID-19. Maar het gebeurde soms wel. Daarom hebben kinderartsen uit heel Nederland de handen ineengeslagen om daar onderzoek naar te doen. Tegelijkertijd ontstond zicht op een nieuw ziektebeeld: MIS-C. Dat is een ernstige ontstekingsreactie van het hele lichaam die enkele weken na een verder milde of zelfs onopgemerkte COVID-infectie kan optreden. Bijna de helft van de kinderen met MIS-C belandde zelfs op de intensive care. Gelukkig knapten de meeste kinderen met de juiste behandeling ook weer snel op. In de eerste fase van de pandemie zagen we dit bij ongeveer 1 op de 5- tot 8 duizend kinderen die COVID kregen. Inmiddels zien we het ziektebeeld bijna niet meer. Waarschijnlijk speelt mee dat kinderen nu al vaker eerder met het virus in aanraking zijn geweest. Binnen dit project hebben we uiteindelijk 2 groepen kinderen onderzocht: kinderen met MIS-C en kinderen met post-COVID.



"Waarschijnlijk bestaan er verschillende subgroepen van patiënten, bij wie verschillende biologische processen een rol spelen."

Dr. Emmeline Buddingh
Kinderinfectioloog-immunoloog, LUMC

Waarom wilden jullie juist deze groepen onderzoeken?

Omdat de grote vraag was: waarom krijgt het ene kind nauwelijks klachten en wordt het andere ziek? We dachten dat er misschien iets bijzonders aan de hand was met het afweersysteem van deze kinderen. Daarom hebben we gekeken naar genetische afwijkingen die samenhangen met bekende aangeboren afweerziekten.

We hebben genetisch onderzoek gedaan bij 86 kinderen met MIS-C, 74 kinderen met post-COVID en een controlegroep van 124 gezonde kinderen die wel COVID hadden doorgemaakt maar daar geen latere klachten door kregen. Daarbij hebben we heel gericht gekeken naar genen die betrokken zijn bij het afweersysteem. Er bestaan meer dan 5 honderd aangeboren afweerziekten. We wilden weten of kinderen met MIS-C of post-COVID soms zo'n onderliggende afweerziekte hebben. Of dat ze andere, subtielere aangeboren veranderingen hebben in het afweersysteem.

Wat kwam daaruit?

We vonden geen bekende aangeboren afweerziekten in deze groepen. Dat was ergens ook geruststellend, want zulke aandoeningen kunnen ernstig zijn. Wel zagen we aanwijzingen dat er bij sommige kinderen met post-COVID mogelijk subtielere genetische gevoeligheden bestaan. Maar dat zijn nog voorlopige resultaten. Om dat te bevestigen, heb je onderzoek in nieuwe patiëntgroepen nodig.

Jullie onderzochten ook het afweersysteem zelf. Zagen jullie daar verschillen?

Ja. Bij kinderen met MIS-C zagen we dat een deel van de groep een heel specifiek patroon van activatie van het afweersysteem vertoonde. Dat leek op een reactie die we kennen van een zeldzame ernstige ontstekingsziekte, hemofagocytair lymfhistiocytose. Ook zagen we dat een bepaalde geactiveerde afweercel verhoogd aanwezig was in het bloed. Bij kinderen met post-COVID zagen we ook verschillen ten opzichte van gezonde kinderen.

Sommige typen afweercellen kwamen gemiddeld iets minder vaak voor. Maar dat soort resultaten zijn moeilijk te interpreteren. Je kijkt naar gemiddelden van groepen patiënten, terwijl individuele verschillen groot kunnen zijn. Het lijkt erop dat post-COVID niet 1 ziekte is met 1 oorzaak. Waarschijnlijk bestaan er verschillende subgroepen van patiënten, bij wie verschillende biologische processen een rol spelen. Dat betekent waarschijnlijk ook dat 1 behandeling niet voor iedereen zal werken. Een therapie die bij de ene groep helpt, doet misschien weinig bij een andere groep patiënten. Dat maakt onderzoek naar behandelingen ingewikkeld, maar wel noodzakelijk.

Kunnen deze inzichten uiteindelijk leiden tot nieuwe behandelingen?

Mogelijk wel, maar daarvoor is het nog te vroeg. Daarvoor zijn aanvullende analyses nodig waarin gekeken wordt of bepaalde veranderingen in het afweersysteem misschien met medicijnen beïnvloed kunnen worden. Maar eerst moeten de bevindingen nog

bevestigd worden in nieuwe groepen patiënten. Ik wil daar dus voorzichtig mee zijn, ook omdat we geen valse hoop willen geven aan kinderen en ouders die met post-COVID te maken hebben.

Wat hebben jullie verder geleerd van de pandemie?

Dat signalen van artsen in de praktijk ontzettend belangrijk zijn. MIS-C werd oorspronkelijk ontdekt doordat kinderartsen opmerkten dat ineens meerdere kinderen met een vergelijkbaar ernstig ontstekingsbeeld binnenkwamen.

Dat soort signalen komt niet altijd automatisch naar voren in bestaande surveillancesystemen. Daarom werken we nu aan een netwerk waarin kinderartsen sneller opvallende ziektebeelden met elkaar kunnen delen. Natuurlijk wel op een manier die voldoet aan de privacyregels.

Jullie zijn ook bezig met nieuwe voorbereidingen op toekomstige pandemieën?

Ja. Samen met andere kinderartsen in Nederland bouwen we nu aan een infrastructuur waarmee we bij een volgende uitbraak veel sneller onderzoek kunnen starten. Normaal duurt het maanden om multicenteronderzoek op te zetten: protocollen moeten worden goedgekeurd, contracten getekend en datasystemen ingericht. Wij willen dat die infrastructuur straks al klaarstaat. Dan hoef je bij een nieuwe uitbraak niet opnieuw alles op te bouwen, maar kun je meteen beginnen met het verzamelen van gegevens. Dat helpt om nieuwe ziektebeelden sneller te herkennen en beter te begrijpen.

Projectinformatie

Projectnummer: 10430102110009

Projectleider: dr. E.P. Buddingh

Organisatie: Leids Universitair Medisch Centrum

» Lees meer over het project

Projecten binnen het thema

Ziektemechanismen

Waarom de afweerreactie bij COVID-19 soms ontspoorde

Tijdens de coronapandemie onderzocht prof. dr. Gestur Vidarsson (Sanquin/UMC Utrecht) waarom sommige patiënten veel ernstiger ziek werden dan anderen. Zijn team ontdekte dat bepaalde antistoffen het immuunsysteem extreem sterk kunnen activeren. Het onderzoek leverde nieuwe inzichten op die mogelijk ook relevant zijn voor toekomstige pandemieën en andere infectieziekten, zoals malaria en RSV.

