

To: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Cc: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
From: (10)(2e) <(10)(2e)@lumc.nl>
Sent: Mon 10/5/2020 10:31:01 AM
Subject: PS RE: Study protocol CONTEST study
Received: Mon 10/5/2020 10:32:14 AM

PS: uiteraard zou dit uitsluitend een evaluatie zijn van 'passieve bescherming' van de drager – het is geen evaluatie van actieve bescherming door het feit dat de asymptomatische/presymptotisch/pauci-symptomatische persoon minder zou verspreiden. Daarvoor zou je follow-up onderzoek nodig hebben van contacten van mondkapjes dragende en niet-dragende test-positieven. Jan

Van: (10)(2e)
Verzonden: donderdag 1 oktober 2020 10:50
Aan: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
CC: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Onderwerp: RE: Study protocol CONTEST study

Beste (10)(2e),

Wellicht tijd om ook mondkapjes te evalueren? Zeker te bevragen vooralleer de vragenlijst is ingevuld? Eigenlijk zou het interessant zijn om dit snel op grote schaal te doen, desnoods anoniem (met alleen geslacht en leeftijdscategorie). Even goed nadenken over hoe voorbijge gebruik rond periode besmetting kort na te vragen.

Echter, je hebt dan wel een gelijktijdige populatiecontrolegroep nodig, zowel voor test+ als test-. Immers, mondkapjes geven mogelijk gelijke bescherming voor alle respiratoire infecties. De populatiecontrole zou dan dezelfde vragenlijst moeten invullen over dezelfde periode als de geteste persoon.

Een bijkomende vraag die enige aanduiding zou kunnen geven over 'confounding' door 'health seeking behaviour' zou één bijkomende vraag bij 65+ kunnen zijn of ze zich (zullen) laten vaccineren voor griep.

Gezien recent nieuws: los van mondkapjes lijkt mij onderzoek naar specifieke risicofactoren bij middelbare scholieren nuttig.

Beste groet, (10)(2e)

Van: (10)(2e)
Verzonden: dinsdag 1 september 2020 15:30
Aan: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
CC: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Onderwerp: RE: Study protocol CONTEST study

Beste (10)(2e),

Dank voor je mail.

Het is inderdaad goed om de vinger aan pols te houden betreffende het type mensen dat zich laat testen. In het extreme: als heel veel mensen zich zonder klachten laten testen, dan wordt dit een 'gewoon' case-control onderzoek naar asymptomatische dragerschap....

Nadenken over populatiecontrolegroepen lijkt mij nuttig – vraag is dan wel of je van hun ook dezelfde info kunt krijgen over risicofactoren voor besmetting. Je krijgt uiteraard wel algemene risicofactoren.

Het invullen van de vragenlijst vooraleer men de testuitslag weet is heel mooi en uiterst belangrijk – het is als instrument bijna vergelijkbaar met de kracht van 'randomisatie' in een RCT, in de zin dat het in een case-control onderzoek een hele sterke garantie is voor vergelijkbaarheid van informatie. Het maakt het niet echt een cohort onderzoek, want het is geen cohort sampling. En het is iets dat in het verleden ook al in ander case-control onderzoek is gebruikt, bijvoorbeeld in alle case-control onderzoek waar er informatie is over de blootstelling uit een vooraf bestaande bron (denk aan farmacoepidemiologie waar men kan nakijken welke medicatie mensen hebben gebruikt voorafgaande aan het ontstaan van een ziekte).

Tot slot, in bijlage een eerste gepubliceerde TND, op basis van de gegevens van de UK Biobank, waarvan de gegevens gelinkt werden met coronatesten (uit teststraten enz.). [waarover een discussie bestaat in hoeverre ze representatief is voor de Britse

bevolking]. Wat vreemde resultaten: het lijkt erop dat **alle** geteste personen duidelijk risicofactoren voor corona hadden – zowel test pos als testneg, maar dat er weinig verschil was tussen de testpos en testneg.

Aan een Britse collega schreef ik hierover het volgende (licht aangepast):

This is quite interesting, as the interpretation can go two (opposite) ways. One is that the UK Biobank is a representative sample of the population, but that within the population it is the people with risk factors for infection and/or severe outcomes who get themselves tested. The other is that the UK biobank is not representative at all for the population, which shows in the different characteristics of the people tested. Or a mixture of both? It is also a bit disconcerting/strange that there are not really any specific characteristics for corona infection (not even ethnicity, which in the general population is, as far as I understood, a risk factor). If it is indeed the people with risk factors for corona that get themselves tested, that might be the explanation?? Or are these testing data from early in the epidemic, when only pple who were clinically strongly suspected of having COVID were tested (= already rather ill and having the obvious risk factors; thus suspected)? That would be another explanation.

