

Innovatief klinisch onderzoek COVID-RED

Een COVID-infectie opsporen terwijl je slaapt

*Annemarijn Douwes, projectmanager, Universitair Medisch Centrum Utrecht
Floris Loeff, hoofd biologics lab, Sanquin Diagnostiek*

Het klinkt bijna te mooi om waar te zijn: een 'slimme' armband die een coronabesmetting kan detecteren voordat je zelf de eerste klachten opmerkt. Toch is dit precies wat het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) op dit moment samen met acht andere partners bestudeert in het COVID-RED onderzoek. Op basis van vragenlijsten over je algemene gezondheid en gegevens van een armbandje dat verschillende lichaamswaarden meet, voorspelt een app of je een infectie hebt opgelopen. Meer dan 17.500 deelnemers doen mee aan het onderzoek om het algoritme van de app verder te trainen.

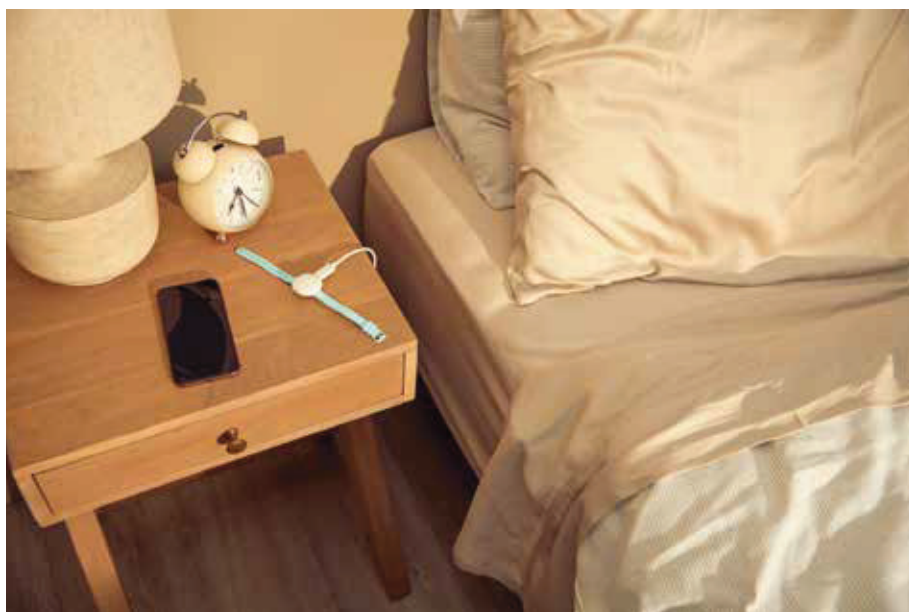
Het idee voor dit onderzoek ontstond in maart vorig jaar, toen de COVID-pandemie in Europa om zich heen greep. Een groep onderzoekers brainstormde over manieren om een COVID-besmetting vroegtijdig vast te stellen. Mensen die eerder weten dat ze besmet zijn kunnen immers ook eerder in quarantaine gaan, wat nieuwe besmettingen kan voorkomen. In plaats van iets heel nieuws te ontwikkelen kozen de onderzoekers ervoor om tijd en geld te besparen door te kijken of bestaande technologie hier een rol in kon spelen. Op basis hiervan ontwikkelden ze een projectvoorstel dat werd gefinancierd door het Europese Innovative Medicines Initiative (IMI) middels een onderzoeksbeurs van 10 miljoen euro. In juli 2020 begon het project en nog geen jaar later, in februari 2021, ging het klinische onderzoek van start.

De bestaande technologie die in dit onderzoek wordt gebruikt komt van Ava AG uit Zwitserland. Dit bedrijf ontwikkelde een armband waarmee vrouwen die zwanger willen worden hun vruchtbaarheid kunnen meten. Om dit te kunnen meten registreert de armband via verschillende sensoren gegevens over de lichaamstemperatuur, polsfrequentie in rust, hartslagvariabiliteit en ademhalingsfrequentie van de draagster. Dit wordt met grote precisie gedaan omdat het meten van vruchtbaarheid erg nauw luistert. De onderzoekers realiseerden zich dat deze nauwkeurige gegevens ook van pas zouden kunnen komen bij het detecteren van een mogelijke infectie. Een verhoogde lichaamstemperatuur kan immers wijzen op beginnende koorts en hoesten beïnvloedt de ademhaling.