Hoe begon dit onderzoek?

Al vóór de coronapandemie deden we onderzoek naar antistoffen. Normaal gesproken bevatten zogenoemde IgG-antistoffen een specifieke suiker: fucose. Maar in sommige situaties ontbreekt die suiker. Dan krijg je zogenoemde niet-gefucosyleerde antistoffen, die het immuunsysteem veel sterker activeren.

We kenden dat verschijnsel vooral uit zwangerschappen waarbij de moeder antistoffen maakt tegen bloedcellen van het ongeboren kind. Die afweerreactie kan heel heftig zijn. Dat vonden we biologisch eigenlijk vreemd: waarom zou het immuunsysteem zo'n sterke reactie ontwikkelen tegen een ongeboren kind? Onze hypothese was dat dit type afweerreactie eigenlijk bedoeld is voor iets anders, bijvoorbeeld voor bepaalde virussen die zich in menselijke cellen verstoppen.



"Deze kennis helpt ons beter begrijpen hoe antistoffen werken. Dat is belangrijk voor toekomstige vaccins en antistoftherapieën."

Prof. dr. Gestur Vidarsson
Professor, PI and head of Immunoglobulin Research
Sanquin/UMC Utrecht

Wat heeft dat met COVID-19 te maken?

Toen COVID-19 uitbrak, zagen we een ziektebeeld dat soms leek op een ontspoorde immuunreactie. Dat paste precies bij de vragen waar wij al mee bezig waren. We vermoedden dat sommige ernstig zieke patiënten veel van die niet-gefucosyleerde antistoffen zouden maken. Zulke antistoffen kunnen witte bloedcellen extreem sterk activeren. Dat kan nuttig zijn om een virus op te ruimen, maar ook schadelijk als de reactie te heftig wordt.

Hoe hebben jullie dat onderzocht?

We onderzochten antistoffen van patiënten op de intensive care van Amsterdam UMC. Daarnaast hadden we een controlegroep van Nederlanders die tijdens een skivakantie in Tirol besmet waren geraakt, maar veel mildere klachten hadden gehad. We zagen inderdaad een duidelijk verschil. Ernstig zieke patiënten hadden hoge hoeveelheden antistoffen met weinig fucose. Mensen met mildere ziekte hadden minder van die agressieve antistoffen en een veel rustiger afweerreactie.

Waarom reageren sommige mensen dan zo heftig en anderen niet?

Dat begrijpen we nog steeds niet volledig. We weten inmiddels wel dat het waarschijnlijk niet genetisch bepaald is. Bij dezelfde persoon kunnen verschillende infecties namelijk heel verschillende antistofprofielen geven.

Waarschijnlijk komen er meerdere factoren samen. Bij ernstig zieke COVID-patiënten zagen we vaak 3 dingen tegelijk: veel virus in het lichaam, hoge hoeveelheden antistoffen én een zeer sterke, niet-gefucosyleerde afweerreactie. Dat kan samen leiden tot wat je bijna een immunologische bom kunt noemen.

Is zo'n sterke afweerreactie altijd slecht?

Nee, zeker niet. Dat maakt het juist ingewikkeld. Een sterke afweerreactie kan ook beschermend zijn, vooral vroeg in een infectie. Bij sommige virussen, zoals hiv en cmv, zien we óók niet-gefucosyleerde antistoffen, zonder dat er een te heftige immuunreactie ontstaat. En bij malaria lijken ze zelfs belangrijk voor bescherming. Het probleem ontstaat waarschijnlijk wanneer zo'n krachtige afweerreactie samenvalt met een hoge hoeveelheid virus in het lichaam. Dan kan de reactie uit de hand lopen.

Wat betekent dat voor vaccins en behandelingen?

Deze kennis helpt ons beter begrijpen hoe antistoffen werken. Dat is belangrijk voor toekomstige vaccins en antistoftherapieën. We hebben in ons onderzoek laten zien dat de huidige COVID-19-vaccins een milde en tijdelijke niet-gefucosyleerde reactie geven, vergelijkbaar met een milde infectie. Dat is eigenlijk precies wat je wilt zien: voldoende afweer, zonder een overdreven immuunreactie.

Daarnaast kun je in de toekomst misschien veel gericht antistoffen ontwerpen. Tegenwoordig kunnen we antistoffen uit patiënten isoleren, aanpassen en als therapie teruggeven. En kun je bijvoorbeeld kiezen voor sterk activerende antistoffen of juist voor mildere varianten, afhankelijk van het stadium van de ziekte.

Jullie onderzochten ook antistoftherapieën met plasma van herstelde patiënten. Wat leerden jullie daarvan?

Wereldwijd zijn veel studies gedaan met plasma van mensen die COVID-19 hadden doorgemaakt. Sommige studies lieten effect zien, andere juist niet of zelfs een averechts effect. Wij denken dat timing cruciaal is. Als je zulke antistoffen heel vroeg geeft, kunnen ze helpen om het virus onder controle te krijgen voordat de infectie uit de hand loopt. Daar lijken zelfs niet-gefucosyleerde antistoffen te helpen. Geef je ze te laat, dan is het virus vaak al te sterk aanwezig en werkt het veel minder goed. Dat geldt waarschijnlijk ook breder voor infectieziekten: vroeg ingrijpen is meestal effectiever dan proberen ernstige ziekte later nog te corrigeren.

Heeft dit onderzoek ook betekenis buiten COVID-19?

Zeker. We zien vergelijkbare afweerreacties inmiddels ook bij andere infectieziekten, zoals RSV en malaria. Vooral bij RSV onderzoeken we nu met anderen of die sterke antistofreacties een rol spelen bij ernstig zieke jonge kinderen. Daarnaast helpt deze kennis ons om beter voorbereid te zijn op toekomstige pandemieën. We begrijpen nu veel beter hoe verschillend antistoffen zich kunnen gedragen, en hoe belangrijk timing en type afweerreactie zijn bij infectieziekten.

En als er een nieuwe pandemie komt?

Dan zijn we technisch veel verder dan aan het begin van de vorige pandemie. We kunnen tegenwoordig veel sneller antistoffen karakteriseren en gericht ontwikkelen. We zijn absoluut beter voorbereid.