Beste groet, (10)(2e)

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

Verzonden: maandag 31 augustus 2020 15:04

Aan: (10)(2e) <(10)(2e)@lumc.nl>

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

Onderwerp: RE: Study protocol CONTEST study

Beste (10)(2e),

Bedankt voor je uitgebreide mail. We snappen het punt over dat het TND niet geschikt is voor alle risicofactoren en dat een aanvulling met 'gewone' controles wenselijk is. We gaan kijken in hoeverre we dit onderzoek (waarschijnlijk als het eenmaal loopt) kunnen uitbreiden met populatiecontroles. En het is goed ons te realiseren straks bij het analyseren van de data dat we kijken naar wel / niet corona binnen mensen met luchtwegklachten (alhoewel er nu ook steeds meer mensen zonder klachten, maar misschien wel met een andere reden, naar de teststraten lijken te gaan).

Ik blijf graag op de hoogte van de onderzoeken die jullie in (10)(2a) en (10)(2a) gaan doen. Wat betreft recall bias, wij benadrukken wel dat deelnemers de vragenlijst in moeten vullen voordat ze hun uitslag hebben gekregen en we vragen dat ook nog een keer expliciet na in de vragenlijst. Dus daarmee hopen we het probleem van recall bias te voorkomen. Dus wellicht is het meer een cohort studie dan een case-control studie wat we doen.

Hartelijke groeten,
(10)(2e)

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

Sent: donderdag 30 juli 2020 16:57

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

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

Subject: RE: Study protocol CONTEST study

Beste (10)(2e),

Leuk om van je te horen! Zeker over dit design. [Ja, met ons gaat het goed – wel blijven we ons nogal strikt isoleren].

Interessant dat je het TND gaat toepassen! Maar, ik heb wel wat bedenkingen. Het stuk dat wij schreven is ondertussen flink aangepast en geaccepteerd door Epidemiology. Je vindt de laatste versie in bijlage (ook terug te vinden op ArXiv als <https://arxiv.org/abs/2004.06033>).

Een zeer belangrijk punt is dat wij zowel voor de 'cases' (test-pos) als voor de 'controles' (test-neg) bijkomende populatiecontrolegroepen voorstellen. Zie Fig 1 en Fig 2. Zonder deze is het design eigenlijk onvolledig en kan zelfs tot foutieve conclusies leiden.

De reden hiervoor is dat het geen standaard TND is. In een standaard TND gaat het:

- ofwel om een blootstelling die in principe geen effect heeft op de test-negatieven, zoals bij studies naar het effect van de influenza vaccinatie: de test-negatieven hebben een ander virus dat gelijkaardige klachten geeft, maar de (eerdere) influenza vaccinatie kan het ontwikkelen van die andere virusziekte niet tegengaan.

- ofwel om test-negatieven die een totaal andere ziekte hebben (maar wel gelijkaardige symptomen); bijvoorbeeld personen die getest worden op veneuze trombose; als ze test-negatief zijn hebben ze een andere verklaring voor het dikke been, met een andere pathofysiologie als achtergrond.

Hier echter, zijn test-pos en test-neg beide personen met respiratoire infecties (een beetje zoals bij onderzoek naar influenza vaccinatie), maar de risicofactoren die je onderzoekt zijn waarschijnlijk grotendeels hetzelfde.

Bijvoorbeeld: crowding: deze speelt waarschijnlijk een rol bij zowel COVID-19 als bij andere respiratoire infecties. Ook het dragen van mondkapjes en/of afstand houding kan een gelijkaardig effect hebben op beiden.

Daarom benadrukken we in ons stuk dat het TND uitsluitend risicofactoren kan quantificeren die ofwel uniek zijn voor COVID-19, ofwel duidelijk veel sterker of veel zwakker. Daarvoor dienen dus ook de bijkomende controlegroepen: dit wordt in het stuk uitgelegd op blz 4, onder "Critical Reflections", en het idee wordt heropgenomen op blz 6 onder het hoofdje "Benefits of added population controls".

Terugkerend naar het voorbeeld 'crowding': de factor crowding (bijvoorbeeld gemeten aan woonsituatie) zou bijvoorbeeld iets sterker kunnen zijn voor COVID-19 dan voor andere respiratoire infecties, en dan vindt je dus een klein positief effect voor crowding in de TND, maar door de vergelijkingen met de beide populatie controlegroepen begrijp je pas hoe het echt in elkaar zit: dan zou je zien dat voor de andere respiratoire infecties 'crowding' een hele belangrijke risicofactor is, maar net nog iets sterker voor COVID-19. Daarbij verwacht je dat het plaatje in elkaar past, dwz dat dat het effect in vergelijking met populatiecontroles net iets groter is voor COVID-19 en dat dit verschil ook hetgene is wat je vindt bij de TND.

Andere risicofactoren kunnen echter heel specifiek zijn, en ook regionaal: bijvoorbeeld een bepaald sportevenement, zwembad of zo. Dan zie je ze wel terug in een TND.

