

ZonMw werkt al 25 jaar aan internationale wetenschappelijke samenwerking

Pieter van Megchelen

Internationale samenwerking in het wetenschappelijk onderzoek is sinds jaar en dag een van de doelstellingen van ZonMw. Het gezondheids-onderzoek is wereldwijd een internationale inspanning, waarbij onderlinge uitwisseling en samenwerking minstens even belangrijk zijn als competitie. Dat geldt des te sterker voor de microbiologie. Ziekteverwekkers en resistentiegenen houden zich immers niet aan landsgrenzen. Creatieve oplossingen die elders zijn ontwikkeld, zouden ook hier kunnen bijdragen aan betere preventie en zorg. Wetenschappelijk onderzoek, klinische praktijk en preventie in Nederland hebben daarom belang bij goede internationale contacten. Nederland heeft het buitenland bovendien heel wat te bieden, want op terreinen zoals FAIR data en One Health lopen Nederlandse onderzoekers voorop.

ZonMw is een organisatie die zich richt op onderzoek en innovatie op het gebied van gezondheid, zorg en welzijn. Zij doet dit door op deze terreinen onderzoek en vernieuwing te programmeren en financieren, impact te stimuleren en kennisbehoeften te signaleren. ZonMw is in 1998 opgericht als zelfstandig bestuursorgaan, een samenwerkingsverband tussen Zorgonderzoek Nederland (ZON) en het gebied Medische Wetenschappen van NWO. Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de Nederlandse organisatie voor wetenschappelijk onderzoek (NWO) zijn de belangrijkste opdrachtgevers, maar ZonMw werkt ook samen met andere ministeries en subsidieverstrekkers zoals Health~Holland, en gezondheidsfondsen. ZonMw beschikt nauwelijks over 'eigen' vrij te besteden budget, maar werkt vrijwel altijd doelgericht aan opdrachten van VWS, NWO en anderen. Wel heeft ZonMw een rol bij het signaleren van kennishiaten en kan er uit zo'n signalering een opdracht voortvloeien. Het primaat voor zo'n opdracht ligt bij de politiek. In de 25 jaar van haar bestaan heeft ZonMw een breed

netwerk opgebouwd in de praktijk van preventie en zorg, in het wetenschappelijke onderzoek en in het beleid rond gezondheid, zorg en welzijn. In dit artikel staan de internationale activiteiten en contacten van ZonMw centraal. Aan de hand van enkele voorbeelden uit de microbiologie en daarbuiten wordt duidelijk gemaakt wat het belang is van deze internationale oriëntatie voor Nederlandse onderzoekers en voor de praktijk van preventie en zorg. Na het bespreken van de actuele casus van de COVID-19-pandemie volgt een korte terugblik op de afgelopen 25 jaar, met de nadruk op het internationaliseringsbeleid. Vervolgens wordt ingegaan op samenwerkingsverbanden binnen Europa en de westerse wereld, op samenwerking met low- and middle income countries en op het belang van FAIR (findable, accessible, interoperable en reusable) data. Het artikel wordt afgerond met een vooruitblik en met concrete tips voor onderzoekers.

De COVID-19-casus

Onderzoek financieren, programmeren, impact stimuleren en kennishiaten signaleren – om deze abstracte beleidsdoelstellingen concreter zichtbaar te maken, beginnen we met een uitstapje naar het recente verleden. Als eind 2019 duidelijk wordt dat een dan nog onbekend coronavirus ernstige luchtweginfecties veroorzaakt, roept dat bij veel deskundigen in het ZonMw-netwerk herinneringen op aan de SARS- en MERS-uitbraken eerder deze eeuw. Als de ziekte COVID-19 vervolgens zeer snel om zich heen grijpt, in China en kort daarna in Zuid-Europa, wordt al spoedig duidelijk dat er op velerlei terreinen grote tekorten dreigen. Naast tekorten in zorgcapaciteit en beschikbaarheid van preventieve materialen is er een

ZonMw, Den Haag
Pieter van Megchelen, wetenschapsjournalist.
Correspondentieadres: amr@zonmw.nl.

evident tekort aan kennis over deze nieuwe ziekteverwekker en zijn effecten op de mens. Zoals premier Rutte in zijn eerste persconferentie benadrukte, moest het kabinet ingrijpende besluiten nemen op grond van beperkte kennis.