Projectinformatie

Projectnummer:10430012010021

Projectleider: prof. dr. Gestur Vidarsson

Organisatie: Universitair Medisch Centrum Utrecht

» Lees meer over het project

COVID-19 in kaart gebracht met WikiPathways

Tijdens de coronapandemie verschenen wereldwijd enorme hoeveelheden onderzoeksdata over het virus. Maar hoe verbind je al die losse puzzelstukjes met elkaar? Dr. Martina Summer-Kutmon (Maastricht University) bracht samen met internationale partners de biologische processen achter COVID-19 in kaart binnen het open platform WikiPathways.

Hoe ontstond dit project?

Aan het begin van de pandemie kwam er ineens een enorme stroom aan nieuwe informatie beschikbaar. Over het virus, over de afweerreactie, over wat er in verschillende organen gebeurde. Maar het overzicht ontbrak vaak. Onderzoekers wereldwijd publiceerden razendsnel nieuwe inzichten, die elkaar soms ook tegenspraken.

Wij wilden al die kennis structureren en samenbrengen in 1 systeem. Dat deden we via WikiPathways, een wereldwijd kennisplatform dat wordt beheerd door Maastricht University. Onderzoekers kunnen daar sinds 2008 biologische processen – zogenoemde pathways – opbouwen en delen. Het werkt net als Wikipedia: onderzoekers kunnen zelf informatie toevoegen, aanpassen en verbeteren.



"Het is waardevol dat we complexe biologie beter zichtbaar hebben gemaakt. Mensen begrijpen dingen nu eenmaal beter als ze ze kunnen zien."

Dr. Martina Summer-Kutmon
Assistant Professor, Maastricht University

Wat zijn pathways precies?

Pathways beschrijven stap voor stap wat er in een cel gebeurt. Bijvoorbeeld hoe een virus een cel binnendringt, hoe het de cel gebruikt om zich te vermenigvuldigen en hoe het immuunsysteem daarop reageert. Die processen brengen we niet alleen visueel in kaart, maar ook op een manier die computers kunnen lezen en analyseren. Daardoor kun je onderzoeksdata koppelen aan die modellen en patronen herkennen die anders moeilijk zichtbaar zijn.

Wat leverde het project concreet op?

Het belangrijkste resultaat is de COVID-19 Disease Map: een grote verzameling biologische modellen die onderzoekers wereldwijd kunnen gebruiken. Daarin staat bijvoorbeeld beschreven hoe SARS-CoV-2 cellen binnendringt, hoe het virus de afweer beïnvloedt en welke processen in het lichaam veranderen tijdens infectie. Dat platform bestaat nog steeds en wordt ook nu nog bijgewerkt met nieuwe inzichten. De infrastructuur die we tijdens de pandemie hebben ontwikkeld, kunnen we bovendien opnieuw gebruiken bij toekomstige infectieziekten.

Hebben jullie met die modellen ook nieuwe inzichten gevonden?

Ja. We hebben veel datasets geanalyseerd om te kijken welke organen en processen het sterkst worden beïnvloed door COVID-19. Daarbij zagen we dat het veel meer was dan alleen een longinfectie. We onderzochten onder andere longen, hart, lever, nieren, milt, schildklier en zaadballen. Sommige weefsels

lieten opvallend sterke veranderingen zien. Bij de schildklier zagen we bijvoorbeeld duidelijke veranderingen in afweerreacties en stofwisseling. In de zaadballen zagen we juist een afname van bepaalde stofwisselingsprocessen, die later ook in andere studies werden onderzocht. Veel van onze analyses waren verkennend. We wilden vooral aanwijzingen vinden: waar zien we opvallende veranderingen en waar is vervolgonderzoek nodig?

Jullie werkten hiervoor samen met internationale partners.

Ja, onderzoekers die normaal gesproken aan verschillende databronnen en biologische modellen werkten, besloten tijdens de pandemie om kennis en modellen te delen. Daardoor konden we veel sneller werken dan normaal. Deze nauwe samenwerking heeft zich bovendien voortgezet tot op de dag van vandaag.

Ook bijzonder was hoe snel data beschikbaar kwam. Normaal gesproken worden datasets vaak pas gedeeld nadat een wetenschappelijk artikel is gepubliceerd. Tijdens de pandemie gebeurde dat veel sneller, omdat iedereen voelde hoe urgent de situatie was.

Heeft het project ook invloed gehad op jullie eigen onderzoekslijn?

Absoluut. Voor mij persoonlijk veranderde het onderzoek ook de richting van mijn werk. Vóór COVID-19 werkte ik vooral aan methodologie en data-analyse achter de schermen. Tijdens de pandemie werd veel duidelijker hoe direct zulke computermodellen kunnen bijdragen aan actuele medische vragen.

Sindsdien werk ik veel meer aan onderzoek dat dicht op de praktijk zit, bijvoorbeeld rond ontstekingsziekten en post-COVID. We gebruiken dezelfde infrastructuur nu ook om post-COVID beter te begrijpen. Daarbij kijken we bijvoorbeeld naar vermoeidheid, ontstekingsreacties en veranderingen in de hersenen. We proberen verschillende soorten data met elkaar te combineren: bloedwaarden, hersenscans, genetische informatie en gegevens over afweerreacties. Computermodellen en machine learning helpen ons om verbanden zichtbaar te maken. We proberen verschillende soorten data met elkaar te combineren: bloedwaarden, hersenscans, genetische informatie en gegevens over afweerreacties. Computermodellen en machine learning helpen ons om verbanden zichtbaar te maken.

Kan dit onderzoeksproject ook helpen bij een volgende pandemie?

Zeker. De infrastructuur staat er nu al: de software, de workflows en de manier waarop we modellen en data delen. Daardoor kunnen we veel sneller reageren als er een nieuw virus opduikt. Natuurlijk moet je nieuwe mechanismen opnieuw onderzoeken. Maar we hebben nu een veel betere basis dan vóór COVID-19. Bovendien hebben we veel meer kennis opgebouwd over infectieziekten en afweerreacties in het algemeen.

Wat is volgens jou de belangrijkste opbrengst van dit project?

Naast de wetenschappelijke inzichten denk ik dat het ook waardevol is dat we complexe biologische processen beter zichtbaar en uitlegbaar hebben gemaakt. Mensen begrijpen dingen nu eenmaal beter als ze ze kunnen zien. Dat kan niet alleen onderzoekers helpen, maar ook artsen en mogelijk uiteindelijk patiënten.