Deelnemers aan het onderzoek, dat maximaal negen maanden duurt, dragen elke nacht de Ava armband en synchroniseren deze iedere ochtend met een versie van de Ava app die speciaal voor het COVID-RED onderzoek is aangepast. Daarnaast vullen ze elke dag een aantal vragen in via de app. Op basis van de gegevens uit de app en armband geeft het algoritme van de app aan of er aanwijzingen zijn voor een potentiële COVID-infectie. Als dit het geval is krijgt de deelnemer een melding om zich te laten testen bij de GGD. De uitkomst van de test wordt in de app ingevuld en zo wordt het algoritme verder getraind. Daarnaast vullen de deelnemers elke twee weken nog een wat uitgebreidere vragenlijst in en sturen ze in totaal vier keer een paar druppels bloed op. Bloedbank Sanquin analyseert het bloed om te kijken of er al een coronabesmetting heeft plaatsgevonden. Dit kan immers ook gebeuren zonder dat de proefpersoon of de armband dit gemerkt heeft.

Drie miljoen metingen per persoon per nacht

Om het algoritme zo precies mogelijk te maken, wordt er heel wat data verzameld. Per persoon kan de armband wel drie miljoen metingen per nacht verrichten. Dat is nodig om onderscheid te kunnen maken tussen metingen die specifiek zijn voor het virus en metingen die dat niet zijn. Met de armband worden dus hetzelfde type gegevens gemeten als voor vrouwen die hun vruchtbaarheid willen weten, maar ze worden op een andere manier verwerkt. Aan het COVID-RED onderzoek kunnen daarom ook mannen meedoen.



Afbeelding 1. De Ava armband die gebruikt wordt in het COVID-RED onderzoek. Copyright: Ava AG.

Rick Grobbee, professor klinische epidemiologie van het UMC, staat aan het hoofd van dit omvangrijke project. Grobbee in een interview met de pers: "Toen we deze studie begonnen, wisten we eigenlijk niet welke afwijkingen en welke combinatie van veranderingen op een COVID-infectie wijzen. Zie het als een vingerafdruk. Het gaat om een uniek totaalbeeld. Je hebt veel data nodig om de ingewikkelde samenhang van de parameters - die typisch is voor het coronavirus - zichtbaar te maken."⁽¹⁾ Het is ook moeilijk te voorspellen hoeveel gegevens er precies nodig zijn om een goed algoritme te ontwikkelen. "Maar we proberen zo vroeg mogelijk al wel met voorlopige resultaten te komen. Daar moeten we wel voorzichtig in zijn, zodat we niet te veel mensen ongerust maken. Op dit moment is een derde of een kwart van de door de armband gesignaleerde besmettingen nog een vals positief."⁽²⁾

In Liechtenstein is een proefversie van het COVID-RED onderzoek opgezet met meer dan 1100 mensen. Hiervan zijn inmiddels de eerste voorlopige resultaten bekend.⁽³⁾ In 71% van de gevallen waarbij een daadwerkelijke coronabesmetting plaatsvond, was de besmetting minstens twee dagen voor de eerste symptomen door de armband gedetecteerd. In het COVID-RED onderzoek in Nederland wordt verder onderzocht of het gebruiken van de armband echt beter werkt dan het wachten op symptomen. "We denken van wel, maar om er zeker van te zijn, hebben we voor het onderzoek meer mensen nodig. Ook om bijvoorbeeld de verschillen tussen man/vrouw en jong/oud te onderzoeken," aldus Grobbee.⁽⁴⁾

Onderzoek vanuit huis

Opvallend bij dit onderzoek is dat deelnemers het onderzoek volledig op afstand uitvoeren. Ze hoeven niet naar een locatie toe om zich op te geven of om bloed af te laten nemen. De bloedafname gebeurt met een vingerprik-kit die de deelnemers in hun welkomstpakket hebben ontvangen. Per mail krijgen ze op het juiste moment het verzoek de afname te doen. Het buisje bloed wordt via de post naar Sanquin teruggestuurd. Ook is de helpdesk uitsluitend per mail en telefonisch bereikbaar.



Afbeelding 2. Professor Rick Grobbee met de Ava armband. Copyright: UMC Utrecht.

