

To: (10)(2e) (10)(2e) @rivm.nl; (10)(2e) (10)(2e) @rivm.nl; (10)(2e) (10)(2e) @rivm.nl;
Cc: (10)(2e) @rivm.nl; (10)(2e) (10)(2e) @nivel.nl
From: (10)(2e) (10)(2e) @nivel.nl
Sent: Wed 11/4/2020 3:20:49 PM
Subject: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19
Received: Wed 11/4/2020 3:20:50 PM

Ook ik ben het helemaal eens (10)(2e) Ik denk dat ik volgende week wel wat tijd heb om even de klachten op een rijtje te zetten voor de SARS-CoV-2 positieve en negatieve personen. Ook kan ik in de opmerkingenvelden even speuren hoeveel mensen er nu gerapporteerd hebben een contact van een positieve patiënt te zijn. Heel vaak hebben ze wel een datum eerste ziektedag ingevuld (10)(2e) maar hoe vaak zal ik nog even nagaan.

Groeten (10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: woensdag 4 november 2020 15:32
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>
Subject: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Zeker belangrijk, (10)(2e) !

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: woensdag 4 november 2020 13:53
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>
Subject: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Beste allen,

Hieronder nog een paar opmerkingen in blauw.

Los van onze reply aan (10)(2e) lijkt me een vraag voor onszelf de komende tijd om er nog eens over te denken of we nu inderdaad de juiste controlegroep te pakken hebben. Zijn de personen die negatief testen voor SARS-CoV-2 wel echt een goede afspiegeling van de populatie waaruit de positieven komen? Verschillen de cases en controles bijv. erg qua symptomen die ze rapporteren? En zo ja, wat betekent dat dan voor dit soort analyses? Belangrijk omdat we deze opzet straks ook willen gebruiken voor VE van het COVID-19 vaccin. Goed om nog eens verder over te brainstormen.

Groeten,
(10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: woensdag 4 november 2020 12:19
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>
Subject: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Twee toevoegingen in rood.

Eerste punt is niet bedoeld om met (10)(2e) te delen, maar wel een aandachtspunt.

Tweede punt heeft te maken met VGO en de achterblijvende inclusie. @ (10)(2e) lees jij ook even mee

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: woensdag 4 november 2020 12:08
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>

Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>

Subject: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Hoi allen,

(10)(2e) je hebt gelijk dat we niks aanpassen in Unilab ivm het monsterformulier, behalve als info incompleet is en we hebben nagebeld. Dus acuut begin wordt zeker niet door ons aangevuld als het niet is aangekruisd. Zojuist heb ik even kort met (10)(2e) overlegd en we hebben de volgende ideeën om aan (10)(2e) door te geven:

- We weten dat niet iedereen acute klachten heeft gerapporteerd, dit komt ook omdat er bijvoorbeeld contacten van COVID-19 patiënten zijn bemonsterd, maar we weten ook niet goed welk deel dit is, helaas. Ik begrijp niet zo goed waarom we niet weten welk deel dit is. Personen die alleen een contact zijn en geen symptomen rapporteren hebben toch ook geen eerste ziektedag? Of is er dan een 'fake eerste ziektedag' ingevuld? Wel kunnen we aan (10)(2e) vragen om een subanalyse voor alleen patiënten met acute klachten te doen, ook al zullen de aantallen dan nog kleiner zijn. Lijkt me een goed idee! En wat we ook niet weten is of de patiënten die nog geen klachten hadden op het moment van bemonsteren presymptomatisch waren. Misschien goed om ook aan (10)(2e) te vragen om een histogram te maken van het aantal dagen tussen eerste ziektedag en dag van afname monster van zowel de cases als de controles? Dan kunnen we wellicht zien of de controles toevallig vaker pas naar de huisarts kwamen en bemonsterd werden op een moment dat het virus mogelijk al niet meer aantoonbaar was.
- Vanaf 1 juni zit er een probleem in de data in de zin dat de populatie die bemonsterd is anders dan anders is. Er is immers een enorme discrepantie tussen de percentages SARS-CoV-2 positieve monsters in de Peilstation monsters en de werkelijke aantallen besmettingen in NL. Goed om aan (10)(2e) te vragen om hier in ieder geval een subanalyse voor te laten doen.
- Clustering van de huisartspraktijken is belangrijk om mee te nemen, inderdaad omdat het risico op COVID-19, zeker niet in de eerste golf, gelijk was voor alle deelnemende praktijken. Mee eens. En zoals (10)(2e) al aangaf zullen de verschillen vooral regionaal geweest zijn. Dus al je het helemaal netjes zou willen doen, zou je er ook op die manier rekening mee moeten houden in de analyse (clustering per regio i.p.v. clustering op individueel huisartsniveau).
- Goed om exclusiecriteria na te vragen inderdaad (10)(2e) En daarbij kunnen we opmerken dat wij zelf in tegenstelling tot de data die we voor I-MOVE influenza aanleveren (nog) geen exclusiecriteria hebben toegepast en dat we er vanuit gaan dat (10)(2e) dat in deze analyse zelf doet.
- Personen met benauwdheid/koorts/ernstige klachten worden volgens (10)(2e) niet bemonsterd voor de peilstation surveillance, maar dit monster gaat direct naar hun aangesloten lab voor een snelle uitslag. @ (10)(2e) is dat altijd zo of specifiek voor dit moment? Het aantal pneumonie patiënten dat geïncubeerd wordt in de VGO III studie is lager dan we verwachten op grond van de incidentie van pneumonie. Door jou genoemd punt zou daar een van de oorzaken van kunnen zijn. Waar de huisartsen normaal gesproken geen diagnostiek uitvoeren bij pneumonie patiënten, zullen ze dat dit jaar mogelijk wel doen. En dat gaat dan ten koste van de inclusie in VGO.
- We moeten ten alle tijden benadrukken dat de Nederlandse resultaten nooit separaat van de Europese schattingen ergens worden gepresenteerd, om deze vreemde resultaten, waarvan we weten dat de resultaten heel waarschijnlijk gebiased zijn.

Mochten jullie nog aanvullingen hebben, laat het vandaag even weten. Ik zal (10)(2e) morgen even gaan antwoorden.

Groeten (10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Sent: woensdag 4 november 2020 10:27

To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>

Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>

Subject: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Het is denk ik ook belangrijk dat we te weten komen welke exclusiecriteria (10)(2e) in dit geval in haar analyse allemaal heeft toegepast op onze data. En dat we ook zelf even goed nadenken over welke exclusiecriteria wij vinden dat er toegepast zouden moeten worden.

In het generiek protocol voor I-MOVE COVID-19 VE-analyse beschrijft (10)(2e) het volgende:

1.1. Patient exclusion criteria

Patients are excluded from the primary analysis if they:

- refuse to participate in the study;
- are not swabbed;
- are unable to give informed consent or follow an interview in their native language because of aphasia, reduced consciousness, or other reasons;
- cannot be swabbed due to severe septum deviation, obstruction or other conditions that contra-indicate swabbing;
- have contraindications for the COVID-19 vaccination;
- are swabbed more than 10 days after symptom onset (to avoid false negatives; the exact cut off will be determined as more research on this comes in);
- have received antivirals $\leq xx$ days prior to swabbing (to avoid false negatives; the exact cut off and types of antivirals will be determined as more research on this comes in);
- are institutionalised (virus exposure and risk factors may be different - specific cohort studies can be undertaken in these groups);
- were vaccinated within xx days of symptom onset (more information on vaccines need to be available to determine the cutoff as to when we can consider a patient to be "immunised");
- had an inconclusive RT-PCR test;
- were positive to a seasonal coronavirus;
- are a current control (SARS-CoV-2 negative) and had tested positive (by PCR or serology) to SARS-CoV-2.

Reasons for exclusion are documented.

We will collect information on the exclusion factors and exclude patients according to available evidence (not all available at time of writing) on these factors.

In sensitivity analyses, we will carry out the VE analysis with different cut-offs of numbers of days between onset and swabbing, between vaccination and onset of symptoms. We will also carry out sensitivity analyses including and excluding those with previous positive tests. Please see section 3.12.

Ik neem aan dat soortgelijke criteria ook voor de analyse die ze nu gedaan heeft van toepassing zijn? Vooral het dagen tussen eerste en ziektedag en afnemen van een swab lijkt me ook een belangrijke.