Het is ook mogelijk dat het effect van een risicofactor 'omklapt': dat bespreken we met een echt voorbeeld van een reeds uitgevoerd onderzoek op blz 8 in de alinea die begint met "It might be objected..." en uitgebreid op basis van dit gepubliceerde voorbeeld in Appendix D. Dat gepubliceerde voorbeeld ging over urineweginfecties met bacteriën die resistent zijn aan (bepaalde) antibiotica vs. urineweginfecties met gevoelige bacteriën. In de TND vonden we dat 'man zijn' een sterke risicofactor is voor urineweginfecties met resistente stammen. Echter, in beide vergelijkingen met de populatie (resistente stammen vs. populatie, en gevoelige stammen vs. populatie) is 'vrouw zijn' een belangrijke risicofactor. Reden is dat mannen alleen maar urineweginfecties krijgen op basis van andere pathologie, meestal op oudere leeftijd (denk aan prostaat), en waarvoor ze in contact komen met ziekenhuizen (dus, resistente bacteriën oppikken). Het effect van vrouw-zijn is in beide contrasten met de populatie groot, maar minder groot bij de resistente urineweginfecties. Vandaar dat het effect van man/vrouw omklapt bij de TND. Zie getallen in Appendix D.

Wat je schrijft over onderzoek naar influenza vaccinatie en het omvormen van de peilstations naar COVID-19 onderzoek, sprak ik in een eerder stadium (in april) met (10)(2e) en (10)(2e). Zij zouden het design, met de bijkomende controlegroepen ook inbrengen op Europees niveau, maar zij vermoedden dat er onvoldoende snel zou kunnen beslist worden welke bijkomende populatiecontroles het meest geschikt zijn – waarbij dit ook per land zou kunnen verschillen (zie ook ons artikel op vanaf blz 8 onderaan 'other control groups' en blz 9 en 10). Ik had hun aangeraden om wel te trachten een gezamenlijke Europese TND te doen, maar vervolgens elk land vrij te laten in de keuze van hun populatiecontrolegroepen – die kunnen dan achteraf geanalyseerd worden in een soort van meta-analyse over de landen. Ik weet niet of en hoe dat uitpakt is.

Hele lange mail kreeg je van me * maar ik hoop dat het helpt om het denken over het design aan te scherpen. Geen bezwaar tegen het doormailen aan je collega's. De bijlage is ook vrij (staat op ArXiv)

Beste groet, (10)(2e)

PS: wij hebben goede hoop het TND met bijkomende controlegroepen uit te voeren in samenwerkingen met onderzoekers in Denemarken en Noorwegen; we hebben gegevens gezien over een TND alleen (zonder populatiecontroles) uit (10)(2e), en daar komen specifieke gebeurtenissen wel naar voren, alsmede ook mogelijk contact met COVID-19 patiënten (hoewel daar een levensgroot risico is voor 'recall bias').

Van: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Verzonden: woensdag 29 juli 2020 17:33
Aan: (10)(2e) <(10)(2e)@lumc.nl>
CC: (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>; (10)(2e) <(10)(2e)@rivm.nl>
Onderwerp: Study protocol CONTEST study

Beste (10)(2e)

Ik hoop dat het goed met je gaat in deze bijzondere tijden.

Al weer een tijdje terug kregen we via (10)(2e) een voorstel van jou en collega's doorgestuurd over het opzetten van case control studies naar risicofactoren van COVID-19, waaronder ook een test-negative design. Op dat moment hadden we zelf ook al het idee om zo'n studie op te zetten. We gebruiken dit type design ook voor studies naar effectiviteit van influenzavaccinatie, ook binnen een Europees netwerk. En vanuit dat Europees netwerk was een algemeen studie protocol gemaakt voor een test-negative design voor COVID-19. Dit algemene protocol hebben we aangepast aan onze situatie en onderzoeksvragen en we hopen binnenkort te starten met deze studie binnen de GGD teststraten. We hadden eigenlijk al veel eerder willen starten met de inclusie maar vanwege privacy/AVG issues en ook het ontwikkelen van een goede vragenlijst duurt het helaas allemaal wat langer.

Ik dacht dat je het misschien interessant vindt om meer over dit onderzoek te horen. Bijgevoegd ter informatie het meest recente studie protocol. Wellicht heb je nog aanvullingen en suggesties hierop.

Vriendelijke groeten,
 (10)(2e)

(10)(2e)
 (10)(2e)

RIVM, National Institute for Public Health and the Environment
 Centre for Infectious Disease Control Netherlands (CIb)
 Epidemiology and Surveillance Unit (EPI)
 (10)(2e)
 3720 BA Bilthoven
 The Netherlands
 tel: +31 (10)(2e)
www.rivm.nl

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

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