

Projectvoorstel:**Doorlopend onderzoek naar de ziektelast van COVID-19 bij medische risicogroepen via koppeling van bronbestanden van NICE, Vektis, RIVM en CBS bij de introductie van COVID-19-vaccinatie****Doel**

Het continu verkrijgen van inzicht in de ziektelast bij verschillende medische risicogroepen tijdens de COVID-19 epidemie om daarmee doorlopend de vaccinatiegraad en vaccineffectiviteit vast te kunnen stellen, de (her)vaccinatieprioritering aan te kunnen passen en te kunnen bepalen hoe de kwaliteit van de COVID-19 (na)zorg kan worden verbeterd en voor welke (sub)risicogroepen aanpassing van beschermingsmaatregelen mogelijk wordt. De bevindingen dienen als input voor de bijsturing van het bestrijdings- en zorgmanagementbeleid.

Het belang van dit onderzoek

Met de aanstaande introductie van vaccins is voor het COVID-19 beleid en respons de komende maanden en jaren sterke behoefte aan additionele informatie over de verschillende patiëntengroepen over het gehele patiënten-traject van covid-19 testaanvraag tot volledig of zo goed mogelijk herstel na ziekte. Wie werden en worden het meest getroffen en moeten de meeste aandacht krijgen bij vaccinatie en preventiemaatregelen? Hoe kan de medische zorg in en buiten het ziekenhuis tijdens de acute fase van infectie als ook in de mogelijke lange herstelfase zo optimaal mogelijk worden geleverd? Gaat de ziektelast voor elke medische risicogroep daadwerkelijk naar beneden door vaccinatie bij voldoende 'uptake' daarvan? Bij welke groepen gaat de eerste generatie vaccins falen en zullen we nieuwe vaccins moeten inzetten? Het huidige Gezondheidsraad-advies voor COVID-19 vaccinatie is nog breed en moet als voorlopig gezien worden met behoefte aan verdere precisering van de kwetsbaren en geeft nog geen richting voor verdere prioritering binnen die patiëntengroepen.

De verwachting is dat het coronavirus niet op korte termijn verdwenen zal zijn, ondanks een verwachte toenemende beschikbaarheid van verschillende vaccins. Mogelijk hebben deze eerste generatie vaccins slechts beperkt effect op de verspreiding van het virus, de vaccinatiegraad is mogelijk niet optimaal en bij immuungecompromitteerde patiënten zal effectiviteit door hun ziekte of medicatie waarschijnlijk gereduceerd zijn. Meerdere besmettingsgolven en clusters van variërende intensiteit zullen mogelijk blijven voorkomen. Initiële beperkingen m.b.t. aantallen vaccins en logistiek rond grootschalige toediening zullen in 2021 gradueel afnemen. Specifieke kwetsbare patiëntengroepen zullen stapsgewijs worden gevaccineerd. Het Gezondheidsraadadvies¹ benoemt in brede termen de 'kwetsbare groepen'. Wie die specifieke medische risicogroepen zijn is nog niet volledig bekend en binnen die groepen kan het risico op gecompliceerd beloop van COVID-19, de herstelfase na infectie en/of de vaccinatie respons verschillen. De vaccins hebben een nog onbekende mate van effectiviteit en onbekende duur van bescherming in die verschillende risicogroepen, dus hervaccinatie kan nodig blijken. Dat zal betekenen dat (mogelijk) kwetsbare groepen nog langdurig stringente maatregelen ter preventie van infectie moeten betrachten, zolang het coronavirus circuleert, men nog niet gevaccineerd kan worden of als er geen vaccinatie respons verkregen kan worden door onderliggende aandoeningen of medicatie.

¹ <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2020/11/19/strategieen-voor-covid-19-vaccinatie>

Informatiewinning over de ziektelast bij de verschillende patiëntengroepen zal nodig blijven om public health beslissingen regelmatig te kunnen bijsturen. Deze beslissingen hebben o.a. te maken met initiëren van (her)vaccinatiecampagnes gericht op specifieke groepen, regelmatige bijstelling van de vaccinatie-prioritering /beleid, voortschrijdende precisering van preventie- en bestrijdingsadviezen voor risicogroepen en inrichting van zorg.