Zelden is dan ook het signaleren van kennishiaten door ZonMw zo urgent geweest. In overleg met het ministerie van VWS zette het ZonMw-bestuur verscheidene acties in gang. ZonMw formeerde een expertpanel dat met alle beschikbare mogelijkheden op zoek ging naar plausibele antwoorden op de meest prangende vragen. Van meet af aan was duidelijk dat er ook onderzoek nodig was om specifieke vragen te beantwoorden over dit nieuwe pathogeen en de impact van de infectie op individuele patiënten en de samenleving als geheel. In hoog tempo zetten ZonMw, VWS en NWO daarom een onderzoeksprogramma op, dat onder hoge tijdsdruk projectaanvragen beoordeelde en honoreerde. Ook de uitvoering van deze projecten moest zo snel mogelijk plaatsvinden, om behandelaars en beleidsmakers van de noodzakelijke kennis te voorzien. Impact was zeker in de eerste fase van de pandemie een kwestie van leven en dood.

Het COVID-19-programma van ZonMw initieerde in de maanden en jaren na maart 2020 een kennisuitwisseling, daarbij telkens aansluitend bij actuele ontwikkelingen. De introductie van vaccins en van nieuwe behandelprotocollen werd geëvalueerd. Ook de effectiviteit en de maatschappelijke impact van preventieve maatregelen werden zo goed mogelijk bestudeerd. Herhaaldelijk doorliep ZonMw samen met onderzoekers, zorgprofessionals en beleidsorganisaties de cyclus van kennishiaten signaleren, onderzoek programmeren en impact stimuleren. Toen bijvoorbeeld duidelijk werd dat voor sommige patiënten de infectie het begin was van een langdurige aandoening met uiteenlopende symptomen (long

COVID of het post-COVID-syndroom), werd daar specifiek onderzoek op ingezet, eerst binnen het bredere COVID-programma, later in een specifiek op dit probleem gericht ZonMw-programma.

Inmiddels is de volgende belangrijke serie vragen aan de orde: hoe voorkomen we een volgende pandemie, hoe signaleren we een uitbraak die tot pandemie kan uitgroeien en hoe kunnen we zorg en samenleving optimaal voorbereiden op mogelijke scenario's waarin ons land desondanks weer getroffen wordt door een pandemie? Ook rond pandemische paraatheid draagt ZonMw bij aan het signaleren van kennishiaten en het zoeken naar oplossingen. Dit gebeurt zowel binnen bestaande programma's (het kennisprogramma Pandemische Paraatheid, het deelprogramma Regulatorische Pandemische Paraatheid) als door andere bijdragen, zoals de ondersteuning van de expertgroep-Bekedam bij de totstandkoming van het rapport 'Zoönosen in het vizier'. Op het gebied van pandemische paraatheid werkt ZonMw nauw samen met partijen buiten Nederland, onder meer in het Europese BE READY-project en de voorbereidingen voor een Europees partnerschap op dit gebied. Het uitwisselen van kennis over pandemische paraatheid staat ook centraal in GloPID-R, het samenwerkingsverband van onderzoeksfinanciers, kennisinstellingen en filantropische organisaties dat al in 2013 werd opgericht en waarin ZonMw participeert.

Internationaliseringsbeleid

Al in de beginjaren van ZonMw is 'internationalisering' een terugkerend thema. Plaatsvervangend directeur dr. Edvard Beem besteedt in die tijd veel aandacht aan dit onderwerp en werkt aan het internationale netwerk van de organisatie. ZonMw sluit daarmee aan bij de sterk op het buitenland gerichte Nederlandse wetenschapspraktijk. Daar komt bij dat Europese



onderzoekssubsidies een belangrijke aanvulling vormen op de middelen die de Nederlandse overheid rechtstreeks ter beschikking stelt. Het Europese wetenschapsbeleid is gericht op het bevorderen van onderlinge samenwerking tussen Europese onderzoeksgroepen en krijgt concrete vorm in zogeheten kaderprogramma's, grote subsidieprogramma's waar in totaal vele miljarden aan subsidie werden verdeeld onder internationale onderzoeksconsortia.

ZonMw speelde hierop in, onder meer door actief deel te nemen aan samenwerkingsinitiatieven die door de Europese commissie geïnitieerd werden. Deze hebben in de opeenvolgende kaderprogramma's steeds andere benamingen: van Research Area Networks (ERA-NETten), Coordination and Support Actions (CSA) via Joint Programming Initiatives (JPI's) naar de Partnerschappen binnen het huidige negende kaderprogramma, Horizon Europe. In deze initiatieven werken onderzoeksfinanciers, bedrijven, eindgebruikersorganisaties, onderwijsinstellingen en ministeries in wisselende samenstellingen samen om via wetenschappelijk onderzoek een bijdrage te leveren aan de samenleving.

