

**To:** [redacted] [redacted] [redacted] @rivm.nl]; [redacted] [redacted] @rivm.nl]; [redacted] [redacted] @rivm.nl];  
**From:** [redacted] [redacted] @rivm.nl]  
**Sent:** Thur 1/14/2021 4:19:23 PM  
**Subject:** RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen  
**Received:** Thur 1/14/2021 4:19:24 PM

Lijkt me goed als dit onderdeel kan zijn van EpiConcept ECDC studie, om power te vergroten.  
 Ja, financiering kan dan zeker vanuit RIVM – er van uitgaande dat benodigde budget vanuit UMCU in verhouding is.  
 Als er additionele dingen aan gehangen gaan worden, dan graag weer even overleg.

Groeten,  
 [redacted]

---

**From:** [redacted] <[redacted]@rivm.nl>  
**Sent:** Thursday, January 14, 2021 9:31 AM  
**To:** [redacted] <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@rivm.nl>;  
 <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@rivm.nl>  
**Subject:** RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Ja, dat lijkt me wel.  
 Het is vanuit dat protocol opgeschreven en [redacted] heeft ook contact gehad met Epiconcept daarover begreep ik.

---

**From:** [redacted] <[redacted]@rivm.nl>  
**Sent:** donderdag 14 januari 2021 09:16  
**To:** [redacted] <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@rivm.nl>;  
 <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@rivm.nl>  
**Subject:** RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Hoi [redacted],

Denk je dat dit een onderdeel kan zijn van de EpiConcept ECDC study?

Groet, [redacted]

---

**From:** [redacted] <[redacted]@rivm.nl>  
**Sent:** donderdag 14 januari 2021 08:53  
**To:** [redacted] <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@rivm.nl>;  
 <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@rivm.nl>  
**Subject:** RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Hoi [redacted],

Zal ik dit dan aan [redacted] voorleggen dat het RIVM dit kan financieren en dat het dan een samenwerkingsproject wordt tussen RIVM en UMC Utrecht? Misschien heeft [redacted] nog een andere promovendus die dit samen met [redacted] kan doen. Dan komt het geld een beetje van beide. Ik zal ook nog vragen wat hij qua kosten begroot had.

Groeten, [redacted]

---

**From:** [redacted] <[redacted]@rivm.nl>  
**Sent:** woensdag 13 januari 2021 20:08  
**To:** [redacted] <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@rivm.nl>;  
 [redacted] <[redacted]@rivm.nl>  
**Subject:** RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Hoi,  
 Kosten zijn dus waarschijnlijk grofweg [redacted], waarvan het merendeel van de kosten in RIVM-personeel zou zitten – aannemende dat het RIVM-onderzoeker is. Daarvoor hoeven we niet apart naar VWS, kan gewoon als onderdeel van het P19-budget.  
 Ik zal wel aankaarten in het CIb MT dat het goed lijkt om een overzicht bij te houden van studies uit het P19

budget, en dat het me verstandig lijkt dat we afspreken vanaf welk bedrag we dit vooraf voorleggen in het MT.

Groeten,

5.1.2e

---

**From:** 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

**Sent:** Wednesday, January 13, 2021 4:51 PM

**To:** 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>;  
5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

**Subject:** RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

De vraag is dan wat er in het huidige covid budget wel/niet nog zou passen/meegenomen is of dat het beter is dit via VWS moet lopen waar we nu primair cohort studie willen aankaarten.

En als samenwerking is tussen UMCU en RIVM – coordinatie via budget RIVM, rest via UMCU nog optie?

5.1.2e wat is jouw idee hierbij?

---

**From:** 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

**Sent:** woensdag 13 januari 2021 15:59

**To:** 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>;  
5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

**Subject:** RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Hoi 5.1.2e

Het idee is dat je de data in principe retrospectief (maar wel met een bepaalde frequentie lijkt mij) uit de statussen/EPD haalt. Dus dan moet je iemand hebben in het deelnemende ziekenhuis die dit doet (bv. research nurse) of iemand van het onderzoeksteam (RIVM/UMC) die naar de ziekenhuizen toegaat. En je hebt iemand nodig die dit allemaal coördineert en het contact met de ziekenhuizen onderhoudt en vervolgens de data binnenkrijgt en analyseert. Die coördinerende functie zou 5.1.2e bv. kunnen doen. De kosten zouden dus zitten in het verzamelen van de data uit de statussen (ofwel dit betaal je aan het ziekenhuis of je moet hier iemand vanuit het onderzoeksteam voor hebben/inhuren). En tijd/geld om het te coördineren.