Projectinformatie

Projectnummer:10430012010015

Projectleider: dr. Martina Summer-Kutmon

Organisatie: Maastricht University

» Lees meer over het project

Projecten binnen het thema

Samenwerking

Onderzoek tijdens een pandemie vraagt om andere regels

Tijdens de coronapandemie wilden onderzoekers snel onderzoek opzetten in de huisartsenpraktijk. Prof. dr. Marco Blanker (UMCG) werkte met afdelingen Huisartsgeneeskunde van alle Nederlandse universiteiten samen in het GRIP3-project. Niet alle studies konden doorgaan, maar het project leverde wel nieuwe onderzoeksmethoden en een sterkere onderzoeksinfrastructuur op.

Hoe ontstond dit onderzoeksproject?

Het project ontstond vanuit een landelijke samenwerking tussen de 7 Nederlandse afdelingen Huisartsgeneeskunde en het Nivel. Het doel was om COVID-19-onderzoek in de eerste lijn op te zetten. Dat was belangrijk, omdat veel patiënten gewoon thuis door de huisarts werden behandeld en dus nooit in het ziekenhuis terechtkwamen. We hadden 3 grote werkpakketten. Het eerste ging over het gebruik van routinezorgdata uit huisartsenpraktijken om COVID-19-gevallen te herkennen. Het tweede was een zogeheten platform-trial: een grote studie waarin we verschillende behandelingen vanuit de huisartsenpraktijk konden onderzoeken. Het derde werkpakket ging over behandeling van COVID-patiënten door de huisarts in de thuissituatie.



"Juist doordat we tegen allerlei praktische problemen aanliepen, zijn er ook dingen verbeterd. De digitale toestemming met een videoverbinding is daar een goed voorbeeld van."

Prof. dr. M.H. Blanker MD PhD
Universitair Medisch Centrum Groningen

Wat wilden jullie met die routinezorgdata bereiken?

In het begin van de pandemie werden veel patiënten niet getest. Daardoor wisten we achteraf eigenlijk niet precies hoeveel mensen COVID-19 hadden gehad. Met computermodellen konden we later alsnog patronen herkennen in notities van huisartsen in medische dossiers. Zo zagen we dat huisartsen waarschijnlijk al COVID-patiënten hadden behandeld vóórdat de pandemie officieel in Nederland was vastgesteld.

Maar het interessantste was misschien nog wel dat we met kunstmatige intelligentie ook konden zoeken naar onbekende patronen van klachten. Stel dat er in de toekomst een nieuwe infectieziekte opduikt met een opvallend symptoom, dan zou je zulke clusters vroegtijdig kunnen herkennen door gegevens van veel huisartsenpraktijken te combineren.

Hoe werkt zo iets in de praktijk?

Een individuele huisarts ziet misschien 1 patiënt met een vreemd klachtenpatroon en denkt daar niet direct iets van. Maar als je gegevens van duizenden patiënten samen analyseert, kun je ineens een patroon ontdekken.

Bij COVID-19 zagen we dat bijvoorbeeld met reukverlies. In het begin wist niemand nog dat dat een belangrijk symptoom was. Als we die signalen landelijk hadden kunnen combineren, zouden we eerder gezien hebben dat er een nieuwe klacht werd gemeld door de huisarts.

Wordt er op dit moment dan actief gespeurd naar mogelijke nieuwe ziekten?

Nee, op dit moment niet structureel. De techniek werkt, maar continue monitoring kost geld. Gegevens uit huisartspraktijken moeten eerst veilig gepseudonimiseerd worden via een zogenoemde trusted third party. Dat zijn gespecialiseerde organisaties die ervoor zorgen dat onderzoekers geen direct herleidbare patiëntgegevens krijgen. Als je zulke analyses wekelijks landelijk wilt uitvoeren, lopen de kosten snel op. Daar is nu geen structurele financiering voor.

De andere 2 studies zijn uiteindelijk niet echt uitgevoerd. Waarom niet?

Voor de procedures kostten veel tijd. Voor de platform-trial wilden we patiënten vanuit het hele land snel kunnen includeren in onderzoek naar huisartsbehandelingen. Maar de medisch-ethische procedures waren ingericht op regulier onderzoek, niet op een pandemie waarin snelheid cruciaal is.

Een ander groot probleem was bijvoorbeeld dat er aanvankelijk een fysieke handtekening nodig was voor toestemming van patiënten. Daardoor kon het dagen duren voordat iemand officieel aan een studie kon deelnemen. Tegen die tijd was de fase waarin behandeling zinvol was vaak al voorbij.

Dat klinkt behoorlijk frustrerend.

Dat was het ook. In Engeland liep een vergelijkbare studie veel sneller, omdat daar de onderzoeksinfrastructuur al beter was ingericht. Uiteindelijk mochten we in Nederland wel overstappen op digitale toestemming via een videoverbinding met de patiënt, maar toen was de tweede golf eigenlijk alweer voorbij. Daardoor zijn er uiteindelijk geen patiënten geïnccludeerd. Dat gold ook voor het onderzoek naar thuisbehandeling van COVID-patiënten. In de praktijk deden huisartsen dat soms al wel, bijvoorbeeld met zuurstof thuis.

Dat mag gewoon, maar onderzoek daarnaar liep vast in ingewikkelde procedures en lokale verschillen tussen regio's. Jammer, want daardoor konden we deze thuisbehandelingen niet in kaart brengen en evalueren.

Heeft het project ondanks die problemen toch iets blijvends opgeleverd?

Zeker. Juist doordat we tegen allerlei praktische problemen aanliepen, zijn er ook dingen verbeterd. De digitale toestemming met een videoverbinding is daar een goed voorbeeld van. Daardoor kunnen landelijke studies in de eerste lijn nu veel makkelijker worden opgezet.

Daarnaast hebben we een module ontwikkeld in ZorgDomein waarmee huisartsen patiënten rechtstreeks kunnen verwijzen naar onderzoek. Ook zijn er systemen gebouwd die de huisarts al tijdens een consult melden dat een patiënt mogelijk geschikt is voor een studie. En ten slotte hebben we met Thuisarts samengewerkt om burgers te wijzen op lopend onderzoek waar ze aan deel zouden kunnen nemen. Bijvoorbeeld een studie naar plasklachten als iemand daar iets over opzoekt. Zo kun je ook mensen bereiken die niet naar de huisarts gaan.