Groeten,
(10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Sent: woensdag 4 november 2020 09:18

To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>

Subject: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Hoi,

Algoritme voor flu I-MOVE werkt prima. Data in UNILAB moeten afgevinkt zijn voor controle en afgerond. Dus geen modificatie achteraf gebaseerd op allerlei aannames. Lijkt mij niet goed. Wordt inderdaad 'acute onset' aangenomen als er minimaal 1 symptoom is aangekruist en in UNILAB gecorrigeerd en gelogd? Ik ben mij daar niet van bewust dat dit gebeurt. Dan zou alles acute onset zijn, want er wordt altijd wel één symptoom gerapporteerd, toch? En zeker niet alles met minstens 1 symptoom staat op acuut in UNILAB. Daarnaast is UNILAB veilige centrale opslag voor definitieve data. Ik heb liever niet dat er allerlei verschillende bestanden met correcties en toevoegingen gaan rondzwerven. Algoritme voor COVID-19 inclusie kan ook buiten UNILAB, maar stel dan wel voor dat we COVID-19 case en control met uniek nummer in UNILAB vastleggen om dezelfde reden als boven voor flu I-MOVE. Ook weer handig voor koppeling met sequentiedata en voor gepseudonimiseerde rapportage aan I-MOVE.

Mvg

(10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Sent: woensdag 4 november 2020 07:28

To: (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>

Subject: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Hoi (10)(2e)

Laten we inderdaad vandaag even bellen om eea door te spreken. Lukt het jou om om elf uur even te bellen?

Groeten (10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>
Sent: dinsdag 3 november 2020 18:18
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>
Subject: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Hoi allen,

1) influenza vaccinatie en COVID-19

Het gaat om ILI/ARI patiënten die de huisarts raadplegen en die wel/niet COVID-19 hadden. Volgens mij zit hier in de eerste maanden een probleem met de kans op COVID-19. Die was veel groter in Brabant (we hadden geen praktijken in Limburg) en heel klein in het noorden. En dat blijkt inderdaad uit het wegvallen van de associatie als rekening wordt gehouden met clustering binnen praktijken.

Vanaf 1 juni zit er een probleem in de data in de zin dat de populatie die bemonsterd is anders dan anders is. Er is immers een enorme discrepantie tussen de percentages SARS-CoV-2 positieve monsters in de Peilstation monsters en de werkelijke aantallen besmettingen in NL. Misschien moeten we sowieso aangeven dat voor dit onderzoek de data van februari t/m mei gebruikt moeten worden. Dan nog kleinere aantallen, helaas, en dan zeker geen uitspraak in een presentatie of artikel of wat dan ook over NL specifieke resultaten!

Eens?

2) Selectie voor I-MOVE-COVID-19 = alle ILI + ARI patiënten.

Bij de discussie over 'acute onset' werd aangegeven dat jullie hierbij 'ja' aannemen bij missing values als er minimaal 1 symptoom is aangekruist?

Daarom begrijp ik niet helemaal waarom de selectie vanuit een algoritme in UNILAB gebeurt. Zou je niet beter de UNILAB selectie willen doen op alle Peilstation (ILI + ARI) patiënten (voor zowel I-MOVE infl VE als I-MOVE-C) en dan de EPI-onderzoekers een onderzoeksbestand laten samenstellen voor het betreffende doel, op basis van het protocol? Waarbij verdere selectie (bijv. een ARI diagnose die door voor I-MOVE infl VE toch als ILI mee mag doen) en schoning (missings bij 'acute onset' onderbouwd op 'ja' zetten, of missing vaccinatiedatum aannemen als 1 of 15 november) duidelijk gedocumenteerd wordt (een SAS script plus verslagje/logboekje).

Laat het me weten als dit niet duidelijk is, dan kan het beter in een gesprek.

Groetjes, (10)(2e)

Van: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Verzonden: dinsdag 3 november 2020 14:20
Aan: (10)(2e); (10)(2e)
CC: (10)(2e); (10)(2e); (10)(2e); (10)(2e)
Onderwerp: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Inderdaad, wellicht hebben we hier apart algoritme voor nodig.