Een van de voordelen hieraan is dat meedoen aan het onderzoek nauwelijks belastend is voor de deelnemer. Dit kwam tijdens een vragenronde langs meerdere deelnemers ook naar voren als reden om mee te doen aan COVID-RED.⁽¹⁾ Bovendien is er een positief effect zichtbaar op de variatie in de geïnteresseerden: de leeftijd loopt uiteen van 18 tot 87 jaar en mensen komen uit het hele land en hebben verschillende achtergronden.

Voor de onderzoekers brengt het echter ook uitdagingen mee. Zo wordt er bijvoorbeeld maar een klein volume bloed verzonden naar Sanquin. Dit is te weinig bloed voor de robots die normaal gesproken de geautomatiseerde bepalingen doen op bloed dat binnenkomt van ziekenhuizen en huisartsen. Vandaar dat voor deze studie eerst handmatig het bloed uit het buisje wordt gehaald. Dit betekent alle hens aan dek in de weken waarin alle 17.824 deelnemers tegelijkertijd gevraagd wordt hun bloed af te nemen.

Voorafgaand aan deze studie heeft uitgebreid onderzoek aangetoond dat de bepaling van COVID-antistoffen in vingerprikbloed dezelfde resultaten oplevert als bloed afgenomen met een naald in de arm op een studielocatie. De onderzoekers moeten er alleen wel op kunnen vertrouwen dat de deelnemer zijn eigen bloed instuurt. Gebeurt dit niet, dan komt een deel van de studie in gevaar.

Vertrouwen in de wetenschap

Voor sommige deelnemers was het wel even wennen aan het futuristische karakter van de 'slimme' armband en het

feit dat hun gegevens worden gedeeld met de onderzoekers – ook al gebeurt dit uiteraard anoniem. Uiteindelijk gaat het toch om een armband die eerder weet dan jijzelf dat je mogelijk ziek begint te worden. Toch lieten ze zich hier niet door weerhouden om mee te doen aan COVID-RED. Uit een vragenronde langs meerdere deelnemers blijkt dat veel mensen het fijn vinden om op een laagdrempelige manier bij te dragen aan wetenschappelijk onderzoek dat veel impact kan hebben op de maatschappij. Bovendien is het een fijn idee dat zo'n armband een besmetting mogelijk eerder oppikt – hoe eerder je zelf weet dat je besmet bent, hoe eerder je maatregelen kunt treffen om te voorkomen dat je anderen besmet.

Een ander veelgenoemd voordeel voor deelnemers van het onderzoek is dat ze inzicht krijgen in hun eigen lichaamsmetingen. De app geeft ook inzicht in de slaap en een deelnemer gaf aan dat het interessant is om te zien dat ze inderdaad slechter heeft geslapen als ze zich zorgen had gemaakt. Bovendien is het onderzoek open voor zowel mensen die gevaccineerd zijn als mensen die dat nog niet zijn en is het leuk om zicht te krijgen op wat de vaccinatie voor invloed heeft op de lichaamswaarden. Om correcties toe te kunnen passen op verwachte afwijkingen in de metingen wordt er in de app verder ook gevraagd naar menstruatie en naar alcoholconsumptie. Vooral die laatste vraag bleek voor een deelnemer een onverwacht bijeffect te hebben: het dagelijks invullen van alcoholgebruik werkte confronterend en hielp hem om te minderen.⁽¹⁾

Toekomstige toepassingen

Als het COVID-RED onderzoek inderdaad een algoritme levert dat een coronabesmetting effectief kan detecteren voordat de eerste symptomen zich voordoen, kan dit veel impact hebben. Als je eerder weet dat je besmet bent kun je ervoor zorgen dat je de kans verkleint dat het virus zich via jou verder verspreidt. Deze toepassing is vooral voordelig voor mensen met een hoog risico op besmetting zoals medisch personeel en mensen met een contactberoep. Zo kan de pandemie sneller worden ingedamd, en hoewel dit onderzoek zich richt op COVID-19 zou een vergelijkbaar principe kunnen worden toegepast in toekomstige infectieziekten. Als het werkt kunnen we bovendien verder onderzoeken of we *smart devices* met complexe algoritmes kunnen inzetten om ziektes te bestrijden.