Wat is volgens jou de belangrijkste les van dit project?

Dat je tijdens een pandemie snel moet kunnen schakelen, óók in onderzoek. In de praktijk konden huisartsen soms heel flexibel handelen, maar onderzoek liep vast in procedures die waren ontworpen voor normale omstandigheden. Tegelijkertijd heeft dit project laten zien dat landelijke samenwerking in de huisartsgeneeskunde veel kan opleveren. Vóór COVID werkten de afdelingen natuurlijk ook al samen, maar dit project heeft dat enorm versterkt. Sindsdien zijn 24 onderzoeksvoorstellen geschreven waarin meerdere huisartsafdelingen samenwerken, waarvan een groot deel ook financiering verkreeg. Onze nauwe samenwerking kan ook bij een volgende pandemie heel waardevol zijn.

Projectinformatie

Projectnummer:10430112110001

Projectleider: prof. dr. M.H. Blanker MD PhD

Organisatie: Universitair Medisch Centrum Groningen

» Lees meer over het project

Samenwerken in crisistijd: lessen voor de volgende pandemie

Tijdens de COVID-19-pandemie werkten onderzoeker prof. dr. Frederique Paulus (Amsterdam UMC) en intensivist-onderzoeker dr. Rik Endeman (OLVG/Erasmus MC) nauw samen aan 2 onderzoeksprojecten. Ze kregen meer inzichten in beademingsstrategieën en het gebruik van corticosteroïden. Intussen leerden ze ook belangrijke lessen voor toekomstige pandemieën.

Jullie werkten aan 2 verschillende projecten?

Endeman: Formeel waren het 2 aparte studies, maar in de praktijk deden we alles samen. Frederique had al een enorme database met patiëntgegevens. Die hebben we samen verder uitgebreid en gebruikt om meerdere onderzoeksvragen te beantwoorden. In ons vakgebied is er van oudsher wel wat rivaliteit tussen centra. Maar wij hebben laten zien dat samenwerking veel meer oplevert: 1 plus 1 werd hier echt 3.

Paulus: Het ging veel verder dan data-uitwisseling: onze teams coördineerden samen en publiceerden samen. Dat heeft enorm geholpen.



"Het belangrijkste is dat je voorbereid bent. Je zou eigenlijk willen dat er al een infrastructuur klaarstaat: samenwerkingsverbanden, databases en afspraken, zodat je meteen kunt beginnen zodra er een nieuwe uitbraak is."

Dr. Rik Endeman
Intensivist-onderzoeker, OLVG/Erasmus MC

Hoe zijn jullie in dit onderzoek terechtgekomen?

Paulus: In de eerste weken van de pandemie begonnen we in Amsterdam direct met het verzamelen van gegevens van IC-patiënten in ongeveer 20 Nederlandse ziekenhuizen. Het was enorm druk, maar we voelden dat dit belangrijk was.

Endeman: Voor ons sloot dat goed aan op bestaande onderzoekslijnen naar beademing en ontstekingsreacties. COVID-19 was natuurlijk een enorme belasting voor de zorg, maar vanuit onderzoeksperspectief schiep het ook veel mogelijkheden.



"Je kunt dan veel sneller opschalen. Het helpt als afspraken over bijvoorbeeld datadeling en ethische kaders al klaarliggen. Hoe ga je bijvoorbeeld om met informed consent bij heel zieke patiënten op de IC? Het is fijn als je dat niet hoeft uit te vinden in een crisissituatie."

Prof. dr. Frederique Paulus
Full Professor, Intensive care Amsterdam UMC (Netherlands) and
Lector Critical Care at Hogeschool van Amsterdam

Wat hebben jullie ontdekt over corticosteroïden?

Endeman: Corticosteroïden zijn belangrijk voor ernstig zieke COVID-19-patiënten, maar er waren nog vragen: wanneer moet je starten, hoeveel geef je en bij welke patiënten? We zagen vooral dat timing cruciaal is. Je kunt het best vroeg in het ziekteproces starten. En als je de dosering wilt verhogen, moet je dat ook vroeg doen. Later in het ziekteproces lijkt het effect afwezig of mogelijk zelfs ongunstig.

Daarnaast begrijpen we beter hoe je behandelingen kunt personaliseren. Het blijkt minder zinvol om vooraf in te schatten wie er baat heeft bij corticosteroïden; je kunt veel beter kijken wat er gebeurt nadat je start. De reactie van een patiënt, bijvoorbeeld in zuurstofwaarden of ontstekingsmarkers in het bloed, voorspelt beter of de behandeling zinvol is. We zagen ook: als een patiënt niet goed reageert, dan is de kans op overlijden groter.

Wat leerden jullie over beademing?

Paulus: We hebben gekeken naar beademingsstrategieën, met name naar het gebruik van PEEP – de druk die helpt om de longen open te houden – en het moment waarop patiënten weer zelf gaan ademen. In het begin van de pandemie werd vaak uitgegaan van één uniforme aanpak. Maar uit onze data bleek al snel dat patiënten heel verschillend reageren. Sommige patiënten hebben baat bij een hogere druk, terwijl dat bij anderen juist schadelijk kan zijn. Dat betekent dat je beter moet kijken welke patiënt voor je ligt, in plaats van 1 strategie op iedereen toe te passen.

Hoe kun je dan beter differentiëren tussen patiënten?

Endeman: Daar kun je in theorie verschillende soorten informatie voor gebruiken. Denk aan ontstekingsmarkers in het bloed, maar ook aan beeldvorming van de longen. Daarmee kun je onderscheid maken tussen verschillende typen patiënten en gericht behandelen.

Paulus: Met bijvoorbeeld long-echografie kun je zien of de longen in zijn geheel ziek zijn of dat er meer lokale afwijkingen zijn. Er loopt nu vervolgonderzoek, onder andere van collega-onderzoeker dr. Lieuwe Bos, om te bepalen of dit helpt om de optimale beademingsstrategie te kiezen.

Kon het onderzoek snel genoeg bijdragen tijdens de pandemie?

Endeman: ZonMw heeft het onderzoeksproces echt versneld tijdens de pandemie en dat was heel waardevol. Tegelijkertijd merkten we dat een pandemie zo snel verloopt dat je eigenlijk nóg sneller moet kunnen schakelen om direct impact te hebben op de patiëntenzorg.

Waar zat de grootste vertraging?