ZonMw is bijvoorbeeld betrokken bij het European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD), het Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) en BE READY, een project dat de basis moet leggen voor een toekomstig partnerschap op het gebied van pandemische paraatheid. Binnen sommige van deze initiatieven zijn ook landen van buiten Europa aangesloten. Dat biedt kansen voor wereldwijde samenwerking.

Europa en infectieziektenonderzoek

Het meest succesvolle internationale samenwerkingsverband op het gebied van onderzoek naar infectieziekten bij de mens is JPIAMR, het Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance. Joint Programming Initiatives (JPI's) hebben hun wortels in het Europese wetenschapsbeleid. Het zijn internationale samenwerkingsverbanden waarin lidstaten zich committeren aan een gemeenschappelijke strategische research- en innovatieagenda (SRIA) en gezamenlijk subsidierondes en andere activiteiten organiseren. Sinds 2008 zijn er tien JPI's ontstaan op zeer uiteenlopende thema's, van klimaat en gezonde voeding tot neurodegeneratieve aandoeningen en antimicrobiële

resistentie. ZonMw is in vijf ervan actief. JPIAMR is inmiddels uitgegroeid tot een samenwerkingsverband van 29 landen over de gehele wereld. Het initiatief organiseert subsidierondes voor onderzoek, maar werkt ook aan kennisverspreiding, impact en harmonisatie van onderzoek en beleid, onder meer via diverse workshops. Het toegankelijk maken en delen van data en kennis staat hoog op de agenda. JPIAMR wordt door onderzoekers vaak ervaren als toegankelijker dan veel Europese programma's, omdat deze vaak heel grootschalig zijn en zeer breed van opzet.

De wereldwijde toename van antibioticumresistentie (AMR) is een probleem met een heel andere dynamiek dan een pandemie zoals COVID-19. Het ontstaan en de verspreiding van resistente bacteriestammen verloopt veel geleidelijker dan de verspreiding van SARS-CoV-2. Er bestaan grote verschillen tussen landen in de toepassing van antibiotica en daardoor in de resistentieproblematiek. Juist daarom is internationale samenwerking van groot belang. Landen zoals Nederland, waar resistentie minder een kans krijgt dankzij stringent antibioticumbeleid, hebben er belang bij dat ook elders meer aandacht komt voor AMR. Meer fundamenteel onderzoek op het gebied van de verspreiding van resistentiegenen is overal relevant om grip te krijgen op de problematiek. Nederland vervult een voortrekkersrol op het gebied van de One Health-benadering, waarbij gekeken wordt naar de samenhang tussen mens, dier en omgeving. Mede vanwege de hoge dichtheid aan landbouwhuisdieren en de hoge bevolkingsdichtheid is dat voor ons land een belangrijk referentiekader op het gebied van infectieziekten. Nederland heeft dan ook aangedrongen op een grotere rol voor One Health in JPIAMR. Bij de opvolger van JPIAMR zit One Health zelfs in de naam: het European Partnership One Health AMR (EP OHAMR). Het start naar verwachting in 2025.

Overigens is het van belang om bij een One Health-benadering wel aandacht te houden voor de juiste focus. Het geheel van mens, dier en milieu is immers veelomvattend, waardoor het risico bestaat dat (beperkte) middelen onvoldoende ten goede zouden komen aan de (humane) volksgezondheid. Dat dier en milieu van belang zijn, kan wel worden meegenomen, bijvoorbeeld met onderzoek naar de overdracht van al of niet resistente pathogene micro-organismen bij dieren naar de mens.

Mondiaal onderzoek

Juist op het gebied van microbiologie en infectieziekten is het van groot belang om samenwerkingsverbanden te creëren waarin naast rijke landen zoals Nederland ook landen met lage en middeninkomens (low- and middle income countries, LMIC) participeren. Dat is ook de inzet van de Nederlandse Mondiale Gezondheidsstrategie die de ministeries van Buitenlandse Zaken en Volksgezondheid, Welzijn en Sport hebben opgesteld op grond van het rapport 'Fundament voor een Nederlandse mondiale gezondheidsstrategie'. De onderliggende gedachte is tweërlei: het is in het belang van Nederland en Nederland heeft iets te bieden.

