

AANVRAAGFORMULIER PROJECTIDEE – BOTTOM-UP RONDE COVID 19 programma

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

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

Wanneer u het formulier heeft ingevuld:

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

BASISGEGEVENS (voorpagina)

NAAM VAN DE HOOFDAANVRAGER:

ORGANISATIE:

Elisabeth TweeSteden ziekenhuis (ETZ), Tilburg

PROJECTTITEL:

Ontrafelen van de relatie tussen klachten en SARS-CoV-2 transmissie met behulp van een gezondheidsapp en speekselonderzoek

DATASTEWARD:

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

Ik betrek een datasteward bij mijn project.

Naam: Klik of tik om tekst in te voeren.

Instituut: Klik of tik om tekst in te voeren.

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

Was aanwezig bij de webinar: Ja Nee

Ik heb nog geen datasteward.

Front page

ONDERZOEKSVORSTEL
max 3 pagina's A4
(inclusief literatuurreferenties)

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

1. PROBLEEMSTELLING EN DOELSTELLING(EN):

Inleiding

SARS-CoV-2 RNA kan worden aangetoond bij mensen zonder actuele ziekteverschijnselen. Dat kan in diverse lichaamsvloeistoffen, waaronder speeksel¹. Bij detectie van viraal RNA kan sprake zijn van 1) een infectie in het pré-symptomatische stadium, 2) een volledig asymptomatisch verlopende infectie, 3) residueel virus na het doormaken van COVID-19 of 4) een tijdelijke aanwezigheid virus op de slijmvliezen, zonder dat dit een daadwerkelijke infectie veroorzaakt. In theorie vormt iedere aanwezigheid van virus op de slijmvliezen van de luchtwegen een risico op besmettelijkheid, omdat virusdeeltjes door verplaatsing van lucht in het kader van ademen, spreken, musiceren, niezen of hoesten de omgeving in kunnen worden geblazen of omdat de handen besmet kunnen worden als gevolg van contact met de slijmvliezen. In de praktijk vormt waarschijnlijk alleen virus in het kader van de eerste twee situaties een risico op verspreiding, omdat virus bij doorgemaakte infecties gebonden wordt door antistoffen en daardoor minder besmettelijk wordt en omdat de hoeveelheid virus bij besmetting van slijmvliezen waarschijnlijk te laag is om relevant te zijn. Welke bijdrage de aanwezigheid van virus bij mensen zonder actuele klachten heeft in de verspreiding van virus in Nederland is echter nog onduidelijk. Internationale schattingen lopen uiteen en variëren tussen de 13 en 79%^{2,3}. Kennis over de relatieve bijdrage van klachtenvrije mensen in de transmissieketen is van essentieel belang om zinvolle maatregelen te kunnen nemen.

Probleemstellingen

1. De relatieve bijdrage van SARS-CoV-2 verspreiding door mensen zonder klachten met aantoonbaar virus op de slijmvliezen van de luchtwegen is onduidelijk. Schattingen zijn voornamelijk gebaseerd op epidemiologische gegevens en bevindingen uit retrospectieve (contact) onderzoeken. Dergelijke data zijn onderhevig aan allerlei vormen van bias (testbeleid, recall bias).
2. Hoe klachten van de luchtwegen ervaren worden is zeer subjectief. Het is onduidelijk waar de 'afkapwaarde' zit tussen relevante en irrelevante (intensiteit van) klachten.
3. Het is onduidelijk welke gedragingen de risico's op verspreiding het meest vergroten bij met virus besmette mensen zonder klachten.
4. De huidige maatregelen om verspreiding van SARS-CoV-2 te voorkomen zijn generiek en zijn niet gericht op specifiek risicovolle gedragingen.