Paulus: Vooral in praktische en organisatorische zaken, zoals contracten voor datadeling tussen ziekenhuizen. Die moesten vaak opnieuw worden opgesteld, terwijl je eigenlijk direct wilt starten. Dat kost tijd die je in zo'n situatie eigenlijk niet hebt.

Endeman: Je hebt te maken met allerlei regelgeving en procedures die normaal heel belangrijk zijn, maar in een crisissituatie voor vertraging zorgen. Dat maakt het lastig om snel op te schalen.

Wat is jullie belangrijkste boodschap?

Endeman: Blijf investeren in samenwerking en infrastructuur. Dat maakt het verschil in een volgende crisis.

Paulus: En vergeet niet wat we geleerd hebben. De neiging is groot om het weer los te laten, maar deze kennis is te waardevol om te verliezen.

Wat moet er anders bij een volgende pandemie?

Endeman: Het belangrijkste is dat je voorbereid bent. Je zou eigenlijk willen dat er al een infrastructuur klaarstaat:

samenwerkingsverbanden, databases en afspraken, zodat je meteen kunt beginnen zodra er een nieuwe uitbraak is.

Paulus: Je kunt dan veel sneller opschalen. Het helpt als afspraken over bijvoorbeeld datadeling en ethische kaders al klaarliggen. Hoe ga je bijvoorbeeld om met informed consent bij heel zieke patiënten op de IC? Het is fijn als je dat niet hoeft uit te vinden in een crisissituatie.

Endeman: Pandemische paraatheid vraagt ook om stevige keuzes van de overheid. Je moet bereid zijn om vooraf te investeren in systemen en samenwerking, zonder dat je zeker weet wanneer je ze nodig hebt. Maar als het moment daar is, maakt dat een enorm verschil.

Wat is jullie belangrijkste boodschap?

Endeman: Blijf investeren in samenwerking en infrastructuur. Dat maakt het verschil in een volgende crisis.

Paulus: En vergeet niet wat we geleerd hebben. De neiging is groot om het weer los te laten, maar deze kennis is te waardevol om te verliezen.

Projectinformatie

Projectnummer: 10430102110008

Projectleider: Prof. dr. M.J. Schultz MD PhD

Organisatie: Amsterdam UMC Locatie AMC

» [Lees meer over het project](#)

Projectinformatie

Projectnummer 10430102110010

Projectleider: J. Schinkel

Organisatie: Erasmus Medisch Centrum

» [Lees meer over het project](#)

Overzicht projecten deelprogramma COVID-19 Behandeling

Bottom-up ronde diagnostiek en behandeling (hoofdprogramma)

[Integrative analysis of multi-omics longitudinal data to identify effective strategies for the prediction and treatment of COVID-19](#)

Projectnummer: 10430012010002

Projectleider: Dr. V.K. Magadi Gopalaiah

Organisatie: Radboudumc

[Obesity as an amplifier of inflammation and organ injury in SARS-CoV-2 infected patients: prognostic potential and therapeutic target](#)

Projectnummer: 10430012010006

Projectleider: Dr. J. Moser

Organisatie: Universitair Medisch Centrum Groningen

[The COUNTER-COVID study: Oral imatinib to reverse pulmonary vascular leak and disease burden in COVID-19](#)

Projectnummer: 10430012010007

Projectleider: Prof. dr. H.J. Bogaard

Organisatie: Amsterdam UMC – locatie VUmc

[Therapeutic inhibition of excessive lung inflammation induced by anti-SARS-CoV-2 antibodies](#)

Projectnummer: 10430012010008

Projectleider: Dr. J. den Dunnen

Organisatie: Amsterdam UMC – locatie AMC

[Immunity against SARS-CoV-2 in immune-suppressed patients: increased risk of insufficient immunological memory or sufficient protection against re-infection?](#)

Projectnummer: 10430012010009

Projectleider: Prof. dr. T.W. Kuijpers

Organisatie: Amsterdam UMC – locatie AMC

[A phase-2-study, pivotal for clinical development of lanadelumab for treatment of COVID-19 to prevent ARDS](#)

Projectnummer: 10430012010010

Projectleider: Dr. R.J.M. Brüggemann

Organisatie: Radboudumc

[Identification of COVID-19 patients with high Risk of mortality at ICU admission – IRIS-study](#)

Projectnummer: 10430012010011

Projectleider: Prof. dr. N.F. de Keizer

Organisatie: Amsterdam UMC – locatie AMC

[Establishment and duration of protective immunity against SARS-CoV-2, in relation to severity of SARS-CoV-2 infection](#)

Projectnummer: 10430012010012

Projectleider: Prof. dr. C.E. van der Schoot

Organisatie: Sanquin

[BTK inhibitie als therapie voor hyper-inflammatoir syndroom in COVID-19 patiënten](#)

Projectnummer: 10430012010013

Projectleider: Dr. O.B.J. Corneth

Organisatie: Erasmus MC

[COVID-19 and ischemic stroke - How to tame a dozing monster](#)

Projectnummer: 10430012010014

Projectleider: Prof. dr. M.V. Huisman

Organisatie: Leids Universitair Medisch Centrum

[WikiPathways as a platform for COVID-19 biological pathway models](#)

Projectnummer: 10430012010015

Projectleider: Dr. M. Kutmon

Organisatie: Maastricht Universiteit

[Identifying pathogenesis of COVID-19 pathology in the Dutch population and unravelling differences in pathogenetic mechanisms in high- and low-risk groups](#)

Projectnummer: 10430012010016

Projectleider: Dr. J.H. von der Thüsen

Organisatie: Erasmus MC

[SARSLIVA and utility of saliva in diagnosis for wide scale testing, including viral and SARS-CoV-2 antibody detection in pre- and asymptomatic persons and follow-up of infections in COVID-19 patient; a house hold study](#)

Projectnummer: 10430012010017

Projectleider: Dr. S.F. van Lelyveld

Organisatie: Spaarne Gasthuis

[A virus-free high-throughput platform for studying coronavirus replication inhibitors](#)

Projectnummer: 10430012010018

Projectleider: Dr. D. Eggink PhD

Organisatie: Amsterdam UMC – locatie AMC

[Clinical prediction models for COVID-19: development, international validation and use](#)

Projectnummer: 10430012010019*

Projectleider: Dr. ir. D. van Klaveren

Organisatie: Erasmus MC

[RAS-remming ter preventie van het Acute Respiratory Distress Syndrome \(ARDS\) bij patiënten opgenomen met een COVID-19 infectie](#)

