

**50-55700-98-900**

**“Open label 1:1:1 cluster randomized controlled trial of chloroquine, hydroxychloroquine or no treatment in patients with admitted with moderate to severe COVID-19 (ARCHAIC)”**

5.1.2e (Hoofdaanvrager)

Dit betreft een cluster gerandomiseerde studie voor naar de effectiviteit van chloroquine of hydroxychloroquine in vergelijking met standaardbehandeling (ondersteunende therapie met zuurstof en vochttoediening en, indien nodig, antibiotica en anti-influenza therapie) bij opgenomen patiënten met matig ernstige COVID-19.

**Samenvatting / Summary**

De huidige pandemie met het SARS-COV-2, dat het ziektebeeld COVID-19 veroorzaakt, vormt een ernstige bedreiging voor vooral ouderen met co-morbiditeit als HVZ en longziekten, ouderen boven de 80 jaar zonder co morbiditeit en patiënten met een afweerstoornis. Daarnaast dreigt ons zorgsysteem te worden overvraagd. Dit uit zich onder andere in een dreigend tekort aan beademingsbedden op de IC-afdelingen. Internationaal wordt geschat dat 25% van de opgenomen patiënten beademing nodig heeft. Op 27 maart 2020 was dat in NL zelfs het geval bij 33.3% van de opnames met COVID-19 (832 IC opnames /2500 ziekenhuis opnames).

Er bestaat geen klinische bewezen effectieve therapie tegen dit virus. In vitro zijn zowel chloroquine als hydroxychloroquine actief. Een nog niet gepubliceerde studie uit China zou laten zien dat CQ behandeling bij COVID-19 patiënten zowel klinisch als virologisch beter zou zijn dan standaardbehandeling. In vitro is HCQ effectiever dan CQ en dit geneesmiddel is mogelijk minder toxisch. In een kleine patiënten serie in een niet-gecontroleerd onderzoek in Frankrijk werden patiënten die behandeld werden met HCQ sneller PCR-negatief dan controles.

Op dit moment zijn er weinig alternatieven en hebben het LCI en de SWAB zonder (duidelijk) bewijs voor effectiviteit en veiligheid deze geneesmiddelen opgenomen in de Nederlandse behandelrichtlijn.

Door het hele land worden al patiënten behandeld met deze medicijnen.

In een alleen online beschikbaar systematisch review wordt geconcludeerd dat, er genoeg preklinische bewijs is voor de effectiviteit van chloroquine en ook bewijs voor de veiligheid bij langdurig gebruik in de klinische praktijk, maar hoewel er “expert opinion” is voor het gebruik van chloroquine, dit alleen binnen klinische studies zou moeten gebeuren. De WHO komt tot dezelfde conclusie. (Cortegiani, et al. 2020).

Wij stellen een cluster gerandomiseerde studie voor naar de effectiviteit van beide geneesmiddelen in vergelijking met standaardbehandeling (ondersteunende therapie met zuurstof en vochttoediening en, indien nodig, antibiotica en anti-influenzatherapie). Het doel van de studie is om bij opgenomen patiënten met matig ernstige COVID-19 (NEWS-2 score kleiner of gelijk aan 5) te onderzoeken of één van deze middelen in staat is om progressie van de ziekte (met als mogelijk gevolg IC-opname of overlijden) te voorkomen. Er is een standaard of care groep opgenomen omdat behandeling met (hydroxy)chloroquine ook een keerzijde zou kunnen hebben met o.a. (cardiale) toxiciteit wat het klinische voordeel van behandeling wel eens teniet zou kunnen doen. We willen beide middelen onderzoeken omdat CQ in diverse landen is opgenomen in de behandelrichtlijn, er theoretische overwegingen zijn waarom HCQ beter en veiliger is en sommige ziekenhuizen in NL CQ prefereren, andere HCQ en andere geen van beide middelen willen gebruiken. De DSMB monitored de uitkomsten, om bij een eventueel significant verschil, één van de armen te kunnen staken.

**Aanvrager/begunstigden**

Aanvrager is UMC Utrecht

50-55700-98-901

RECoVERED

5.1.2e

(Hoofdaanvrager)

Dit betreft een éénjarig cohort studie naar het vervolg van een COVID-19 infectie. Hiermee wordt kennis verkregen om voorspellingen te kunnen doen naar het verloop van de infectie, meer inzicht te krijgen naar de immuunrespons, meer inzicht in het klinisch verloop en de socio-psychologische effecten van een infectie met COVID-19.

