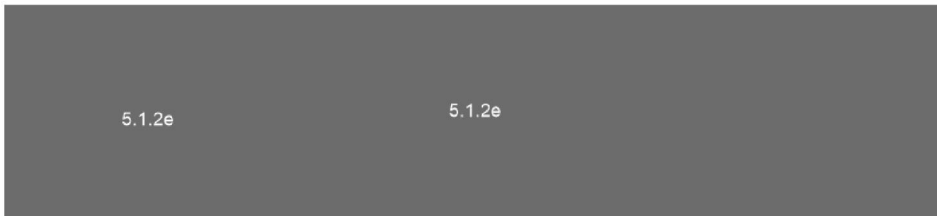


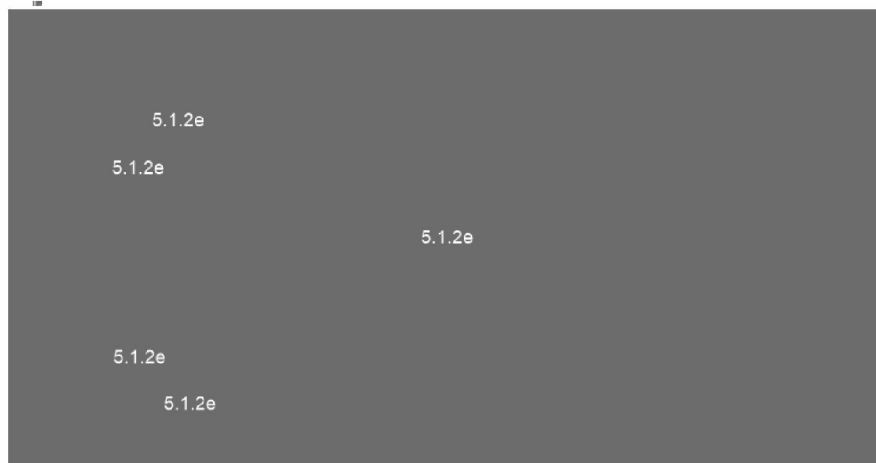
## Format Clb programmabudget: Onderzoeksproject

### Vaccinatie tegen SARS-CoV-2: hoe goed werken de vaccins bij bewoners en medewerkers van verpleeghuizen?

#### Auteurs:



#### Adviesgroep



#### Regio:

Amsterdam

Regio Noord-Holland/Flevoland

Aantal woorden: 1662

(Maximaal 4000 woorden)

#### Versiebeheer

Versie	Datum	Status	Verzendlijst

Clb\_Onderzoeksproject-COVIDvaccinatie-VH-v6\_nafeedback

1	22 maart 2021	Concept					
2	23 maart 2021	Concept					
3	24 maart 2021	Concept				5.1.2e	
			5.1.2e	5.1.2e	5.1.2e		5.1.2e
4	31 maart 2021	Definitief				5.1.2e	
			5.1.2e	5.1.2e	5.1.2e	e	5.1.2e
5	15 april 2021	Concept na feedback					
6	16 april 2021	Definitief na feedback					
						5.1.2e	
7	30 april 2021	Gereviseerde versie na feedback van RAC/REC	5.1.2e				

## 1. Projectbeschrijving

### 1.1 Achtergrond en relevantie voor de volksgezondheid (max 500 woorden)

Op 27 februari 2020 werd de eerste SARS-CoV-2 infectie in Nederland vastgesteld. Sindsdien zijn er veel maatregelen toegepast met als doel de epidemie in Nederland in te dammen. Een doorbraak op het gebied van preventie kwam toen de eerste COVID-19 vaccins werden goedgekeurd eind 2020. Momenteel zijn er vier COVID-19 vaccins goedgekeurd: Pfizer-BioNTech (2 doses nodig), Moderna (2 doses), AstraZeneca (2 doses) en Janssen (1 dosis).