Projectnummer: 10430012010020

Projectleider: Dr. D.H.F. Gommans

Organisatie: Netherlands Heart Institute

[Altered IgG fucosylation driving pathologies in COVID-19: Relevance for diagnosis and therapeutics](#)

Projectnummer: 10430012010021

Projectleider: Dr. G. Vidarsson

Organisatie: UMC Utrecht

[Measuring, understanding & reducing respiratory droplet spreading](#)

Projectnummer: 10430012010022

Projectleider: Prof. dr. D. Lohse

Organisatie: Universiteit Twente

[Prospective cohort study of non-hospitalised COVID-19 patients: determining length of isolation and patient clinical development at home \(COVID-HOME study\)](#)

Projectnummer: 10430012010023

Projectleider: Dr. A. Tami

Organisatie: Universitair Medisch Centrum Groningen UMCG

[Understanding the two faces of the COVID-19 immune response to predict clinical course and define strategies for early and late phase intervention](#)

Projectnummer: 10430012010024

Projectleider: Dr. S. Nierkens

Organisatie: UMC Utrecht

[ReCOVER: A randomized controlled trial testing the efficacy of cognitive behavioural therapy for preventing chronic postinfectious fatigue among patients diagnosed with COVID-19 disease](#)

Projectnummer: 10430012010025*

Projectleider: Prof. dr. J.A. Knoop

Organisatie: Amsterdam UMC – locatie AMC

[BCG vaccination to minimise COVID-19 disease severity and duration](#)

Projectnummer: 10430012010026

Projectleider: Prof. dr. J.H.H.M. van de Wijgert

Organisatie: UMC Utrecht

[Use of patient-relevant human lung epithelial cell models to study acute and long-term effects of COVID-19](#)

Projectnummer: 114025007

Projectleider: Dr. A.M. van der Does

Organisatie: Leids Universitair Medisch Centrum LUMC

[Inhalation of Low Molecular Weight Heparins as a prophylaxis to prevent SARS-CoV-2 infection.](#)

Projectnummer: 114025008

Projectleider: Dr. T.B.H. BH Geijtenbeek

Organisatie: Amsterdam UMC- locatie AMC

[Ex vivo models to study tissue-specific features of SARS-CoV-2 infection](#)

Projectnummer: 114025009

Projectleider: Dr. M. Nijhuis

Organisatie: UMC Utrecht

[Blood vessels-on-chip to understand and target COVID-19 intravascular coagulation](#)

Projectnummer: 114025010

Projectleider: Dr. A.D. van der Meer

Organisatie: Universiteit Twente

[Employing a physiological microfluidic lung bioreactor to improve understanding of SARS-CoV2 biology and testing of therapeutics](#)

Projectnummer: 114025011

Projectleider: Dr. R.J. Rottier

Organisatie: Erasmus MC -Sophia kindziekenhuis

* Dit project heeft een vervolg gekregen in de vorm van een implementatiesubsidie

Urgente ronde diagnostiek en behandeling (hoofdprogramma en deelprogramma)

[Primary care Research on Outcomes of COVID-19 \(PRO-COVID-19\)](#)

Projectnummer: 10430012010001
Projectleider: Dr. E.G.P.M. de Bont
Organisatie: Universiteit Maastricht

[Samenwerken tegen Corona met Intensive Care Data](#)

Projectnummer: 10430012010003
Projectleider: Dr. P.W.G. Elbers
Organisatie: Amsterdam UMC – locatie VUmc

[Caging the dragon: translational approach to unravel and prevent COVID-19 associated thrombosis](#)

Projectnummer: 10430012010004
Projectleider: Dr. M.J.H.A. Kruip
Organisatie: Erasmus MC

[LAMP-based molecular diagnostics of SARS-CoV-2](#)

Projectnummer: 10430012010005
Projectleider: Dr. Ir. J. Kieboom
Organisatie: TNO

[Bacillus Calmette Guérin vaccination to prevent serious respiratory tract infection and COVID-19 in vulnerable elderly – an adaptive randomized controlled trial \(BCG-PRIME\)](#)

Projectnummer: 10430072010001
Projectleider: Prof. dr. M.J.M. Bonten
Organisatie: UMC Utrecht

[Convalescent plasma as a treatment for high-risk outpatients administered within 7 days after COVID-19 disease onset \(CoV-Early\)](#)

Projectnummer: 10430062010001
Projectleider: Dr. B.J.A. Rijnders
Organisatie: Erasmus MC

[A phase I study on the pharmacokinetics of anti-SARS-CoV2 virus neutralizing antibodies in middle aged and elderly volunteers. Towards evidence-based dosing of convalescent plasma for COVID-19](#)

Projectnummer: 10430062010002
Projectleider: Dr. B.J.A. Rijnders
Organisatie: Erasmus MC

[Convalescent Antibody-Mediated Treatment of COVID-19 Infections in Patients with B-cell dysfunction, a Randomized Trial - COVID-Compromise Study](#)

Projectnummer: 10430152110001
Projectleider: Dr. J. Heijmans
Organisatie: Amsterdam UMC – locatie AMC

[TURN-COVID: Nederlandse cohort studie ter evaluatie van het gebruik van neutraliserende monoklonale SARS-CoV-2 antilichamen](#)

Projectnummer: 10430142110001
Projectleider: Prof. dr. W.J. Wiersinga
Organisatie: Amsterdam UMC – locatie VUmc

[Development of a unique in vivo model for long-COVID to test and identify candidate drugs](#)

Projectnummer: 10430142210001
Projectleider: Dr. J. den Dunnen
Organisatie: Amsterdam UMC – locatie AMC

[Klinische kenmerken van MIS-C en COVID-19 bij kinderen](#)

Projectnummer: 10430072110007
Projectleider: Dr. E.P. Buddingh
Organisatie: Leids Universitair Medisch Centrum

COVID-19-behandeling kennishiaten (FMS-kennisagenda) (deelprogramma)

[Sniffing out Covid: Perspective for patients with persisting loss of smell, towards better understanding and treatment.](#)

Projectnummer: 10430102110001

Projectleider: Dr. S. Boesveldt

Organisatie: Wageningen Universiteit

[CoLab-score and viability PCR for SARS-CoV-2: routine blood test algorithm proven by elimination of viable SARS-CoV-2 to identify patients in order to facilitate discharge and/or de-isolation](#)