- We verwachten een noodzaak tot continue bijschaving van die prioritering, omdat 1) door internationale onderzoeken pas langzaam helder zal worden wie in welke mate kwetsbaar is voor ziekte, overlijden of complicaties na ziekte (is het relatieve risico bij de ene risicogroep dermate anders dan dat van een andere groep, zodat dat prioritering bij (her)vaccinatie nodig maakt?); 2) de werkzaamheid van de verschillende vaccins kan per risicogroep verschillen en ook de noodzaak tot hervaccinatie per risicogroep kan verschillen afhankelijk van effectiviteit van de eerste generatie vaccins in die risicogroep, 3) de vaccin-schaarste kan variëren over de tijd, 4) informatie over de werkelijke mate en duur van vaccin-effectiviteit gradueel internationaal ter beschikking komt na 2021 en hopelijk ook uit ons onderzoek. De communicatie en informatievoorziening hierover vanuit het RIVM naar patiëntenverenigingen en behandelaren moeten van dit voortschrijdend inzicht gebruik maken.
- We verwachten een noodzaak tot regelmatige aanpassing van preventie- en bestrijdingsadviezen (vooral m.b.t. mijding van sociaal contact) voor risicogroepen en huisgenoten. Deze moeten in de loop der tijd verder gespecificeerd worden afhankelijk van het risico per specifieke risicogroep. Deze adviezen zijn daarom o.a. afhankelijk van de epidemiologische situatie, werk-gerelateerd risico op infectie, toegang tot testen, (profylactische) behandelopties en wijzigingen in het vaccinatie-landschap. Als vaccinatie maar beperkt helpt tegen ernstige ziekte, de vaccinatiegraad laag blijft en/of de vaccins de transmissie van virus niet beperken, moet helder worden wie blijvend stringente maatregelen moet blijven betrachten of wie van de huiscontacten/mantelzorgers gevaccineerd of continu getest moet worden. Deze advisering over 'ringvaccinatie' en/of extra testen van contacten zal bij Bron en Contact Opsporing moeten worden gegeven.
- We verwachten een noodzaak tot regelmatige bijschaving van de inrichting van de gezondheidszorg, omdat nog onduidelijk is hoe de acute zorg en de COVID-19 nasleep (revalidatie en andere zorg) blijven drukken op de zorg en wat de invloed van het vaccin daarop is. Bepaling van de ziektelast over het hele zorgtraject bij verschillende risicogroepen is nodig om kosteneffectiviteit van public health interventies, inclusief vaccinatiecampagne, te kunnen bepalen, niet alleen voor de COVID-zorg, maar ook ten opzichte van (gemiste) non-COVID-zorg. Zonder data over het klinisch traject van verschillende risicogroepen en over de zorgbehoeften in het eerste jaar na ontslag (inclusief verhoogde mortaliteitscijfers tijdens die periode) is dat niet mogelijk.

Onderzoek met behulp van gekoppelde datasets

Over het hele tijdspad van het COVID-19 zorgtraject van een individuele patiënt worden databases door verschillende actoren bijgehouden met registratie van vaccinatie met één van de eerste generatie vaccins, van testresultaten, van opname of overlijden en van zorgbehoefte na ziekte. Koppeling van deze gegevensbestanden en analyse van het gekoppelde gepseudonimiseerde bestand biedt de mogelijkheid voor dat hele zieketraject bovenstaande aspecten in kaart te brengen, veranderingen te monitoren en public health beleid aan te passen. Echter, de juridische haalbaarheid van koppeling moet eerst in kaart gebracht en geregeld worden. Pas als het project en de koppeling juridisch geborgd zijn, kan de partijen verzocht worden de patiëntdata te leveren. CBS zou als database-beheerder kunnen fungeren met in achtname van de Wet op het Centraal bureau voor de statistiek (hierna: CBS-wet), de AVG en de juridische voorwaarden met betrekking tot het gebruik van de remote access omgeving van het CBS..