De COVID-19 vaccinatie strategie in Nederland is erop gericht om mensen met een verhoogd risico op SARS-CoV-2 infectie en mensen met een verhoogd risico op ernstig ziektebeloop het eerst te vaccineren: ouderen en mensen met onderliggend lijden [1]. Daarnaast werden ook zorgmedewerkers met prioriteit gevaccineerd. Bewoners en medewerkers van verpleeghuizen waren hierom al snel aan de beurt voor vaccinatie. Voor de start van vaccinatie waren er veel uitbraken van SARS-CoV-2 in verpleeghuizen, met veel doden. Indien er sprake is van een SARS-CoV-2 besmetting in een verpleeghuis wordt er volgens een ring principe getest. Hierbij worden alle bewoners en medewerkers van de afdeling – of kleinst mogelijk afsluitbare eenheid – getest.

In Nederland worden momenteel drie vaccins gebruikt in het nationale vaccinatie programma: Pfizer-BioNTech, Moderna en AstraZeneca. De effectiviteit van deze vaccins tegen symptomatische ziekte is in grote randomized controlled trials aangetoond. Pfizer-BioNTech en Moderna hebben een effectiviteit van >90% zien tegen symptomatische SARS-CoV-2 infecties [2, 3]. AstraZeneca heeft een effectiviteit van 62-70% [4]. Deze onderzoeken zijn echter gedaan in selecte populaties onder strikte voorwaarden. De effectiviteit kan anders zijn in minder geselecteerde populaties. Daarnaast hadden de meeste deelnemers in deze studies een leeftijd van onder de 65 jaar [2-4]. De vaccin effectiviteit kan echter anders zijn in oudere populaties; wegens immuun-veroudering is de vaccin respons vaak lager in ouderen. Eerder onderzoek vond dat de antibody respons lager was onder inwoners van verpleeghuizen dan onder (jongere) zorgmedewerkers na vaccinatie met Pfizer-BioNTech [5], hoewel de response wel zichtbaar was [6]. Daarnaast kan een enkele dosis van Pfizer-BioNTech de SARS-CoV-2, indien het infectie niet voorkomt, wel de viral load verminderen en hierdoor de kans op uitbraken en transmissie binnen verpleeghuizen verminderen [7]. Een onderzoek in Denemarken onder bewoners en medewerkers van verpleeghuizen vond een effectiviteit van 64% en 90% na twee doses met het Pfizer-BioNTech vaccin onder respectievelijk bewoners van verpleeghuizen en zorgmedewerkers [8]. Na één dosis werd onder bewoners van verpleeghuizen geen effectiviteit van het vaccin gevonden en onder zorgmedewerkers was de effectiviteit 17% [8].

Naast deze Deense studie is er nog geen “real-world” informatie beschikbaar over de effectiviteit van de vaccines bij deze kwetsbare oudere populatie. Een eerste analyse o.b.v. data uit het elektronisch-patiëntendossier systeem YSIS, die in veel verpleeghuizen wordt gebruikt, is aanstaande. Het is van groot belang te weten wat de vaccin effectiviteit in de praktijk van verpleeghuizen is; een hoge vaccin effectiviteit betekent dat er bijvoorbeeld maatregelen veilig afgeschaald kunnen worden. Daarom willen we onderzoeken wat de vaccin effectiviteit is van SARS-CoV-2 vaccinatie onder bewoners van verpleeghuizen; we willen hierbij zowel de vaccin effectiviteit tegen infectie als symptomatische ziekte als mortaliteit bepalen. Medewerkers van de verpleeghuizen worden, behalve met Pfizer-BioNTech, ook met Moderna en AstraZeneca gevaccineerd [9], wat ook de mogelijkheid biedt om naar de vaccinatie effectiviteit van deze vaccins te bekijken. Inzichten in vaccinatie effectiviteit in de oudere populatie, maar ook in zorgmedewerkers van de verpleeghuizen, kan implicaties hebben voor zowel het test- en vaccinatiebeleid, als de algehele maatregelen.

## **1.2 Relatie met andere projecten**

Een dergelijk onderzoek is nog niet eerder in Nederland uitgevoerd. Het past echter binnen de onderzoeksagenda van de GGD Amsterdam Afdelingen Infectieziekten.