Nederland heeft als handelsland met een hoge bevolkingsdichtheid en een hoge dichtheid aan landbouwhuisdieren belang bij een optimale internationale aanpak van infectieziekten. Juist in LMIC is het risico op het ontstaan en de verspreiding van antimicrobiële resistentie relatief groot. Ook opkomende ziekteverwekkers ontstaan relatief vaak in LMIC, vanwege intensievere contacten tussen mens en dier. Onderzoek en beleid dat gericht is op het verbeteren van de gezondheid in LMIC is daarmee rechtstreeks in het belang van Nederland. Zoals een recente brief van de gezamenlijke kennisinstellingen binnen de Dutch Global Health Hub aan de Tweede Kamer benoemd, heeft de COVID-19-pandemie de Nederlandse economie naar schatting 65 miljard euro gekost. Door het versterken van gezondheidssystemen en detectiesystemen in LMIC kan met een fractie van dit bedrag het risico op een volgende pandemie drastisch worden verlaagd.

Wat Nederland te bieden heeft is met name relevante kennis, bijvoorbeeld op het gebied van infectieziektebestrijding, AMR en seksuele en reproductieve gezondheid en rechten. De toepassing van deze kennis in andere landen vraagt echter om een krachtige wisselwerking met de lokale autoriteiten, op het niveau van de landelijke overheden en zorgverleners en onderzoekers in het gehele land. Een dergelijke gelijkwaardige samenwerking kan ook voor Nederland weer nuttige informatie opleveren. Een mooi voorbeeld hiervan is het ITREMA-project in de Zuid-Afrikaanse provincie Limpopo dat is gericht op een betere behandeling van mensen met hiv. Het combineert een community-gerichte benadering met gedegen wetenschappelijk onderzoek en een innovatieve aanpak als de behandeling onvoldoende aanslaat. In

dit project werken Zuid-Afrikaanse gezondheidswerkers en onderzoekers, onder meer van de universiteit van Witwatersrand en de Ndlovu Care Group. Het project is opgezet door de Nederlandse arts Hugo Tempelman samen met onderzoekers van de Universiteit Utrecht onder leiding van dr. Anne Wensing. Een van de belangrijkste bevindingen in dit project is het belang van objectieve metingen van de therapietrouw, waardoor bij onvoldoende behandelingsresultaat goed onderscheid gemaakt kan worden tussen de gevolgen van nieuwe hiv-mutaties of onvoldoende therapietrouw. Een andere belangrijke bevinding is dat het ook in Zuid-Afrika zinvol en haalbaar is om te streven naar een zo laag mogelijke viral load, zoals we dat hier in Nederland ook gewend zijn. De samenwerking is zeer succesvol, zowel op wetenschappelijk gebied als in de lokale zorg, dankzij de open houding van alle betrokkenen. Het ITREMA-project wordt onder meer gesteund door ZonMw en ontving in het voorjaar van 2023 de ZonMw Parel, een prijs die enkele malen per jaar wordt uitgereikt aan projecten die als voorbeeld en inspiratie kunnen dienen voor andere ZonMw-projecten.

Een belangrijke les die te leren valt uit internationale samenwerkingsprojecten zoals ITREMA is volgens Wensing dat er vrijwel altijd verschillende oplossingen zijn voor eenzelfde probleem. Een oplossing die in het ene land werkt, kan in een andere setting onuitvoerbaar zijn, maar dat wil niet zeggen dat het probleem onoplosbaar is. Een creatieve oplossing uit een setting met minder (financiële) middelen kan ook weer inspirerend zijn voor een land als Nederland. Nu in Nederland met name de beschikbaarheid van personeel een beperkende factor wordt, is zulke inspiratie zeer welkom.

Het belang van FAIR data

Nederland is op een aantal gebieden gidsland, maar als relatief klein land kan zeker niet alles hier onderzocht worden. Sommige onderzoeksvragen zullen juist in een internationale context bestudeerd moeten worden. Een belangrijke voorwaarde voor zo'n internationale aanpak is dat data toegankelijk zijn voor onderzoekers, uiteraard rekening houdend met ethische en juridische randvoorwaarden op het gebied van privacy. Een van de thema's waarmee ZonMw binnen Nederland en internationaal aan de weg timmert is het principe van FAIR data, het zodanig