**Samenvatting / Summary**

As the rapid and unprecedented global spread of COVID-19 is disrupting society worldwide, there is an urgent need to address essential knowledge gaps for optimal clinical and public health management. Important gaps in clinical and pathophysiological knowledge can only be answered through close follow-up of individuals following SARS-CoV-2 infection at a range of disease severities. We will establish a cohort of 300 individuals suffering from different levels of disease severity, ranging from mild illness in community-dwelling individuals to life-threatening illness requiring hospitalization, and follow them at regular intervals for a maximum of 9 months. Using data and biological specimens from this cohort we will

- (1) identify clinical, virological and/or host factors/response markers predictive of disease progression,
- (2) determine the kinetics, persistence and protective capacity of SARS-CoV-2-specific antibodies during and following COVID-19 at different levels of disease severity,
- (3) evaluate characteristics of B and T cell subsets characteristics associated with development of potent neutralizing antibodies, and
- (4) assess mid- and long term sequelae of COVID-19 and their determinants with respect to morbidity and mortality, pulmonary function, quality of life and psycho-social wellbeing.

In addition, a data- and biobank will be established for future, in-depth pathophysiological, immunological, host-genetic and further clinical and epidemiologic studies. Outcomes of this study will help to guide interventions to prevent spread and reduce the severity of illness.

**Aanvrager/begunstigden**

Aanvrager is Amsterdam UMC.

**50-55700-98-902**

**ANAKinra voor de behandeling van CORonavirus Infectious disease 2019 op de Intensive Care (ANACOR-IC)**

5.1.2e

(Hoofdaanvrager)

Dit betreft een studie naar effecten van het blokkeren van IL-1 met anakinra bij op de IC opgenomen patiënten met een COVID-19 infectie / verdenking. Met als doel inzicht te krijgen in de pathologie van deze nieuwe ziekte en interacties tussen gastheer en pathogeen; en tegelijk snel therapeutische opties voor patiënten te vinden.

**Samenvatting / Summary**

De pandemie met Sars-CoV-2 duurt voort en er zijn nog geen interventies die bewezen effectief zijn voor patiënten met COVID-19 op de IC. Er is een evidente hyper-inflammatoire component bij deze patiënten en er is dus een duidelijke rationale om deze te behandelen met immuun-modulerende therapie naast antivirale middelen. Het blokkeren van IL-1 met anakinra is veilig gebleken in sepsis. We zullen gebruik maken van het REMAP-CAP platform om volwassen patiënten met (verdenking) COVID-19 die op een Nederlandse intensive care (IC) worden opgenomen te randomiseren voor wel of geen anakinra (al dan niet in combinatie met COVID-19 specifieke antivirale therapie).

Behandeling zal bestaan uit anakinra of geen immuun-modulerende behandeling voor COVID-19 (en in geselecteerde ICs: of interferon beta 1a).

In een subgroep van geselecteerde ICs kunnen daarnaast ook corticosteroiden (wel of geen corticosteroiden of corticosteroiden als de patiënt in shock is) alsmede antivirale therapie (lopinavir/ritonavir of hydroxychloroquine of geen antivirale behandeling voor COVID-19) worden onderzocht.

Bij deze patiënten zullen, na toestemming, bloed en respiratoire samples afgenomen worden, zodat de klinische uitkomsten kunnen worden gecombineerd met state-of-the-art immunologisch en pathofysiologisch onderzoek zoals dat in Nederland bestaat. Dit is de beste manier om inzicht te krijgen in de pathologie van deze nieuwe ziekte en interacties tussen gastheer en pathogeen; en tegelijk snel therapeutische opties voor patiënten te vinden.

Omdat dit project gebruik maakt van het bestaande REMAP-CAP platform, opgezet voorafgaand aan de pandemie met het specifieke doel aangepast te kunnen worden tijdens een respiratoire infectieuze pandemie, zijn veel organisatorische, (medisch) ethische en logistieke problemen al opgelost en is dit het ideale platform voor dit project.

**Aanvrager/begunstigden**

Aanvrager is UMC Utrecht.

50-55700-98-903

**Infectiepreventie van COVID-19 in ziekenhuizen: Control of COVID-19 in Hospitals (COCON-study)**

5.1.2e

(Hoofdaanvrager)

Dit betreft een studie naar de seroprevalentie onder zorgmedewerkers en naar omgevingsbesmetting, en de rol hiervan op de transmissie van COVID-19.