## **1.3 Doelstelling(en) van het onderzoek**

Het primaire **doel** van dit onderzoek is om te onderzoeken wat de vaccinatie effectiviteit van SARS-CoV-2 vaccinaties is ten aanzien van SARS-CoV-2 infectie, symptomatische ziekte en mortaliteit onder bewoners van verpleeghuizen. Een mogelijk tweede **doel** zou zijn om hetzelfde te bepalen onder (zorg)medewerkers van verpleeghuizen.

## **1.4 Vraagstelling(en) van het onderzoek**

### **Vraagstellingen:**

1. Wat is de vaccinatie effectiviteit van SARS-CoV-2 vaccinatie (2 doses) onder bewoners van verpleeghuizen?
  - a. Wat is de vaccinatie effectiviteit van één vaccin dosis?
2. Wat is de vaccinatie effectiviteit van SARS-CoV-2 vaccinatie (2 doses) onder medewerkers van verpleeghuizen, per vaccin (Pfizer, Moderna, AstraZeneca)?
  - a. Wat is de vaccinatie effectiviteit van één vaccin dosis?

## **1.5 Onderzoeksplan (methode, werkwijze en analyseplan)**

### Gang van zaken in verpleeghuizen bij (verdenking op) uitbraak

In verpleeghuizen worden bewoners en medewerkers laagdrempelig bij klachten getest op SARS-CoV-2. Bij één vastgestelde infectie in een unit van een verpleeghuis, worden bewoners en medewerkers volgens een ring principe getest. Dit houdt in dat mensen wonend of werkzaam of dezelfde afdeling als van de index gedurende een periode wekelijks getest worden, totdat er geen nieuwe besmettingen meer worden gevonden. Data over testen en vaccineren worden in de elektronische patiëntendossiers genoteerd.

### Deelname aan studie

Het plan voor dit onderzoek is om met een aantal verpleeghuizen de afspraak te maken dat wanneer er een uitbraak komt we o.b.v. de data uit de verpleeghuizen de vaccinatie effectiviteit gaan meten.

Als een SARS-CoV-2 uitbraak wordt vastgesteld in een afdeling van een verpleeghuis, zal het verpleeghuis benaderd worden om deel te nemen aan de studie. Aangezien het testen in principe al wordt gedaan op veel locaties als routine, hoeven voor dit onderzoek geen extra testen uitgevoerd te worden en zullen we gebruik kunnen maken van data die routinematig verzameld zijn en worden.

### Studie design:

Cohort studie van gevaccineerde en ongevaccineerde participanten.

### Onderzoekspopulatie(s):

Bewoners en medewerkers van verpleeghuizen in Amsterdam, Amstelveen en in mogelijk andere GGD regio's (contact loopt). In deze studie maken we onderscheid tussen twee cohorten: bewoners en medewerkers. Beide cohorten zullen bestaan uit gevaccineerde en ongevaccineerde participanten. We gaan er vanuit dat iedereen (gevaccineerd en niet gevaccineerd) dezelfde blootstelling heeft aan het virus. Dit zal mogelijk tot een overschatting van de blootstelling leiden.

### Databronnen en data-extractie:

Clb\_Onderzoeksproject-COVIDvaccinatie-VH-v6\_nafeedback

- Elektronisch patiënt dossier: voor vaccinatiestatus en eerdere testuitslagen
- Test data uit de verpleeghuizen: voor data over uitbraken waarbij getest wordt volgens het ring principe

Idealiter doen we een directe, automatische extractie van de relevante data uit het EPD. Mocht dat niet mogelijk blijken, of slechts mogelijk zijn voor een deel van de data, dan zal (ook) handmatige extractie van de EPD data in een research database (Castor) moeten plaatsvinden door een onderzoeksmedewerker.

Bij deze extractie zullen alleen de relevante gegevens worden geëxtraheerd. In de onderzoeksdatabase zullen geen direct herleidbare gegevens staan (zoals naam en geboortedatum). Er zal waarschijnlijk tevoren een data privacy impact assessment (DPIA) gedaan moeten worden om de AVG risico's in kaart te brengen en daar maatregelen voor te treffen.