Projectnummer: 10430102110002

Projectleider: Dr. S.H.M. Gorissen

Organisatie: Zuyderland Medisch Centrum

[Safe and Timely Cessation of Isolation of Patients with COVID-19, The SCIP-COVID-19 study](#)

Projectnummer: 10430102110003*

Projectleider: Drs. A.F. Voor in 't holt

Organisatie: Erasmus MC

[COVID-CLIMATE: COVID-19: The role of CLinical and IMAGING Tests for Treatment Efficacy](#)

Projectnummer: 10430102110004

Projectleider: Dr. H.A. Gietema

Organisatie: Maastricht Universitair Medisch Centrum+

[COVID19 Outcomes in Older People - the COOP study](#)

Projectnummer: 10430102110005

Projectleider: Dr. S.P. Mooijaart

Organisatie: Leids Universitair Medisch Centrum

[DEFENCE: Determination and Evaluation of the Frequency and Effects of myocardial damage in patients with a SARS-CoV-2 infection](#)

Projectnummer: 10430102110006

Projectleider: M.Sc. M.P.M. Linschoten & Prof. dr. F.W. Asselbergs

Organisatie: UMC Utrecht & Dutch CardioVascular Alliance

[NORMO2: The effect of NON-invasive Respiratory support on outcome and its risks in SARS-COV-2-related hypoxemic respiratory failure](#)

Projectnummer: 10430102110007

Projectleider: Dr. E.J. Wils

Organisatie: Franciscus Gasthuis en Vlietland

[What is the optimal ventilation strategy in COVID-19, in particular PEEP and the moment of switch to pressure support, in invasively ventilated patients with COVID-19?](#)

Projectnummer: 10430102110008

Projectleider: Prof. dr. M.J. Schultz

Organisatie: Amsterdam UMC - locatie AMC

[Genetic Risk factors for Multi-system Inflammatory Syndrome in Children and Pediatric Long COVID \(GRIP\)](#)

Projectnummer: 10430102110009

Projectleider: Dr. E.P. Buddingh

Organisatie: Leids Universitair Medisch Centrum

[Optimal dosing and timing of steroids in hospitalized patients with COVID-19](#)

Projectnummer: 10430102110010

Projectleider: Prof. dr. J. Schinkel & Dr. Jilske Huijben

Organisatie: Amsterdam UMC & Erasmus MC

[Frequency of opportunistic pathogens in Covid-19 and their impact on clinical outcome](#)

Projectnummer: 10430102110011

Projectleider: Prof. dr. P.E. Verweij

Organisatie: Radboudumc

[Personalised targeted immunomodulation in patients with ARDS related to COVID19 and future pandemic pathogens \(COMODULATE-project\)](#)

Projectnummer: 10430102310001

Projectleider: Dr. L.D.J. Bos

Organisatie: Amsterdam UMC - locatie AMC

[QuiiCCeR: Quality improvement of Interdisciplinary, ICUstarted, COVID-19 Rehabilitation](#)

Projectnummer: 10430102320002

Projectleider: Dr. C.D. Bakker

Organisatie: Maxima Medisch Centrum

* Dit project heeft een vervolg gekregen in de vorm van een implementatiesubsidie

Behandeling COVID-19 in de huisartsenzorg (deelprogramma)

[General practice Research Infrastructure Pandemic Preparedness Program \(GRIP3\)](#)

Projectnummer: 10430112110001

Projectleider: Prof. dr. M.H. Blanker

Organisatie: Universitair Medisch Centrum Groningen

Ontwikkeling vroege-fase onderzoek infrastructuur (deelprogramma)

[InFECT-NL, vroege-fase onderzoek infrastructuur](#)

Projectnummer: 10430132310002

Projectleider: Prof. dr. M. Roestenberg

Organisatie: Leids Universitair Medisch Centrum

Preklinische technologie voor ontwikkeling COVID-19-therapie (deelprogramma)

[Macrophage-augmented human airway organoids for developing pan-coronavirus therapies](#)

Projectnummer: 10430132230001

Projectleider: Dr. Q. Pan

Organisatie: Erasmus MC

[A Fibrosis Lung-Chip model to study development and therapy of COVID-19 post-ARDS pulmonary fibrosis](#)

Projectnummer: 10430132230002

Projectleider: Dr. A.M. van der Does PhD

Organisatie: Leids Universitair Medisch Centrum

[Human Mucosal Immune System Model Guiding Treatment Choices in COVID-19](#)

Projectnummer: 10430132230003

Projectleider: Prof. dr. A.H. Maitland-van der Zee

Organisatie: Amsterdam UMC - locatie AMC

Sleuteltechnologieën voor COVID-19-behandeling: PPS-projecten (deelprogramma)

[HepaPuff, an innovative handheld heparin nebuliser to prevent infection with SARS-CoV-2 and new emerging respiratory viruses.](#)

Projectnummer: 10430172210001

Projectleider: Prof. dr. T.B.H. Geijtenbeek

Organisatie: Amsterdam UMC

[Preclinical development of an antiviral small molecule drug against COVID-19](#)

Projectnummer: 10430172210002

Projectleider: Prof. dr. F.P.J.T. Rutjes

Organisatie: Radboud Universiteit

Diagnostiek en behandeling van post-COVID (deelprogramma)

[Characterization of aberrant immune response in post-COVID using innovative STP technology](#)

Projectnummer: 10430172310005

Projectleider: Dr. W.A. Dik

Organisatie: Erasmus MC

[Development of a Diagnostic Tool for Long-COVID based on Specific Autoantibodies \(DEDICATE\)](#)

Projectnummer: 10430172310009

Projectleider: Dr. H.J. Chen

Organisatie: Amsterdam UMC

[Unraveling Immunological & Virological Dysregulation Underlying Post-COVID Pathophysiology](#)

Projectnummer: 10430172310011

Projectleider: Dr. O.B.J. Corneth

Organisatie: Erasmus MC

[LIBERATE: From Inflammation Biomarkers to Remodeling \(FAPI PET/CT\) towards personalized diagnosis](#)

Projectnummer: 10430172310012

Projectleider: Prof. dr. A.H. Maitland-van der Zee

Organisatie: Amsterdam UMC

www.zonmw.nl

MET KENNIS WERKEN AAN EEN GOEDE GEZONDHEID VOOR IEDEREEN



ZonMw

Laan van Nieuw Oost-Indië 334

2593 CE Den Haag

Telefoon 070 349 51 11

info@zonmw.nl

Heeft u vragen na het lezen?
Neem dan contact met ons op
via COVID19@zonmw.nl.