**Samenvatting / Summary**

COVID-19 is een ziektebeeld met een breed spectrum aan verschijnselen, wat met name bij ouderen en mensen met onderliggend lijden een hoge mortaliteit kent. Ook is frequent opname in ziekenhuizen geïndiceerd. Hierbij is transmissie naar andere patiënten en zorgmedewerkers een reëel risico. Om deze nosocomiale problematiek te voorkomen zijn infectiepreventie maatregelen onontbeerlijk. Hierbij ontbreekt nog de nodige essentiële kennis. Zo is niet bekend welk deel van de medewerkers de infectie reeds heeft doorgemaakt en of dit ook tot beschermende immuniteit leidt. Ook is de rol van omgevingscontaminatie niet voldoende duidelijk. Om hiertoe op korte termijn kennis te verzamelen wordt ten eerste een sero-epidemiologische studie voorgesteld met actieve follow-up onder 2000 ziekenhuismedewerkers in diverse regio's van het land. Tijdens de 3 maanden durende opvolging worden de medewerkers bij het ontstaan van klachten getest op de aanwezigheid van SARS-CoV-2 middels PCR en viruskweek en wordt de serologische respons gemeten. Na 3 maanden wordt de serologie bij alle deelnemers herhaald. Dit project zal onder andere inzicht geven in de huidige seroprevalentie, het ontwikkelen van infecties in een periode dat waarschijnlijk de sociale onthouding gefaseerd wordt opgeheven, de incidentie van seroconversie zonder klinische verschijnselen en de mate van besmettelijkheid nadat klachten verdwenen zijn. De resultaten komen gefaseerd beschikbaar, waarbij de eerste bevindingen al voor de zomer gereed zijn. Het tweede thema van dit project is omgevingscontaminatie in relatie tot diverse ziektebeelden. Zo wordt diarree relatief vaak gerapporteerd en is de bijdrage aan transmissie onduidelijk. Ook is het niet duidelijk of patiënten die klinisch hersteld zijn nog besmettelijk zijn. In 4 ziekenhuizen wordt bij diverse categorieën patiënten een onderzoek van de omgeving en lucht uitgevoerd met behulp van PCR en viruskweek. Dit wordt gerelateerd aan de virologische bevindingen bij de betreffende patiënt.

Dit project zal op zeer korte termijn een belangrijke bijdrage leveren aan de kennis omtrent de epidemiologie van COVID-19 en het optimaliseren van de bestrijding daarvan.

**Aanvrager/begunstigden**

Aanvrager is UMC Utrecht.

**50-55700-98-904**

**Monitoring the evolution, spread and transmission of SARSCoV-2 through whole genome sequencing to enable fast genotype to phenotype prediction**

5.1.2e

(Hoofdaanvrager)

Dit betreft een studie naar de evolutie van het COVID-19 virus gedurende de epidemie met behulp van close to real-time whole genome sequencing. Er wordt nauw samengewerkt met studies 902 en 901. Met behulp van bio-informatics zullen resultaten direct bijdragen aan besluitvorming rond maatregelen om publieke gezondheid op de beste wijze te dienen.

**Samenvatting / Summary**

Emerging viral infections, once established in the human population, may evolve with continued circulation. The evolution of SARS-CoV-2 in the Netherlands will be monitored throughout the phases of the pandemic with close to real-time whole genome sequencing, allowing fast responses in case of remarkable genomic changes, and providing a reference database for investigation of community outbreaks. Bioinformatic tools will be developed to rapidly identify changes that may impact ability to detect, treat and prevent infections. In case novel lineages start to emerge, the effects on transmission dynamics will be further investigated using in vitro and in vivo studies to specifically look at the receptor binding properties, pathogenicity and other relevant virus properties. The results will directly inform precise public health decision making to control the outbreak.

**Aanvrager/begunstigden**

Aanvrager is Erasmus MC.

VERTROUWELIJK

50-55700-98-905

Kids and SARS-CoV-2 transmission and disease (CoKidsstudy)

5.1.2e

(Hoofdaanvrager)

Dit betreft een studie naar de bijdrage van kinderen op de transmissie van COVID-19. Met de resultaten kunnen betere modellen worden gemaakt die gebruikt worden om passende maatregelen te kunnen nemen om verspreiding van COVID-19 te voorkomen / beheersen.

**Samenvatting / Summary**

The role of children in the transmission of SARS-CoV-2 remains unclear, and robust data for a consistent explanation for the markedly skewed age distribution of COVID-19 cases are not yet available. In mitigating the SARS-CoV-2 pandemic, governments have to weigh the public health benefit of interventions such as school closure against the significant societal and economic disruption they impose. To motivate the discussion of age-stratified social distancing measures, we propose to conduct a prospective household study in families with children in three different age-categories relevant to daycare and school closure policies. The study aims to quantify the role of children in SARS-CoV-2 transmission using a community-based surveillance approach that minimizes the risk of bias resulting from case identification conditional on healthcare usage. The results from the study will be used to inform models that estimate the impact of various age-structured social distancing interventions on the evolution of the SARS-CoV-2 epidemic.