Het is trouwens wel wat complexer dan voor I-MOVE influenza, omdat voor I-MOVE influenza in principe alleen influenza VE estimate het doel is, maar voor I-MOVE COVID-19 zijn de doelen breder, nl. surveillance/ trend-analyse van SARS-CoV-2, VE van het COVID-19 vaccin t.z.t., VE van influenza vaccinatie tegen SARS-CoV-2, andere risicofactoren voor SARS-CoV-2 etc. Voor sommige doelen wil je dan bijv. alleen de cases en controles includeren waarvan ook influenzavaccinatiestatus en -datum bekend is, maar voor andere analyses is dat criterium bijv. niet essentieel. Ik denk dat wij in ons algoritme dan het beste een vrij brede casus definitie kunnen aanhouden en dat (10)(2e) dan in de verschillende sub-analyses zelf nog een specifiekere selectie daarop zou moeten toepassen.

Groeten,
 (10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: dinsdag 3 november 2020 13:58
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>

Subject: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Daar bovenop dan nog of we in UNILAB I-MOVE COVID case/control willen gaan vastleggen. Zoals we bij influenza I-MOVE doen. Bij een juiste casus definitie kan natuurlijk dan ook een algoritme geïmplementeerd worden die dat voor ons doet.

Mvg

(10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: dinsdag 3 november 2020 13:46
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Subject: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Hoi (10)(2e) en anderen,

Ah klopt, dit is natuurlijk een andere selectie...

Ik bang dat we dit nog niet echt expliciet hebben afgestemd binnen I-MOVE COVID-19. Ik heb althans geen officieel protocol of analyseplan van (10)(2e) langs zien komen specifiek voor deze sub-analyse. Of heb ik iets gemist? Maar is natuurlijk wel een belangrijke vraag wie er nu precies eligible zijn voor inclusie in de analyse of niet. En of (10)(2e) die selectie dan zelf toepast op onze data of dat wij dat vooraf moeten doen.

In ons NL protocol dat we in juli hebben opgesteld en ook aan Epiconcept hebben gestuurd (zie bijlage) hebben we wel definities genoemd trouwens. We hadden alleen nog niet uitgewerkt hoe we daar in de praktijk mee omgaan: of wij gewoon alle cases die de huisarts als ILI of ARI aan ons aanleveren (ongeacht of ze aan onze definities voldoen) aan Epiconcept sturen of dat wij onze definities eerst over alle cases heen leggen om de patiënten te selecteren die daaraan voldoen en dan de selectie daarvan aan Epiconcept te sturen. Nu het er op lijkt dat het in het voorjaar nogal wat een afwijkende patiëntengroep was die bemonsterd is, is dat laatste wellicht te prefereren? Nadeel daarvan is dan wel weer dat er minder patiënten overblijven, maar dat moeten we dan denk ik maar voor lief nemen. Dat is voor I-MOVE influenza ook altijd al het geval.

Hoe denken jullie hierover?

Groeten,
 (10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: dinsdag 3 november 2020 12:17
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Subject: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Hoi (10)(2e)

Voor IMOVE influenza gebruiken we inderdaad een algoritme, voor IMOVE COVID-19 echter niet en sturen we alle ILI's en ARI's op ongeacht of ze voldoen aan de EU ILI casus definitie. Het IMOVE influenza algoritme is ook niet zo maar te gebruiken voor IMOVE COVID-19. Mocht zijn toegezegd dat we alleen ILI's en ARI's die voldoen aan de EU

casus definitie voldoen aanleveren voor IMOVE COVID-19, dan was ik hier niet van op de hoogte en zou er dus een nieuwe dataset met een extra selectiestap moeten worden gedaan. Ter informatie, heb ik het algoritme voor IMOVE influenza als bijlage toegevoegd.

Groeten (10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: dinsdag 3 november 2020 11:41
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Subject: RE: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Hoi (10)(2e)

Wat betreft het acute begin: dit staat wel in de EU-case definitie, dus nu ben ik toch even in verwarring over hoe wij de patiënten voor I-MOVE ook al weer precies selecteren in ons algoritme. Ik kon het algoritme zo snel even niet meer vinden op de R-schijf. Zou jij dit nog even kunnen doorsturen?