#### Gemeten uitkomsten:

##### Uitkomsten:

- SARS-CoV-2 infectie gediagnosticeerd met een positieve PCR test
- Symptomatische COVID-19: Vastgestelde SARS-CoV-2 infectie in een persoon die één of meer symptomen heeft (verkouden, hoesten, verhoging/koorts, keelpijn, reuk- en/of smaakverlies, dyspneu) of klinisch ziek ogen bij lichamelijk onderzoek door een arts.
- Ernstige COVID-19: Vastgestelde SARS-CoV-2 infectie in een persoon die ernstige respiratoire symptomen of tekenen heeft ( $O_2$  saturatie  $<94\%$  bij kamerlicht;  $O_2$  saturatie  $<90\%$  in personen met COPD; of ademfrequentie in rust  $>24$ /min; longafwijkingen bij auscultatie wijzend op pneumonie), of waarvoor ziekenhuis opname volgt.
- Overlijden binnen 28 dagen na vastgestelde SARS-CoV-2 infectie

##### Maten:

Tijdens een gedocumenteerde uitbraak:

- Incidence rate van SARS-CoV-2 infectie
- Incidence rate van symptomatische COVID-19
- Incidence rate van ernstige symptomatische COVID-19
- COVID-19 mortality rate
- VE voor elk van deze vier maten:

##### Onderzoeksvaariabelen:

- SARS-CoV-2 gerelateerde variabelen: Vaccinatiestatus, vaccin type en naam, vaccinatiedatums, SARS-CoV-2 gerelateerde symptomen, datum start symptomen, datum opname ziekenhuis, datum overlijden, (geschiedenis van) SARS-CoV-2 infectie (voor het berekenen van de VE voor de verschillende eindpunten)
- Algemene gezondheid gerelateerde variabelen: BMI, co-morbiditeit, medicatie gebruik en locatie verpleeghuis (om de VE te kunnen corrigeren voor risico factoren voor ernstig ziektebeloop en voor correlatie met locatie)
- Sociaal demografische determinanten: leeftijd en gender (om te kunnen stratificeren op gender en te corrigeren voor leeftijd)
- Verpleeghuis gerelateerde variabelen: aantal bewoners, aantal bedden, locatie, indicatiegebied van de afdeling

Vaccinatiestatus zal als volgt gecategoriseerd worden tijdens de analyse voor VE:

- Volledig gevaccineerd: beide vaccin doses ontvangen waarbij de laatste dosis tenminste 14 dagen voor het begin van COVID-19 uitbraak

Clb\_Onderzoeksproject-COVIDvaccinatie-VH-v6\_nafeedback

- Gedeeltelijk gevaccineerd: één van de twee vaccin doses ontvangen tenminste 14 dagen voor het begin van COVID-19 uitbraak
- Niet gevaccineerd: Geen vaccin doses ontvangen of vaccin ontvangen na start van COVID-19 uitbraak

#### Power analyse

De analyses zullen worden gedaan op basis van gegevens van verpleeghuis afdelingen waar een uitbraak van COVID-19 heeft plaatsgevonden. We gaan uit van een SARS-CoV-2 incidentie van 20% onder ongevaccineerde ouderen (conservatieve estimate), een vaccinatie effectiviteit van 70% (conservatieve estimate), een alpha van 5% en een power van 80%. Daarnaast gaan we ervan uit dat 1 op 5 van de ouderen niet gevaccineerd is (Persoonlijke Comm., 5.1.2e). We zouden dan een sample size nodig hebben van N=276. Omdat er sprake is van een studie met verschillende clusters (één unit of afdeling met een uitbraak is een cluster), is een correctie in de sample size nodig. We gaan uit van een design effect van 2; de benodigde sample size zal daarom 552 zijn, onder wie n=92 ongevaccineerde en n=460 gevaccineerde verpleeghuisbewoners. Uitgaande van een gemiddelde omvang van 40 bewoners per verpleeghuisafdeling betekent dit dat we 14 verpleeghuisafdelingen met een uitbraak zouden willen includeren.