Hoewel de Ava armband alle variabelen kan meten die van belang zijn voor het detecteren van een COVID-besmetting hoeft het algoritme niet beperkt te blijven tot alleen deze 'slimme' armband. Naast het feit dat een belangrijk deel van de gegevens onder bepaalde voorwaarden kan worden gedeeld met andere onderzoekers, staat het consortium ook positief tegenover eventuele toekomstige samenwerkingen. Prof. Grobbee: "Misschien dat je er in de toekomst in je eigen Fitbit lol van kunt hebben, maar dat is nog niet te voorzien."(5)

Over de auteur

Annemarijn Douwes is sinds 2020 werkzaam als projectmanager bij het

Julius Centrum van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). Hier begeleidt ze meerdere projecten die gefinancierd worden door het Innovative Medicines Initiative (IMI), waaronder COVID-RED, Trials@Home en GetReal Initiative Task Force A. Annemarijn heeft een achtergrond in farmaceutische wetenschappen en in de geschiedenis en filosofie van wetenschap.

Dr. Floris Loeff staat aan het hoofd van het Biologics laboratorium van Sanquin Diagnostiek. Sanquin heeft als kennisinstituut veel ervaring op het gebied van antistoffen. Hierbij valt te denken aan diagnostiek van ziekten, basaal onderzoek naar de biologische functies van antistoffen, alsook de productie van medicijnen op basis van antistoffen die uit bloedplasma worden gezuiverd. Samen met Theo Rispens van Sanquin Research heeft Floris vroeg in de COVID-crisis de basis gelegd voor een groot aantal antistof testen voor COVID-19. Daarna is hij leidend geweest in de robotisering van deze testen zodat er nu grote aantallen bloedmonster tegelijk gemeten kunnen worden.

Literatuur

(1) Noordhollands Dagblad. Nog voordat je er iets van hebt gemerkt, kan een bijdehante armband jou waarschuwen dat je een coronabesmetting hebt opgelopen. [Internet]. Beschikbaar via: https://m.noordhollandsdagblad.nl/cnt/DMF20210601_61349009. [Geraadpleegd op 2 juni 2021]. Alle anekdotes van deelnemers die

hierboven worden genoemd zijn afkomstig uit dit artikel, waarvoor zij hun toestemming hebben verleend. Het COVID-RED consortium hecht veel waarde aan de anonimiteit van de studiedeelnemers en deelt nooit zomaar ervaringsverhalen met derden.

- (2) DUB. Nog proefpersonen nodig voor armband die coronabesmetting dagen eerder kan opsporen. [Internet]. Beschikbaar via: <https://www.dub.uu.nl/nl/nieuws/nog-proefpersonen-nodig-voor-armband-die-coronabesmetting-dagen-eerder-kan-opsporen>. [Geraadpleegd op 2 juni 2021].
- (3) Ava Women. Promising results from Liechtenstein study on early detection of Covid-19. [Internet]. Beschikbaar via: <https://www.avawomen.com/press/promising-results-from-liechtenstein-study-on-early-detection-of-covid-19/>. [Geraadpleegd op 2 juni 2021].
- (4) Stadsblad Utrecht. 'Slimme armband' in strijd COVID-19. [Internet]. Beschikbaar via: <https://www.stadsbladutrecht.nl/nieuws/nieuwsflits/1056925/-slimme-armband-in-strijd-covid-19>. [Geraadpleegd op 2 juni 2021].
- (5) RTV Utrecht. UMC Utrecht wil coronabesmettingen vinden met slimme armband. [Internet]. Beschikbaar via: <https://www.rtvutrecht.nl/nieuws/2158201/umc-utrecht-wil-coronabesmettingen-vinden-met-slimme-armband.html>. [Geraadpleegd op 2 juni 2021]. ◀

CAO NIEUWS

De cao van zowel de umc's als de ziekenhuizen is verlopen.

Voor de cao Umc is al lang onderhandeld, maar is tot op heden geen resultaat geboekt. De vakbonden bereiden nu een ultimatum voor, dat waarschijnlijk begin september verzonden wordt. Mocht men dan nog niet tot elkaar komen, dan is het mogelijk dat er acties in de umc's zijn komend najaar. De onderhandelingen voor een nieuwe cao Ziekenhuizen zijn

net gestart. Er is één en ander uitgewisseld, maar partijen hebben afgesproken om pas na de zomervakantie verder te gaan.

Voor beide cao's staat een nieuwsbericht op de NVML-website waar het laatste nieuws over de onderhandelingen te volgen is.