Groeten,
 (10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Sent: dinsdag 3 november 2020 10:42
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Subject: FW: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Hoi allen,

Ik heb even onderstaande reactie bekeken van (10)(2e) en het lijkt me goed om een gecoördineerd antwoord terug te sturen aan Esther. Er is dus voor alle leeftijden een significant hoger risico voor een SARS-CoV-2 infectie gevonden voor mensen die in 2019 een influenza vaccinatie hebben ontvangen. Echter, is dit gebaseerd op maar 53 SARS-CoV-2 positieve patiënten in Nederland. Voor de leeftijdsgroep 20-59 met het hoogste aantal positieve patiënten is er echter geen significant verschil en ook als er geclusterd wordt op GP practice, dan is er geen significant verschil meer. Ik denk dan ook dat kans een rol kan spelen in deze resultaten, al weten we dat nooit zeker natuurlijk.

De vaccinatiegraad bij de geïncludeerde 60-plussers is 62%, terwijl deze in de zojuist gepubliceerde monitor toch iets lager ligt voor alle 60-plussers, namelijk 55%.

Verder meldt (10)(2e) dat lang niet alle geïncludeerde IAZ en ARI patiënten een acuut begin hebben. Dit klopt inderdaad, omdat er juist ook dit seizoen in de eerste golf ook symptoomloze patiënten zijn bemonsterd die contact waren van een bevestigd COVID-19 patiënt. Voor I-MOVE influenza leggen we natuurlijk zelf de ECDC ILI casusdefinitie over de patiënten heen, voordat we ze naar EpiConcept voor analyse sturen. Misschien is het dan toch goed om in ieder geval een selectie te maken dat alle geïncludeerde minimaal een acuut begin hebben en minsten 1 respiratoire klacht? Wat is jullie mening hierover?

Verder had (10)(2e) nog de volgende vraag:

I was also wondering if you could confirm for me: In the Netherlands, there was a national recommendation for patients with ARI/ILI not to visit the GP from 6th of March. But if a patient had fever or shortness of breath, the recommendation was to contact the GP?

(10)(2e) of (10)(2e) . weten jullie of dit laatste het geval was? Ik weet het niet precies namelijk.

Groeten (10)(2e)

From: (10)(2e) <(10)(2e)@epiconcept.fr>
Sent: maandag 2 november 2020 13:23
To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@epiconcept.fr>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Subject: Re: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Dear (10)(2e), dear colleagues from the Netherlands,

I hope you are well.

I have continued to think about the positive association you see in your data between influenza vaccination and COVID-19. And I just wanted to add something to my email below.

I started to wonder if perhaps there was an issue of not taking clustering by GP into account.

Taking and not taking clustering by GP into account gives slightly different results:

Study period	Age group	Population	case;vacc/controls;vacc	OR	OR CI
Total study period	All ages	Fully adjusted	52;24 / 563;152	2.50	1.23-5.09
Total study period	All ages	Fully adjusted, accounting for GP clustering	52;24 / 563;152	2.09	0.84-5.17

There are some small numbers within a GP cluster, so we have to be a bit cautious, but it's interesting to see this difference. Of course, when we account for clustering our CI can become wider, so I do not read too much into the fact that the CI cross 1. However it's interesting that the point estimate is lower too, although still very much above 1.

All the best,

(10)(2e)

On 30/10/2020 12:15, (10)(2e) wrote:

Dear (10)(2e)

Thank you for your questions.

I have had a good look at the Dutch data and attach some analyses.

Here some thoughts to summarise the attached analyses:

- There is a low number of cases (53 SARS-CoV-2 patients), so the results may just be by chance...
- Your cases and controls are slightly different than those of other study sites. At descriptive level (not taking age distributions into account), the controls are slightly more vaccinated than in other study sites and the cases are very much more likely to be vaccinated (47% compared to 20-25% in other study sites). Cases and controls are more likely to have lung disease, compared to other study sites, and related to that, cases and controls are more likely to have shortness of breath.
- Your vaccination coverage among controls among those aged 60+ is 62% - this strikes me as a good reflection of the general population's vaccine coverage. Do you agree?
- There is quite a gap over the summer, where there are no COVID-19 patients (just test-negative controls). I have done the analysis overall and up to week 20 and up to week 23. There is no real difference in results according to study period chosen (see graphs).
- The adjusted OR for all ages is 2.50 (1.23-5.09) - it's a bit lower among those aged 20-59 at 1.33 (0.55-3.24). Sample size is low among those aged 60+ and <20, but it is these age groups that are driving the "all ages" estimate up.
- According to your protocol, those swabbed meet the ILI or the ARI case definition. In the above analyses, I assume that all patients are ILI or ARI patients. However, when looking at the symptoms, not all meet these case definitions. For example only 50% of controls and 47% of cases are reported to have sudden onset. What are your thoughts on this? Do you think these patients may not be "true" ILI/ARI patients? That said, I wonder if a patient is SARS-CoV-2 positive, their symptoms are likely to be sudden onset? Do you think this variable is not well collected/understood, perhaps in

the context of a large number of patients with chronic lung disease?

Any thoughts you may have are very welcome.

I don't believe we have enough data to really understand if there is a bias in patient selection and swabbing. And I also believe that we should include your data in the study.

I was also wondering if you could confirm for me: In the Netherlands, there was a national recommendation for patients with ARI/ILI not to visit the GP from 6th of March. But if a patient had fever or shortness of breath, the recommendation was to contact the GP?

I look forward to hearing what you think and how you interpret the results in this context. I noted also this new article here (not peer-reviewed yet), where it says that Dutch hospital employees who were vaccinated against flu were less likely to have COVID-19: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.14.20212498v1>

All the best,

(10)(2e)

On 27/10/2020 09:39, (10)(2e) wrote:

Dear (10)(2e)

We discussed your email yesterday with a few of us. Can you send us some more information. Can you for example share the results by age group with us? And can you give us the confidence intervals of the estimates?

We do know that the health seeking behavior has been changed since the start of the COVID-19 pandemic. However, we do not for sure, whether more health care workers or persons institutionalized were tested.

Best wishes,

(10)(2e)

-----Original Message-----

From: (10)(2e) <(10)(2e)@epiconcept.fr>

Sent: maandag 26 oktober 2020 09:16

To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@nivel.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>

Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@epiconcept.fr>

Subject: Question about NL risk factor data - association influenza vaccination and COVID-19

Dear colleagues from RIVM and Nivel,

I hope you are well!

In today's I-MOVE-COVID-19 meeting we will present further preliminary results for the study of the association between influenza vaccination and COVID-19. We have data from 5 study sites: Sweden, France, the Netherlands, Scotland and Navarra.

In the other four study sites there is no association between influenza vaccination and COVID-19; the point estimates are either around the Null or if anything on the protective side.

However for the Netherlands, we observe an association between influenza vaccination and COVID-19, which shows that flu vaccination is a risk factor for COVID-19.

Of all study sites, the Netherlands has the fewest number of cases in the analysis, and we believe this result may be spurious. However we were wondering if perhaps there was something in the Netherlands in terms of

healthcare seeking behaviour, that you are aware of, that may lead COVID-19 cases that are vaccinated to consult and be captured in your surveillance. Are there many healthcare workers or persons insitutionalised in your dataset, for example? They may be more likely to be cases and more likely to be vaccinated?

Your thoughts are very much appreciated.

With thanks and best wishes,

(10)(2a)

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is verzonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Het RIVM aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.
www.rivm.nl<<http://www.rivm.nl/>> De zorg voor morgen begint vandaag

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. RIVM accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.
www.rivm.nl/en<<http://www.rivm.nl/en>> Committed to health and sustainability

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is verzonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. Het RIVM aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.
www.rivm.nl De zorg voor morgen begint vandaag

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. RIVM accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.
www.rivm.nl/en Committed to health and sustainability

This message contains information that may be privileged or confidential and is the property of Nivel. It is intended exclusively for the person to whom it is addressed. If you are not the intended recipient you are not authorized to use this message or any part thereof. If you receive this message in error please notify the sender immediately and delete all copies of this message. Nivel rules out any and every liability resulting from any electronic transmission. No rights may be derived from the contents of this e-mail message. --