#### Analyseplan

Op welke wijze worden de gegevens geanalyseerd zodat een antwoord op de vraagstelling(en) wordt verkregen?

In beide cohorten zal de incidence rate van SARS-CoV-2 infectie, symptomatische infectie, ernstige COVID-19 en mortaliteit berekend worden voor volledig gevaccineerde (2 doses), partiel gevaccineerde en ongevaccineerde participanten. Vaccin effectiviteit zal als volgt worden berekend:

Cox proportional hazards regressie zal gebruikt worden om de vaccin effectiviteit te berekenen gecorrigeerd voor leeftijd.

Voor de start van het onderzoek zal het onderzoeksplan in meer detail uitgewerkt worden.

## **Projectplan**

### **2.1 Projectstructuur en partners**

De projectgroep bestaat uit de onderzoekers, 5.1.2e en 5.1.2e (allen GGD Amsterdam). De adviesgroep zal bestaan uit onderzoekers en klinici van de Afdelingen Infectieziekten (IZ) en Hygiëne en Inspectie van de GGD Amsterdam, het Amsterdam UMC en eventuele andere GGD-en in de regio (contact loopt).

Omdat de data routinematig in de verpleeghuizen verzameld zijn en worden, is de projectstructuur relatief eenvoudig. Data verzameling zal deels retrospectief en deels prospectief gebeuren. Door de combinatie van meerdere verpleeghuizen en longitudinale data zal de dataset waarschijnlijk van grote omvang zijn. De data management zal hierdoor tijdrovend zijn; daarom is een flink aantal uren nodig voor het opschonen van data. De verwachting is dat de data analyse vervolgens niet veel tijd zal kosten.

Aan de start zal de adviesgroep online bijeenkomen, waarbij doel, onderzoeksvragen en de te volgen methodologie nader gedefinieerd zullen worden. Hierna zal de data verzameling van start gaan, waarbij de onderzoeker-epidemioloog 5.1.2e en de 5.1.2e contact zullen zoeken en onderhouden met verpleeghuizen. De onderzoeker 5.1.2e zal daarna aan de data management en analyse werken onder

directe begeleiding van 5.1.2e Interim resultaten zullen worden rondgestuurd en besproken in online vergaderingen. Een concept manuscript zal vervolgens worden geschreven door de onderzoeker en worden voorgelegd aan de adviesgroep voor commentaar. Het commentaar van de adviesgroep zal besproken en verwerkt worden. Het manuscript zal vervolgens aangeboden worden aan het *Infectieziekten Bulletin* en aan een internationaal peer-reviewed tijdschrift.

## 2.2 Ondersteuning

Ondersteuning zal geboden worden door de teams Onderzoek, Algemene Infectieziekten en Hygiëne en Inspectie van de Afdeling IZ van de GGD Amsterdam, alsmede door het Amsterdam UMC. Statistische en epidemiologische begeleiding zijn daarmee belegd.

## 2.3 Globaal tijdspad voor de gehele periode

Tabel 1 - Voorbeeldtabel Tijdspad project

Onderdeel	Jaar/maand
Start – voorbereiding dataverzameling	Juni 2021
Dataverzameling	Juni 2021 – Oktober 2021
Analyse	November – December 2021
Rapportage	Januari 2022
Disseminatie resultaten	Januari 2022
...	

## 2.4 Rapportage en disseminatie resultaten

De resultaten zullen besproken worden op interne seminars van de GGD Amsterdam, bijeenkomsten van de Academische Werkplaats Publieke Gezondheid Noord-Holland-Flevoland 'Sarphati', de Transmissiedag, het Nationaal Congres Volksgezondheid en op andere relevante symposia in Nederland. De resultaten zullen gedeeld worden met collega's van Hygiëne en Inspectie, de verpleeghuizen en RIVM.

De bevindingen zullen worden opgeschreven in een manuscript dat zal worden aangeboden aan het *Infectieziekten Bulletin* en in een in het Engels gesteld manuscript voor een internationaal peer-reviewed tijdschrift.