De sample size berekening kwam op ruim 600 patiënten dus dat is nog wel te overzien. Ter vergelijking statusonderzoek meningokokken zijn ongeveer 300 patiënten en laatste pneumokokken statusonderzoek waren ruim 2000 patiënten. Voor statusonderzoek meningokokken hebben we destijds 5.1.2b opgevoerd, dat is inclusief dataverzameling en junior onderzoeker voor coördinatie en analyse.

5.1.2e heeft ook een budget berekend. Dat heb ik niet gezien, maar kunnen we natuurlijk vragen.

Groeten, 5.1.2e

---

**From:** 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

**Sent:** woensdag 13 januari 2021 15:15

**To:** 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>;  
5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

**Subject:** RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Hi 5.1.2e

Ik ben het met je eens dat dit past bij de taak van RIVM. Het is wel een aanvulling op de andere studies omdat het zich richt op ziekenhuispopulatie en dat is relevant.

Ik begreep van jou dat 5.1.2e hier iets in kan gaan doen. De vraag is even hoeveel extra capaciteit/geld is hier voor nodig? Heb je daar een idee bij.

En of het dan interfereert met de vraag tav cohort studie aan vws?

Gr 5.1.2e

---

**From:** 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

**Sent:** woensdag 13 januari 2021 12:10

**To:** 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>;  
5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

**Subject:** FW: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Hoi,

Bijgevoegd het voorstel van de test-negative design studie in ziekenhuizen vanuit het Julius waaraan ik heb meegedacht. [redacted] heeft dit voorgelegd aan VWS en volgens mij ook bij ZonMW en zou het ook bij de NFU met de ziekenhuizen bespreken. Maar wat hij zelf al aangaf hoort dit denk ik ook bij onze taak als RIVM om dit te doen. Ik denk zelf wel dat het handig is om dit samen met hen te doen vanwege de goede ingang tot ziekenhuizen die [redacted] heeft. Is dit iets wat, net als de cohort studie, in het MT besproken zou moeten worden en uit RIVM/VWS budget zou kunnen komen. Het is niet een hele dure studie want in principe gebaseerd op gegevens uit statussen. Hierbij moeten we dan wel goed uitleggen wat het verschil tussen de studies is en de meerwaarde naast de cohort studie. Wat is jullie idee?

Groeten, [redacted]

---

**From:** [redacted] <[redacted]@umcutrecht.nl>  
**Sent:** dinsdag 29 december 2020 13:38  
**To:** [redacted] <[redacted]@umcutrecht.nl>; [redacted] <[redacted]@umcutrecht.nl>  
**Cc:** [redacted] <[redacted]@rivm.nl>  
**Subject:** RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Hierbij,

Heb nu opgenomen dat de studie in 15-20 ziekenhuizen gaat lopen. Klopt dat ongeveer indien Santeon en UMCs meedoen? [redacted] check jij dat nog even voordat je doorstuurt?

Groet [redacted]

---

**From:** [redacted] <[redacted]@umcutrecht.nl>  
**Sent:** maandag 28 december 2020 21:25  
**To:** [redacted] <[redacted]@umcutrecht.nl>; [redacted] <[redacted]@umcutrecht.nl>  
**Cc:** [redacted] <[redacted]@rivm.nl>  
**Subject:** RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Nog wat opmerkingen van mij. Als ik een gekuiste versie krijg zal ik mijn contacten bij VWS aanspreken.

With kind regards,

[redacted]

[redacted] [redacted]  
 Room number [redacted] Internal mail no [redacted] | P.O. Box 85500 | 3508 GA UTRECHT  
 T: [redacted] F: [redacted]  
 [Table]

 Please think of the environment before printing this email.