Doelstellingen

1. Prospectief SARS-CoV-2 transmissie in kaart brengen bij geïnfecteerden en hun contacten
2. Onderzoeken welke relatieve bijdrage het spectrum aan klachten heeft voor de transmissie, van volkomen asymptomatisch tot symptomatisch
3. Onderzoeken welke gedragingen geassocieerd zijn met verspreiding van SARS-CoV-2
4. Onderzoeken wat de diagnostische sensitiviteit en specificiteit zijn van de klachten die mensen ervaren die ook gevonden kunnen worden in het kader van COVID-19

2. PLAN VAN AANPAK:

De drie doelstellingen kunnen worden behaald door gebruik te maken van een e-health applicatie^{4,5} (app te downloaden op smartphone) in combinatie met laboratorium onderzoek. Samengevat wordt gebruikers van de app gevraagd om hun naaste / meest intensieve contacten uit te nodigen om mee te doen met de studie (partner, volwassen kinderen, vrienden, kennissen, leden van dezelfde vereniging, directe collega's). Iemand kan alleen mee doen als tenminste drie van de aangedragen contacten ook deelnemen. Iedereen die deelneemt krijgt dagelijks via de app een korte vragenlijst waarin de contacten en gezondheidsstatus geregistreerd worden. Deelnemers krijgen thuis ook een set aan specifieke gecodeerde speekselafnamesets toegezonden en nemen twee keer per week speeksel af en slaan dat op in de eigen diepvries en leveren dat periodiek in op een afgifte locatie in de buurt. Vandaar worden de monsters naar het microbiologisch laboratorium getransporteerd en daar geregistreerd en opgeslagen.

Als een van de deelnemers klachten ontwikkelt die passen bij COVID-19 worden diens speekselmonsters vanaf 1,5 week voor het ontstaan tot 1 week na het ontstaan van klachten getest op aanwezigheid van SARS-CoV-2 RNA en andere respiratoire virussen waaronder rhinovirus. Als één van de tests SARS-CoV-2 positief is, worden de speekselmonsters van alle contacten vanaf twee weken vóór het 1^e positieve monster tot twee weken na het laatste positieve monster eveneens getest. Bij ieder positief contact zal hetzelfde schema worden gevolgd. Ieder speekselmonster waarin SARS-CoV-2 RNA aantoonbaar is, zal ook worden ingezet voor virusweek om vast te stellen of sprake is van infectieus virus. Bij contactringen waarin nooit klachten ontstaan zal aan het eind van de studie een steekproef worden verricht, zodat 5% van alle speekselmonsters alsnog wordt getest. Bij positieve bevindingen zal bovengenoemd schema worden gevolgd. Tot slot zullen in alle laatste speekselmonsters IgA antistoffen tegen SARS-CoV-2

gemeten worden. Als daarin antistoffen worden aangetoond, zal het 1^e speekselmonster worden getest. Als daarin geen IgA antistoffen worden aangetoond, zullen de speekselmonsters uit de tussenliggende periode stapsgewijs met PCR worden getest en wordt het eerder genoemde schema verder gevolgd.

Als iemand een positieve SARS-CoV-2 RNA test op speeksel heeft, wordt de uitslag via CoronIT aan de GGD gerapporteerd en wordt de betrokkene hiervan op de hoogte gebracht. Dat zal in de praktijk na 2 weken zijn vanwege de periodieke verzameling van speeksel. Er vindt vanuit de studie geen interventie plaats. Omdat deelnemers ook gestimuleerd worden zich bij op indicatie van klachten regulier te laten testen zal geen vertraging plaatsvinden in de reguliere opsporing van contacten. Contactonderzoeken en interventies lopen via de voor de GGD gebruikelijke route bij deze meldingsplichtige ziekte.

De studie wordt uitgezet in Brabant, omdat deze regio de hoogste seroprevalentie heeft en grootste uitbraak heeft gehad en het de verwachting is dat in dat gebied ook nog het meeste virus circuleert. Een deelnemer kan afhankelijk van de eigen interesse tot 4-8 weken deelnemen aan de studie.

Voorafgaand aan de uitvoering van de studie zal:

1. De door Interactive Studios reeds ontwikkelde Patient Journey App zal verder ontwikkeld worden⁴. Hierbij worden de diverse stakeholders betrokken zodat de app de juiste informatie aanbiedt en verzamelt: arts-microbioloog, internist infectioloog, GGD Brabant Zuid-Oost en RIVM, in samenwerking met patiënten adviesraad van het Elisabeth-Tweesteden ziekenhuis. Op deze manier wordt een app ontwikkeld die voor gebruikers prettig, veilig en duidelijk is, en voor zorgverleners en onderzoekers de gewenste informatie oplevert. De app biedt deelnemers niet alleen de mogelijkheid om eigen contact- en gezondheidsgegevens te delen, maar ook om contactpersonen aan te geven waarmee men veelvuldig en/of langdurig contact heeft en deze uit te nodigen voor deelname aan de studie. De gebruiker van de app kan op deze manier zijn contacten en activiteiten vastleggen in de app (voor eigen gebruik, om sneller de dagelijkse contacten te registreren). De app signaleert bij welke ingegeven klachten iemand sterk verdacht is voor een actuele infectie met SARS-CoV-2, geeft de gebruiker dan het advies om zich regulier te laten testen en stuurt ook een melding door naar het onderzoeksteam. De gebruiker kan het onderzoeksteam melden of die regulier positief getest is. De app zorgt voor registratie van speekselmonstersnummers en koppelt deze aan de deelnemer. Tot slot kan de app informatie verstrekken over SARS-CoV-2 en over de manier waarop speeksel kan worden afgenomen met een specifieke afname set en hoe speeksel kan worden opgeslagen en ingeleverd en bevat de app een systeem om deelnemers te motiveren mee te blijven doen (medailles of iets dergelijks). Daarnaast ontwikkelt Interactive Studio's een digitale tool voor het in kaart brengen van de 'contactingen' en voor het identificeren van de monsternummers die getest dienen te worden.
2. Wordt de begrijpelijkheid en bruikbaarheid van de app beoordeeld door de patiëntenadviesraad.
3. Worden afspraken gemaakt met prikpunten en locaties van de GGD voor afleveren van speekselmonsters en verzending naar het medisch microbiologisch laboratorium Microvida, locatie Elisabeth-TweeSteden ziekenhuis.
4. Wordt een grote voorraad saliva collection devices besteld en bereid het laboratorium zich voor op de genoemde analyses, registratie van gegevens en opslag van speekselmonsters bij -80°C.
5. Wordt via lokale media (omroep Brabant, Brabant's dagblad) reclame gemaakt voor de studie. Er zal ook geadverteerd worden bij verenigingen en religieuze groeperingen. Gebruikers registreren zichzelf via een portal en ontvangen dan de link naar de app en een persoonlijke code om deze te kunnen gebruiken. De app wordt eenvoudig en gratis te downloaden via de Apple Appstore of Google Play Store. Iedereen die ouder is dan 18 jaar kan meedoen aan de studie.
6. Het laboratorium stuurt actieve deelnemers periodiek afnamesets toe voor de speekselmonsters en neemt ingezonden speekselmonsters in ontvangst.
7. Speekselmonsters worden selectief getest volgens de eerder genoemde systematiek.
8. Speekselmonsters waarin SARS-CoV-2 RNA aantoonbaar is, worden naar het RIVM gestuurd voor viruskweek en virale genotypering. Typering wordt selectief gedaan bij clusters met positieve uitslagen (1x typering per positief getest persoon) om transmissie verder aannemelijk te maken.
9. Aan het eind van de studie wordt de data geanalyseerd en worden a) transmissieketens geïdentificeerd, b) wordt de relatie tussen transmissie in relatie tot klachten beoordeeld, c) wordt de relatie tussen vermoedelijke besmettelijkheid in relatie tot gedragingen gelegd, d) diagnostische waarde / sensitiviteit van geregistreerde klachten vergeleken met de negatieve controles in de groep, e) wordt de relatie bestudeerd tussen de kweekbaarheid van virus en de virale RNA load in speeksel en f) zal gekeken worden of een relatie bestaat tussen de virale load van de verspreider en de ernst van de klachten bij de ontvanger (hoge blootstelling, ernstigere ziekte).
10. De resultaten zullen worden vastgelegd en gepubliceerd, en meegenomen in toekomstig beleid.

3. HAALBAARHEID VAN HET PROJECT:**TIJDSSCHEMA**

1. Aanvraag METC goedkeuring: 1 maand
2. Ontwikkeling van e-health app, analysetool, gebruikerstest en organisatie logistiek: 3 maanden
3. Communicatie / PR over de app: oktober 2020 en opnieuw in november 2020
4. Looptijd inclusies: 3-6 maanden
5. Data analyse: 1 maand
6. Publicatie resultaten: 3 maanden