**Aanvrager/begunstigden**

Aanvrager is UMC Utrecht.

VERTROUWELIJK

**50-55700-98-906****Impact of Social Isolation on Vulnerable Populations during COVID-19**

5.1.2e (Hoofdaanvrager)

Dit betreft een studie naar de uitdagingen, ervaringen en effecten van sociale isolatie op kwetsbare groepen. En welke aanvullende ondersteunende beleidsmaatregelen kunnen deze groep helpen. Wat zijn de lessen die we kunnen leren?

**Samenvatting / Summary**

The aim of this mixed-method social science study is to document the challenges, experiences and creativity of socially vulnerable Dutch populations during social isolation. What kinds of problems do people run into? Do they find solutions to these problems? What (other) solutions can be generated? How can policy support these solutions? We will Our aim is to provide actionable lessons about measures that can be taken to sustain social distancing. The rationale for this is that, if we have better insight in what the challenges are for vulnerable people to endure social isolation, we can develop policy and communication strategies to remedy this. Hence, social isolation can be made more humane and easier to bear.

Using existing networks, we will conduct digital ethnographic and survey research among professionals, family, and others caring for groups regarded as vulnerable. We will assess what problems people experience and document solutions people find, by building a log through weekly consultations, and analysing the materials with a Grounded Theory approach. We will distill policy lessons learned in consultation with societal partners and provide recommendations on a short-term (one month) and medium-term (three months), followed by long-term peer-reviewed publications (one year).

The main target groups are: 1) older adults, among those people living alone; people with dementia; people living in nursing homes; 2) people with severe psychiatric problems; 3) people with learning disabilities; and 4), and homeless populations. In addition, this study will uncover 'new' vulnerable groups by following emergency calls made at Veilig Thuis (the organization supporting victims of domestic violence) and the police (meldkamer).

Our consortium is uniquely positioned to take on this task because all partners involved have existing relationships with the target groups and a long track-record in co-creating solutions for vulnerable and difficult to reach populations, health care workers, and policy makers.

**Aanvrager/begunstigden**

Aanvrager is Amsterdam UMC. Naast het AMC zijn er nog een aantal partijen die subsidie ontvangen. Het betreft Trimbos, Ben Sajat GGZ, Pharos, Hogeschool van Amsterdam, MEE en VU.

50-55700-98-907

**Safety and efficacy of SARS-CoV-2 antibodies**

5.1.2e

Hoofdaanvrager)

Dit betreft een studie naar de effectiviteit van specifieke antilichamen op het verloop van een COVID-19 infectie. Is wel vrij experimenteel. Eerst moeten de betreffende antilichamen nog worden geïsoleerd en geoptimaliseerd. Aansluitend wil men in deze studie de werkzaamheid in dieren testen. Het doel is om een kandidaat antilichaam tot fase 1 studie te brengen.

**Samenvatting / Summary**

Treatment for COVID-19 is urgently needed but safety and efficacy of novel candidate therapeutics need to be assessed first before phase 1 clinical trials start. Therefore, appropriate in vitro and in vivo assays need to be included in a pre-clinical development workflow. These assays need to be carefully selected, optimized and streamlined in order to provide the appropriate data for rapid response and treatment development. The knowledge on COVID-19 intervention strategies and potential side effects of those is now accumulating, and a pre-clinical safety and efficacy assessment workflow needs to be able to easily and rapidly accommodate additional assays. One of the promising treatment options for COVID-19 includes the use of virus-neutralizing antibodies that block virus entry into the cell and thus are considered powerful means to block viral infection. However, several studies suggest that low level (non)-neutralizing antibodies may pose a risk for severe lung disease on virus re-exposure. The latter should be included in the safety assessment of candidate antibodies as early as possible in order to prioritize Abs that are not going to fail in the later stage of the (pre-) clinical development. The current proposed project aims at contributing to the rapid international public health response against SARS-CoV-2 by (i) testing the efficacy and safety of lead candidate SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies (e.g. the antibody 49D11 and others identified by Erasmus MC and AMC) using in vitro assays and in vivo animal models; and by (ii) developing, validating and sharing with the research community a workflow of protocols for rapid testing of the efficacy and safety of recently identified candidate antiviral antibodies and plasma preparations for (a) efficacy and safety in in vitro systems; and (b) efficacy and safety in in vivo animal models. Altogether, we aim to bring a candidate Ab to a phase 1 clinical trial and to provide the research and development community with a streamlined workflow for the rapid efficacy and safety assessment of novel Ab-based therapeutics against COVID-19.

**Aanvrager/begunstigden**

Aanvrager is Erasmus MC.