Projectvoorstel Koppeling databestanden 15 jan 2021

Beschrijving waarom elke dataset nodig is voor het project

- **Osiris:** In deze database zijn vanaf het begin van de epidemie door de GGD persoonsgegevens ingevoerd van alle positief geteste personen die door laboratoria gemeld werden bij de GGD, omdat het een meldingsplichtige infectieziekte is. Dit is dus de meest complete dataset met alle positief geteste personen. Welke onderliggende aandoeningen deze personen hadden en welk zorgtraject er was, is daarin echter zeer beperkt of niet terug te vinden. Dit kan alleen als de OSIRIS data gekoppeld zijn aan data met goed inzicht in de medische voorgeschiedenis en medicatiegebruik van deze patiënten (zoals te vinden in Vektis dataset). Wel zal in Osiris, na start van vaccineren, gevraagd worden te noteren bij de melding of de patiënt gevaccineerd is of niet. Hierdoor wordt het mogelijk voor grotere groepen patiënten te bepalen of er sprake is van vaccinfalen. Daarmee kunnen preventie strategieën of de strategie voor hervaccinatiecampagnes worden aangescherpt. Deze data staan nog niet toe om de vaccineffectiviteit te bepalen, want daarvoor moet bekend zijn hoeveel van de totale medische risicogroep gevaccineerd werden. De data over vaccinatie van de gehele doelgroep zijn alleen te achterhalen uit het vaccinatieregister.
- **Coronit:** Enkele maanden na de start van de epidemie werden teststraten geïnitieerd met daarin registratie van een beperkt aantal persoonsgegevens en het testresultaat: of positief of negatief. Deze dataset geeft dus informatie om te kunnen bepalen hoe vaak verschillende personen/risicogroepen (identificatie van de risicogroepen d.m.v. koppeling met de Vektis-dataset) getest worden en wie er uiteindelijk positief was of opnieuw werd (i.g.v. herinfectie).
- **Vaccinatieregister:** Bij de introductie van vaccinatie in Nederland zal worden geregistreerd bij wie welk vaccin wanneer werd toegediend. Dat maakt het mogelijk om in dit onderzoek te bepalen wat de vaccineffectiviteit is (via koppeling aan Coronit data), of specifieke vaccins bij specifieke risicogroepen meer of minder effectief zijn in reductie van gecompliceerd beloop van COVID-19 (via koppeling met NICE en Vektis data), en wanneer het beschermend effect van vaccinatie is uitgewerkt. Informatie over het effect van vaccinatie op verkorten van het herstel na COVID-19 kan hiermee ook worden verkregen. Dit is van belang wanneer vaccins door matige effectiviteit een niet-optimale bescherming bieden tegen infectie of ernstige ziekte.
- **NICE:** Deze dataset staat toe te zien wie er van de positief geteste personen uiteindelijk is opgenomen in het ziekenhuis of IC, hoe lang de opname was en wie er tijdens de opname overleed.
- **Vektis:** in deze dataset zijn Vektis-data over zorggebruik op basis van declaratiegegevens opgenomen. Die dataset helpt om te bepalen wat de zorgconsumptie vóór de COVID-19 infectie was. Onder andere gegevens over gebruikte medicatie bij de risicogroepen (b.v. recente chemotherapie, hart- en longmedicatie, insuline/orale antidiabetica, verschillende soorten immuunsuppressiva) zullen kunnen verhelderen welk risico dat oplevert voor COVID-19 infectie, gecompliceerd beloop en zorgconsumptie. Daarnaast zijn de gegevens over de zorgconsumptie post-COVID-19 hieruit te verkrijgen die inzicht bieden over het optreden van complicaties inclusief de zorgbehoefte daarbij tijdens herstel per risicogroep.
- **CBS:** deze dataset biedt inzicht in socio-demografische kenmerken die nodig zijn voor bepaling van zowel COVID-19 gerelateerde aspecten (overlijden tijdens ziekte of juist in de herstelfase na opname vanwege COVID-19) als van mogelijke bijdragende aspecten voor virus-expositie en beloop van ziekte (gezinsgrootte, zwangerschap/recente geboorte, SES).