MOTIVATIE HAALBAARHEID

1. Interactive Studios: Interactive Studios is als bedrijf reeds 9 jaar actief in de gezondheidszorg. Enerzijds op het gebied van dataverzameling (PROMS, PREMS en andere onderzoeksdata) en anderzijds op het gebied van voorlichting en symptomen. In totaal wordt hun Patient Journey App platform bij meer dan 110 ziekenhuizen gebruikt, met in totaal meer dan 400.000 downloads. De app heeft een CE Klasse I markering, de onderneming een ISO27001, ISO9001 en NEN7510 certificering. De data wordt opgeslagen in Microsoft Azure datacenters in Nederland. Deloitte Digital Health voert jaarlijks een security en privacy assessment uit.
2. Testcapaciteit: door niet ieder monster te testen, maar 'intelligent' te testen obv een hoge a-priori kans op besmetting wordt het totale aantal testen en worden daarmee ook de kosten beperkt. Daardoor kan het aantal inclusies veel hoger worden.
3. Er wordt gestreefd naar tenminste 10.000 en maximaal 20.000 deelnemers. Eén persbericht over de Patient Journey App leidde tot meer dan 6000 downloads. Wanneer van 10.000 gebruikers 1% klachten ontwikkelt in het kader van SARS-CoV-2, komen mogelijk 100 afzonderlijke transmissieketens in beeld. Een dergelijk aantal ketens is naar ons beste weten niet eerder in één keer in kaart gebracht.
4. Het plan past net in de huidige begroting, maar aanvullende financiering zal worden aangevraagd

4. RELEVANTIE VOOR DE PRAKTIJK:

Het dagelijks prospectief digitaal registreren van ervaren klachten van een grote groep app-gebruikers in combinatie met diagnostische test levert inzicht op in de sensitiviteit en specificiteit van de veel met COVID-19 geassocieerde klachten. Kennis over de diagnostische waarde van klachten is nog niet beschikbaar en heeft de potentie om gerichtere adviezen te kunnen geven over wat relevante klachten zijn en of überhaupt op klachten gevaren kan worden. Dit onderzoek geeft inzicht in transmissieketens en de bijdrage van transmissie zonder klachten. Als >50% van de transmissie zou plaatsvinden voorafgaand aan klachten, zijn andere maatregelen nodig (bijv razendsnelle contact tracing), dan wanneer dat slechts 10% is. Als blijkt dat er grote verschillen in transmissiekans zitten tussen verschillende gedragingen, bijv vrijwel nooit transmissie bij mensen die elkaar in de buitenlucht ontmoeten voor een wandeling, maar juist veel transmissie bij mensen die bij elkaar in de auto zitten, zouden ook hierop gerichte adviezen kunnen worden geformuleerd. Kennis over de kweekbaarheid van virus geeft ook inzicht in de duur van besmettelijkheid.

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

Interactive Studios: (10)(2e) (10)(2e) : ontwikkeling e-health app
 GGD Brabant-Zuid Oost: drs. (10)(2e) (10)(2e) (10)(2e) (ggd arts (10)(2e) : input voor vragenlijsten voor contactonderzoek
 RIVM-IDS: dr. (10)(2e) (10)(2e) en dr. (10)(2e) (10)(2e) : typing SARS-CoV-2, epidemiologisch onderzoek
 Microvida, locatie ETZ: dr. (10)(2e) (10)(2e) (arts-microbioloog), (10)(2e) (10)(2e) (microbiologie), (10)(2e) (10)(2e) (medisch moleculair microbioloog), (10)(2e) logistiek speekselaframesets, microbiologische onderzoeken, data analyse
 Internist-infectioloog ETZ: (10)(2e) (10)(2e) analyse klachten
 Patiëntenadviesraad ETZ: gebruiksgemak app

6. LITERATUURREFERENTIES (optioneel):

1. RIVM notitie 3-5-2020 van (10)(2e) (10)(2e) et al, Brief summary of using oral fluid specimens for detection of SARS-CoV-2 infection in cases suspect for COVID-19. 2. Ferretti et al, Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing, Science 10.1126/science.abb6936 (2020). 3. Furukawa NW, Brooks JT, Sobel J. Evidence supporting transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 while presymptomatic or asymptomatic. Emerg Infect Dis. 2020. 4. Timmers et al, Using eHealth to support COVID-19 education, self-assessment and symptom monitoring: An observational

study in The Netherlands. <https://preprints.jmir.org/preprint/19822>. 5. Timmers et al, Educating Patients by Providing Timely Information Using Smartphone and Tablet Apps: Systematic Review <https://www.jmir.org/2020/4/e17342/>