Een projectverslag en financiële verantwoording zullen aan het Clb worden aangeboden.

## 2.5 Risico's

Aangezien het om routinematig verzamelde data gaat is er geen risico van dit onderzoeksproject voor de participanten.

### 3. Referenties

1. Ministry of Health Welfare and Sport. Available at: file:///W:/Downloads/kamerbrief-over-de-uitwerking-vaccinatiestrategie-covid-19.pdf. Accessed 22 March 2021.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020; 383:2603-15.
3. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020; 384:403-16.
4. Voysey M, **5.1.2e** SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* 2021; 397:99-111.
5. Canaday DH, Carias L, Oyebanji OA, et al. Reduced BNT162b2 mRNA vaccine response in SARS-CoV-2-naïve nursing home residents. *medRxiv : the preprint server for health sciences* 2021:2021.03.19.21253920.
6. Salmerón Ríos S, Mas Romero M, Cortés Zamora EB, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 vaccine in frail or disabled nursing home residents: COVID-A study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2021; n/a.
7. McEllistrem MC, Clancy CJ, Buehrle DJ, Lucas A, Decker BK. Single dose of a mRNA SARS-CoV-2 vaccine is associated with lower nasopharyngeal viral load among nursing home residents with asymptomatic COVID-19. *Clinical Infectious Diseases* 2021.
8. Moustsen-Helms IR, Emborg H-D, Nielsen J, et al. Vaccine effectiveness after 1st and 2nd dose of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in long-term care facility residents and healthcare workers – a Danish cohort study. *medRxiv* 2021:2021.03.08.21252200.
9. Rijksoverheid. Volgorde vaccinatie zorgmedewerkers. Available at: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/coronavirus-vaccinatie/volgorde-van-vaccinatie-tegen-het-coronavirus/volgorde-vaccinatie-zorgmedewerkers>. Accessed 23 maart 2021.

### 4. Werkplan en begroting

#### 4.1 Planning personeel en materiaal

Tabel 2 - Financieel overzicht project

Investeringsoverzicht*	Jaar	Bedrag [€]
Personeel	2021	<b>5.1.2b</b>
Personeel	2022	<b>5.1.2b</b>
Subtotaal personeel		
Materiaal	n.v.t.	
Subtotaal materiaal		0
Diagnostiek	n.v.t.	0
Overige kosten		0
...		
Totaal		<b>5.1.2b</b>

\*facultatief: weergave andere financieringsbronnen



## 4.2 Gedetailleerd werkplan en begroting

Tabel 3 - Gedetailleerd werkplan en personele begroting

Detailplanning (voorbeeld)	Functie	Taakomschrijving	Uren	Bedrag in €
Vorbereiden: Nader literatuuronderzoek pilot vragenlijst deelnemers uitnodigen afstemmen met andere partijen	Arts (@86 per uur) Onderzoeker (@86 per uur)	Afstemmen met de verpleeghuizen, standard operation procedure opstellen	29 (0.1 fte op een 36 uurs werkweek voor de arts en onderzoeker)	5.1.2b
Dataverzameling	Arts (@86 per uur) Onderzoeker (@86 per uur)	Data verzameling zal routine matig gebeuren bij de verpleeghuizen. De arts en onderzoeker zullen controles uitoefenen en het contact behouden tussen de verpleeghuizen en GGD.	144 (0.1 fte op een 36 uurs werkweek voor de arts en onderzoeker)	5.1.2b
Data schonen en analyseren	Onderzoeker (@86 per uur)	Data schonen en klaarmaken voor analyse; statistische analyse	173 (0.6 fte op een 36 uur week)	5.1.2b
Rapportage	Onderzoeker (@86 per uur)	Abstracts, posters, dia's en manuscript maken	58 (0.4 fte op een 36 uur week)	5.1.2b
...				
Totaal				5.1.2b

## 5. Ondertekening

Projectleider

Datum

Hoofd verantwoordelijke eenheid / Projectdirecteur van de regio ....

Datum