Als bij alle betrokken partijen de wettelijke basis bestaat voor het bezit en gebruik van bronbestanden met specifieke kenmerken, zoals BSN, en sprake is van doelbinding als bedoeld in artikel 5 AVG, is het mogelijk om verschillende bronbestanden te koppelen op gedeelde karakteristieken door het CBS. Daardoor ontstaan gepseudonimiseerde gekoppelde databestanden die beheerd worden door CBS en die voor onderzoek gebruikt kunnen worden, waarbij privacy van de individuele patiënten in die bestanden gewaarborgd blijft door te werken in een beveiligde CBS-omgeving die voldoet aan de CBS-wet (artikel 3 m.b.t. statistisch onderzoek van overheidswege en artikel 37 m.b.t. privacy borging) en de AVG <https://www.cbs.nl/nl-nl/onze-diensten/maatwerk-en-microdata/microdata-zelf-onderzoek-doen>.

Verwachte projectresultaten

Het gekoppelde databestand wordt periodiek geactualiseerd, zodat de verschillende fasen van de epidemie in Nederland adequaat en accuraat zijn opgenomen in de data. Uitkomsten bij een eenmalige analyse van gekoppelde data is te afhankelijk van temporele componenten in een zich ontwikkelende epidemie en aanpassing van het zorgsysteem aan deze nieuwe infectieziekte, dus herhaalde meetmomenten en onderlinge vergelijking zijn daarbij noodzakelijk.

A. De analyse van alle gekoppelde bestanden maakt mogelijk te bepalen voor de publieke gezondheidszorg:

1. De vaccin-effectiviteit van de verschillende vaccins die tijdens de komende periode in Nederland zullen worden geïntroduceerd voor ouderen en voor de verschillende medische risicogroepen onder die leeftijdsgrens. Effectiviteit van het vaccin kan worden bepaald op
 - het aantal positieve testen (Coronit)
 - het aantal ziekenhuisopnames/IC opnames/opnameduur (NICE)
 - het aantal overlijden tijdens of na opname (CBS)
 - het post-COVID beloop en zorgconsumptie/revalidatietraject daarbij (CBS en Vektis)
2. De vaccinatiegraad onder de verschillende medische risicogroepen na introductie
3. Bepaling van testfrequentie en kans op positieve test in risicogroepen en vervolgens bij een positieve test de kwantificering van het risico op opname/complicaties buiten het ziekenhuis voor de verschillende patiëntencategorieën.
4. Kwantificering van het risico op gecompliceerd beloop tijdens opname en daardoor
 - a. De mogelijkheid risicogroepen te kunnen rangschikken op grootte van risico, waardoor betere afwegingen over hervaccinatie kunnen worden gemaakt.
 - b. De mogelijkheid verschillende patiëntencategorieën optimaal te kunnen voorlichten over de noodzaak tot COVID-infectiepreventie gezien het risico op complicaties (b.v. bij afwezige vaccinatierespons).
 - c. In de toekomst kan ook worden bepaald welke patiëntencategorieën een risico hebben op herinfectie en bij wie een tweede ziekte episode gecompliceerd belooft. Ook dat is van belang voor handhaving van hygiëne/sociale maatregelen door deze risicogroepen in de toekomst en/of voor uitbreiding van vaccinatie naar huishoudcontacten van deze personen.

De initiële (zeer) voorlopige selectie van groepen patiënten die in aanmerking komen voor vaccinatie door de Gezondheidsraad kan met deze data aangevuld en gemodificeerd worden. De resultaten van de statistische analyses worden gepubliceerd in de tweede helft van 2021 en zullen de uitkomsten worden gedeeld met de Gezondheidsraad, zodat er aanpassingen van het vaccinatiebeleid kunnen worden voorgesteld. Ook kan met onderzoeksresultaten verkregen uit de eerste 2 jaar van prospectieve data-verzameling na de eerste vaccinatieronde met de eerste generatie vaccins bij een volgende vaccinatiecampagne met effectiever en/of veiliger tweede generatie vaccins doelgerichter worden gekozen voor selectieve vaccinatie van hen die daarbij het grootste voordeel van zullen ondervinden. Deze data zullen worden gepubliceerd en gedeeld met VWS, de Gezondheidsraad, specialistenverenigingen en de patiëntenverenigingen.