---

**Van:** [redacted] <[redacted]@umcutrecht.nl>  
**Verzonden:** zondag 27 december 2020 23:55  
**Aan:** [redacted] <[redacted]@umcutrecht.nl>  
**CC:** [redacted] <[redacted]@rivm.nl>; [redacted] <[redacted]@umcutrecht.nl>  
**Onderwerp:** Re: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Ha allen,

Dank voor jullie input. Ik heb een aantal aanpassingen in het voorstel gedaan. Zie bijgevoegd een ge-update versie met ook reactie

op de opmerkingen. Wat mij betreft kan een clean versie hiervan gedeeld met de ziekenhuizen. De appendix is denk ik handig om apart te versturen en nog verder aan te vullen met welke data we precies willen verzamelen, kan ook later als men interesse heeft getoond?

@ 5.1.2e volgens mijn interpretatie biedt de AVG text die je stuurde op zich voldoende ruimte om dit zo te kunnen doen, maar ik weet dat iedere jurist hier zo zijn eigen kijk op heeft, dus zeker goed om hierover iets op schrift te krijgen dat we aan de centra kunnen sturen. Wie zouden we daarvoor kunnen benaderen?

Groet 5.1.2e

Verstuurd vanaf mijn iPad

Op 23 dec. 2020 om 15:02 heeft 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl> het volgende geschreven:

Ha,

Hierbij mijn input. De sample size zoals door 5.1.2e voorgesteld lijkt mij adequaat, ik kom op hetzelfde resultaat. We verwachten dan ~30 COVID eindpunten dus verwacht niet al te veel van allerlei subgroep-analyses. Ik denk dat je die voor het grootste deel als exploratief moet zien en gelukkig kunnen er komend jaar wereldwijd veel replicatiestudies gedaan worden om te kijken of de resultaten kloppen 😊.

Groet,

5.1.2e

---

**Van:** 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

**Verzonden:** dinsdag 22 december 2020 10:56

**Aan:** 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>

**Onderwerp:** Re: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Hoi 5.1.2e

Bedankt hiervoor. Ik heb wat aanvullingen gedaan in het document. Wat betreft sample size heb ik nu aangevuld obv van mijn eerdere mail dus 630 om 70% VE aan te tonen. Nog wel een punt van discussie denk ik, ook qua haalbaarheid. En 5.1.2e misschien goed als je mijn berekening (met jouw script) voor de zekerheid nog even checkt.

Groeten, 5.1.2e

---

**From:** 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>

**Sent:** Monday, 21 December 2020 17:34:48

**To:** 5.1.2e; 5.1.2e; 5.1.2e

**Subject:** RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Ha allen,

Hierbij dan een eerste opzet voor een draft study proposal. @ 5.1.2e ; willen jullie de paragraaf over sample size aanvullen?

@ 5.1.2e is dit voldoende om naar VWS te sturen? Wellicht is het al te uitgebreid maar leek me voor de sites wel goed om alvast wat meer info erin te zetten. En maak jij een budget?

Groet 5.1.2e

---

**From:** 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

**Sent:** maandag 21 december 2020 15:42

**To:** 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>

**Subject:** RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Hoi 5.1.2e

Bedankt hiervoor.

Ik heb in jouw script het percentage gevaccineerd op 0.6-0.8 gezet in plaats van 0.3 of 0.4. Je komt dan uit op 630 deelnemers om een VE van 70% (tov 0%) aan te tonen met 80% power als 10% van de SEH patiënten positief test op COVID en de vaccinatiegraad 80% is. Met dat aantal kun je ook een VE van 90% (tov 30%) aantonen. Dus dit lijkt me het maximale aantal wat nodig is. Als het percentage COVID positief hoger blijkt te zijn of de vaccinatiegraad lager, zijn minder deelnemers nodig.