opslaan van gegevens dat zij *findable*, *accessible*, *interoperable* en *reusable* zijn. Dat geldt om te beginnen voor onderzoekdata, maar idealiter worden ook gegevens uit de microbiologische laboratoria en andere zorgdata FAIR opgeslagen. Juist in de microbiologie, bijvoorbeeld rond de monitoring van opkomende infecties, is tijdige toegang tot data en betere vergelijkbaarheid van data (interoperabiliteit) uit verschillende landen van levensbelang. Helaas is het nog niet voor alle Europese landen en financieringsorganisaties haalbaar om hier actief op in te stappen, onder meer vanwege nationale regelgeving. Ook op dit gebied is Nederland een van de koplopers, al blijkt ook binnen Nederland al dat het FAIR maken van data een opgave is die ook de nodige lokale deskundigheid vereist. De wildgroei aan automatiseringssystemen in de Nederlandse zorg en de soms erg strikt geïnterpreteerde privacywetgeving maken het niet gemakkelijker. Maar als data FAIR zijn opgeslagen, kunnen zij gemakkelijk door een geautomatiseerd systeem worden geanalyseerd en verwerkt op een manier die rekening houdt met de bescherming van persoonsgegevens en andere restricties voor toegang tot data. Voorstanders van de FAIR-principes zoals de in Nederland gevestigde GO FAIR-organisatie benadrukken dan ook dat de afkorting tevens gelezen kan worden als Fully-AI-Ready.

FAIR data bieden ongekende kansen voor (internationale) samenwerking. Ook als data niet van meet af aan FAIR zijn opgeslagen, is het daarvoor nog niet te laat. Er is al veel te winnen door projecten en de data die eruit voortkomen te beschrijven met computerleesbare, gestandaardiseerde informatie (FAIR metadata). ZonMw laat dat doen voor alle projecten uit het COVID-19-programma. De informatie komt vervolgens beschikbaar op de dataportals van Health-RI en van de EU.

Er bestond uiteraard grote behoefte aan zulke informatie tijdens de COVID-19-pandemie, om de onderzoeksinspanningen goed af te stemmen en zo efficiënt mogelijk te werken aan het opbouwen van kennis. Deze taak werd vervuld door GloPID-R, dat in contact met alle onderzoeksfinanciers lijsten verzamelde over de projecten die zij subsidiëren en de voortgang. Omdat er toen nog geen FAIR metadata beschikbaar waren, was dit een zeer tijdrovende activiteit. Dankzij ZonMw kan GloPID-R dit nu veel efficiënter doen, door een opdracht aan GO FAIR

Foundation om informatieverzameling met FAIR metadata te ontwikkelen. Daardoor is veel sneller en efficiënter een overzicht te verkrijgen over de stand van zaken in alle projecten die gefinancierd worden door organisaties die aangesloten zijn bij GloPID-R.

Dat FAIR methoden niet alleen bruikbaar zijn voor onderzoeksgegevens, maar ook voor patiëntgegevens, blijkt uit VODAN Africa, een project dat mede gefinancierd is door ZonMw. VODAN (Virus Outbreak Data Network) is erop gericht om patiëntgegevens over virusinfecties uit enkele Afrikaanse landen veilig te ontsluiten voor patiëntenzorg, publieke gezondheidszorg en wetenschappelijk onderzoek. Essentieel is dat de data bij de bron blijven, onder zeggenschap van de lokale onderzoeks- en zorgorganisaties. Lokale zorgverleners kunnen zelf met deze data aan de slag om voor hen relevante vragen te bestuderen en zo de kwaliteit van hun zorg te verbeteren. Door de data FAIR in te richten zijn zij ook bruikbaar voor andere onderzoekers. Zo konden Nederlandse onderzoekers belangrijke vraagstellingen beantwoorden (bijvoorbeeld rond de verspreiding van SARS-CoV2 in Afrika) door het onderzoeksalgoritme als het ware langs deze lokale zorginformatiesystemen te laten 'reizen'.

De FAIR principes bieden veel kansen voor efficiënter en productiever wetenschappelijk onderzoek, doordat data hergebruikt kunnen worden en zorgdata veilig toegankelijk worden voor onderzoek. Het 'Fully AI Ready'-beginsel betekent dat deze data ook kunnen bijdragen aan de diverse AI-revoluties in wetenschap en zorg. Daar ligt ook een belangrijke uitdaging voor Nederland, Europa en de wereld. De huidige wet- en regelgeving is nog vrijwel niet afgestemd op de ongekende mogelijkheden van kunstmatige intelligentie, waardoor onvoldoende duidelijk is wat wel en niet mag en wat de gevolgen zullen zijn voor de praktijk van preventie, zorg en wetenschap en voor de samenleving als geheel.

Conclusie

Het wetenschappelijke onderzoek in de microbiologie is meer en meer internationaal verweven. Dat vraagt ook om internationale mogelijkheden voor financiering van deze samenwerkingsverbanden. ZonMw draagt hieraan bij, niet alleen door geld beschikbaar te stellen, maar ook door de internationale uitwisseling van kennis en data krachtig te stimuleren.