B. Analyse van de gekoppelde Vektis- en NICE-bestanden maakt mogelijk de volgende uitkomsten en algoritmen te bepalen of te ontwikkelen voor de verschillende patiëntencategorieën in de curatieve zorg:

1. Overall risico op IC-opname en overlijden na opname
2. Behandelduur: klinische ligdagen, IC-opnameduur, eventuele overige behandeling
3. Complicatierisico tijdens opname (overlijden, IC-opname, mechanische beademing, niervervangende therapie, trombose, cardiale complicaties, vroeggeboorte, neonatale infecties)
4. Complicatierisico en zorgvraag na opname (o.a. overlijden, heropname, polikliniek bezoek, medicatiebehoefte, bezoek aan huisarts, fysiotherapeut, revalidatiezorg, Eerstelijns Verblijf (ELV), wijkverpleging en psychologen)
5. Ziektelast van COVID-19 voor de curatieve zorg: zorgvraag en zorgkosten, in- en extramuraal.
6. Uitkomstindicatoren voor COVID-19 zorg kunnen hiermee worden ontwikkeld en gevalideerd vanuit het oogpunt van uitkomstgerichte zorg en kwaliteit van COVID-zorg.

Deze data worden prospectief in de NICE-bestanden ingevoerd zolang het om op de verpleegafdeling of de IC opgenomen patiënten gaat. Eerdere en latere zorgconsumptie kan worden bepaald uit declaratiegegevens uit de Vektis-database. Omdat er van wordt uitgegaan dat zorgconsumptie vooral in het eerste jaar na opname nog hoog is, zal er minimaal 1 jaar na elke golf gemeten moeten worden. Voorlopige overzichten kunnen dus vanaf het eerste jaar na initiatie van de koppeling verwacht worden. Voor een volledig overzicht is een termijn van 4 jaar nodig.

Tijdspad

Vierjarig doorlopend onderzoek dat herhaaldelijk prospectief verzamelde data over nieuwe patiëntengroepen analyseert en daardoor regelmatig input kan leveren voor de bijsturing van het bestrijdings- en zorgmanagementbeleid door publicatie van tussentijdse inzichten en daarmee ook input voor publiekscommunicatie.

Financiering

Via een opdracht van VWS en financiering vanuit het door VWS gealloceerde onderzoeksbudget aan Cib willen we deze aspecten in een continu geactualiseerde databank analyseren en monitoren met behulp van meerdere onderzoekers.

Voorwaarden

1. Juridische borging van de privacy als bedoeld in de CBS-wet en de AVG (en eventuele andere van toepassing zijnde wet- en regelgeving) is een essentiële voorwaarde om het project te