Groeten, 5.1.2e

---

**From:** 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>

**Sent:** donderdag 17 december 2020 17:50

**To:** 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>

**Subject:** RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Beste allen,

Er zat een fout in m'n syntax, dat bleek toen ik voor een rr van 0.3 ging rekenen: de sample size ging toen ineens omlaag i.p.v. omhoog. Ik had weliswaar voor een van de set aannames een simulatie gedaan om de berekening te controleren, en dat kwam geheel toevallig keurig uit. Zo zie je maar weer: één controle is soms geen controle.

Bijgevoegd de correcte berekening, dit keer uitgebreider gecontroleerd 😊..

Ik heb het in excel gezet zodat je kunt sorteren op een van de parameters, je kunt dan makkelijker het effect van de andere parameters zien.

Power heb ik constant op 90% gezet. Dat is echter heel simpel: als je naar 80% gaat (bij een tweezijdige alpha van 0.05), gaat de sample size met 25% omlaag.

De sample size / power wordt met behulp van normal approximation berekend, het geeft eigenlijk altijd een kleine onderschatting en die onderschatting wordt problematisch bij lage aantallen. Bij RR expected van 0.1 zie je dat de laagste verwachte count tussen 1 en 2 is. Dat is zo laag dat je dan in de praktijk een ~50% grotere sample size nodig hebt om dezelfde power te halen. Aldus blijkt uit de simulaties ... Enfin, als we voor een lagere effect size poweren dan zit het met de hogere effect size uiteraard ook wel goed.

Voor wie behoefte heeft aan verdere Spielerei: bijgevoegd de syntax.

Groet,  
5.1.2e

5.1.2e

Verzonden: woensdag 16 december 2020 9:03

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>; 5.1.2e 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>

Onderwerp: RE: Voorstel Test negative design ziekenhuizen

Beste allen,

Ik heb nog geen data uit de ziekenhuizen maar wel alvast wat berekeningen gedaan met verschillende aannames. Dan weten we in ieder geval de orde van grootte.

5.1.2e



5.1.2i

5.1.2e

-----Oorspronkelijke afspraak-----

**Van:** 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>

**Verzonden:** dinsdag 15 december 2020 11:08

**Aan:** 5.1.2e ; 5.1.2e ; 5.1.2 5.1.2e ; 5.1.2e

**Onderwerp:** Voorstel Test negative design ziekenhuizen

**Tijd:** donderdag 17 december 2020 9:30-10:30 (UTC+01:00) Amsterdam, Berlijn, Bern, Rome, Stockholm, Wenen.

**Locatie:** webex

-- Do not delete or change any of the following text. --

**When it's time, join your Webex meeting here.**

Meeting number: 5.1.2h

Meeting password: 5.1.2h



5.1.2h

Connect to audio

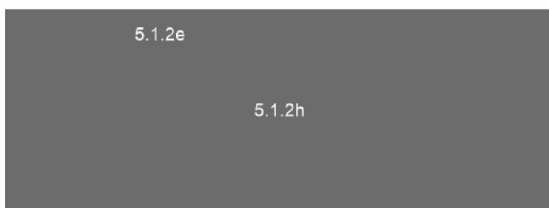
Connect to audio using the computer.

**Join from a video system or application**



5.1.2e

5.1.2h

**Join using Microsoft Lync or Microsoft Skype for Business**

Need help? Go to <http://help.webex.com>

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*

---

*De informatie opgenomen in dit bericht kan vertrouwelijk zijn en is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Indien u dit bericht onterecht ontvangt, wordt u verzocht de inhoud niet te gebruiken en de afzender direct te informeren door het bericht te retourneren. Het Universitair Medisch Centrum Utrecht is een publiekrechtelijke rechtspersoon in de zin van de W.H.W. (Wet Hoger Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek) en staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel voor Midden-Nederland onder nr. 30244197.*

*Denk s.v.p. aan het milieu voor u deze e-mail afdrukt.*

---

*This message may contain confidential information and is intended exclusively for the addressee. If you receive this message unintentionally, please do not use the contents but notify the sender immediately by return e-mail. University Medical Center Utrecht is a legal person by public law and is registered at the Chamber of Commerce for Midden-Nederland under no. 30244197.*

*Please consider the environment before printing this e-mail.*

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](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*

<VE-study COVID 5.1.2e docx>