- kunnen starten en wordt door de betrokken organisaties getoetst. Daarbij gaat het onder meer om de wettelijke grondslagen, doelbinding en proportionaliteit.
2. Een Privacy Impact Assessment (PIA) zal vooraf moeten worden verricht dat de risico's van verwerking van persoonsgegevens in kaart brengt.
 3. Om een analyse van gekoppelde bronbestanden te kunnen maken, is het verder nodig een opdracht te krijgen voor het verrichten van dit onderzoek vanuit VWS. Dat betekent dat de noodzaak van het onderzoek onderkend wordt door VWS en daarmee ook door de deelnemende partijen en de zorgverzekeraars. De resultaten van de statistische en wetenschappelijke analyses die in de beschermde dataset, de "Remote Access"-omgeving (RA), van het CBS gegenereerd worden, worden gepubliceerd en dienen hun weg te vinden naar VWS en de uitvoerende partijen.
 4. Financiële ondersteuning voor het inrichten van onderzoeksgroepen vanuit de deelnemende instanties en voor de technische ondersteuning bij koppeling en onderhoud van de gekoppelde bestanden.
 5. Voor het verrichten van het onderzoek is het verkrijgen van een METC-verklaring noodzakelijk dat het onderzoek niet WMO-plichtig is.
 6. Een consortium van deelnemende partijen dient gevormd te worden die elk afzonderlijk verantwoordelijk zijn voor de aangeleverde data en die gezamenlijk verantwoordelijk zijn voor verzamelde data en de geleverde uitkomsten.
 7. De gekoppelde bronbestanden zijn zo gelinkt op persoonsgegevens, dat er de grootst mogelijke match is tussen die bestanden voor elk individu. De gebruikte koppeling kan dus via BSN (tenzij dat juridisch onmogelijk is) of op basis van andere gedeelde persoonsgegevens, mits deze gegevens tijdig aangeleverd kunnen worden. Na koppeling worden de gegevens geanonimiseerd, waardoor op een veilige manier herhaalde analyse en prospectieve monitoring tijdens de COVID-19 epidemie mogelijk worden.
 8. De deelnemende partijen committeren zich aan het Publicatiebeleid van het CBS (zie bijlage 1).

Praktische uitvoering

Indien de opdracht tot het verrichten van dit onderzoek is verkregen en de noodzakelijke wettelijke kaders met betrekking tot privacy zijn getoetst door de verschillende partijen, kan een projectplan worden geschreven door de projectgroep. Daarin zal ook een gedetailleerde financiële onderbouwing worden gegeven, waarvoor geschat wordt dat naast 2 onderzoekers voor het uitwerken hiervan 4 onderzoekers/epidemiologen noodzakelijk zijn gedurende 4 jaar. Twee daarvan zullen bij het RIVM afdeling Epidemiologie worden aangesteld en 2 bij de stichting NICE - Vektis in samenwerking met het AMC. Het beheer en onderhoud van het gekoppelde databestand zal worden verricht door het CBS. Kosten hiervan worden in de financiële onderbouwing meegenomen. Toegang tot onderdelen van deze database zal begeleid worden door het CBS, nadat de expliciete vraagstelling tevoren is vastgesteld in samenspraak met VWS. Toegang van derden tot deze gekoppelde database is alleen mogelijk na autorisatie door de projectgroep. Bij de financiële planning wordt ook opgenomen dat er voor de kosten van dataextractie (startkosten, maandelijkse kosten per analist en de kosten van regelmatige export van output) wordt gecompenseerd.

Publicaties

Verkregen (tussentijdse) uitkomsten die van belang zijn voor de bestrijding van het virus en het vaccinatiebeleid en die verkregen zijn via de RA-omgeving van het CBS worden gepubliceerd en

zullen worden gedeeld met VWS, RIVM en de Gezondheidsraad. Uitkomsten van onderzoek naar het traject in de curatieve zorg die van belang zijn voor de gezondheidszorgplanning en zorgkwaliteitsverbetering zullen worden gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften en in richtlijnen voor zorginrichting voor zorgprofessionals en worden gedeeld met VWS. Publicatie van wetenschappelijke data in tijdschriften wordt actief nagestreefd, waarbij de aanlevers van de bronbestanden vanuit CBS, Vektis, NICE en CORON-IT naast de RIVM-werkgroepleden en onderzoekers in de lijst van auteurs worden opgenomen, indien er actief is meegewerkt aan 1) data-aanlevering, 2) analyse of 3) schrijven van de publicatie of 4) interpretatie van de bevindingen, conform de standaard voor peer-reviewed, wetenschappelijke publicaties.

Initiërende instanties en projectgroepvertegenwoordigers

- Vanuit NICE: [redacted] 5.1.2e [redacted] AMC)
- Vanuit Vektis [redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e
- Vanuit RIVM-Epidemiologie: [redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e
[redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e
- Vanuit RIVM-LCI: [redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e
- Vanuit CBS [redacted] 5.1.2e [redacted]
- Vanuit Zorgverzekeraars Nederland: [redacted] 5.1.2e [redacted] 5.1.2e