



Nieuwe Achtergracht 100
1018 WT Amsterdam

PO-Box 2200
1000 CE Amsterdam
Phone +31 (0) 20 5.1.2e
5.1.2e @ggd.amsterdam.nl
5.1.2e @ggd.amsterdam.nl

To: Leden van de RAC en REC

Amsterdam, 16 April 2021

Re: Reactie op commentaar RAC voorstel " Vaccinatie tegen SARS-CoV-2: hoe goed werken de vaccins bij bewoners en medewerkers van verpleeghuizen?"

Geachte leden van de RAC en REC,

Allereerst bedankt voor de positieve beoordeling van ons onderzoeksvoorstel en de vragen en suggesties.

Hieronder vindt u een punt-voor-punt overzicht van uw opmerkingen en onze antwoorden, alsmede van de correcties en aanpassingen die naar aanleiding daarvan gemaakt zijn in het onderzoeksvoorstel. In het onderzoeksvoorstel zijn aanpassing t.o.v. het originele document aangegeven in blauw.

Met vriendelijke groet, ook namens de overige auteurs en leden van de adviesgroep,

5.1.2e

GGD Amsterdam
Afdeling Infectieziekten
Amsterdam

Opmerking:

De meerderheid vond het onderzoek (zeer) relevant voor infectieziektebestrijding en geschikt als regio project. Een herziening van met name het onderzoeksplan, de methodologie, is noodzakelijk voordat het voorstel naar een volledige beoordeling kan. Een aantal opmerkingen en adviezen/eisen ter verbetering van de aanvraag werden benoemd.

Antwoord:

Veel dank voor de kritische lezing van ons voorstel en de suggesties voor verbetering. Zie onder voor gedetailleerde antwoorden.

Opmerking 1:

Vanwege de relevantie en ten bate van bruikbaarheid van uitkomsten voor de praktijk wordt de vraag gesteld of resultaten niet veel eerder dan juni 2022 beschikbaar gemaakt zouden moeten worden. *Herzie waar mogelijk de planning.*

Antwoord:

We zijn het er mee eens dat het goed zou zijn als de uitkomsten van deze studie al dit jaar beschikbaar zouden kunnen zijn. We hebben hierom de planning en het werkplan aangepast. We hebben nu meer uren per week voor de data management en de analyses opgegeven, waardoor deze zaken eerder klaar kunnen zijn en we aan het einde van dit jaar al resultaten kunnen hebben. Het budget en het werkplan is aangepast volgens deze aanpassingen in de planning.

Opmerking 2:

Een aantal beoordelaars vinden het moeilijk op basis van de beschrijving van methoden te beoordelen of dit een succesvol project kan worden of twijfelt of de juist methode gekozen is. Alternatieven als de screeningsmethode en test-negative design worden benoemd. Hieronder worden ook een aantal specifieke verhelderende vragen gesteld. *Werk de methoden verder uit om beoordeling mogelijk te maken.*

Antwoord:

We hebben de vragen hieronder beantwoord zodat de onderzoeksopzet nu hopelijk duidelijker is.

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. Indien alle bewoners van een verpleeghuis gevaccineerd zijn, zullen er mogelijk geen SARS-CoV-2 infecties plaatsvinden (en dus geen uitbraak); dit is inderdaad een limitatie van onze studie opzet. Het design van de studie wordt echter een stuk ingewikkelder en de studie veel groter wanneer hier rekening mee gehouden zou worden. De eenvoud van dit project maakt dat we relatief snel resultaten kunnen produceren die meer inzicht kunnen geven in de effectiviteit van vaccinatie binnen verpleeghuizen waar een uitbraak plaats vindt.

Hoewel een test-negative design een mooie methode is, hebben we dit design niet nodig binnen deze studie, omdat er bij een uitbraak in principe wekelijks getest wordt binnen de verpleeghuizen volgens een ringprincipe. Daardoor hebben we uitkomsten van cumulatieve infectie, ziekte, en mortaliteit.

Opmerking 3:

Een goede registratie van gegevens over uitbraken (o.a. vaccinatie status en testuitslagen) door verpleeghuizen en GGD is essentieel voor het slagen van dit onderzoek. Dit geldt vooral als meerder verpleeghuizen GGD bijdragen aan het onderzoek. *Beschrijf de beschikbare databronnen en geef aan hoe gegevensverzameling geüniformeerd wordt.*

Antwoord:

Een goede registratie is inderdaad essentieel voor een goed verloop van dit onderzoek. Voor dit onderzoek zullen we data gebruiken uit de elektronische patiënt dossiers, waarin COVID-19 vaccinatiestatus en COVID-19 testuitslagen vermeld staan. De dataverzameling voor deze studie begint op het moment dat er een uitbraak plaatsvindt in een verpleeghuis, gedefinieerd als één bevestigde SARS-CoV-2 infectie bij één of meerdere bewoners. Alle bewoners van dezelfde afdeling zullen vervolgens volgens het protocol wekelijks met een PCR getest worden via een ring principe. We hebben aan het voorstel nu een kopje met "data bronnen" toegevoegd

Opmerking 4:

Het vaststellen van symptomatologie in verpleeghuisbewoners is vaak lastige – met name op PG afdelingen. *Maak expliciet hoe hiermee wordt omgegaan aangezien het 2 van de uitkomsten betreft.*

Antwoord:

We hebben nu de volgende definities toegevoegd:

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 met ernstige respiratoire symptomen of tekenen (O_2 saturatie < 94% bij kamerlucht; < 90% in personen met COPD; of ademfrequentie in rust > 24/min; longafwijkingen bij auscultatie wijzend op pneumonie), of waarvoor ziekenhuis opname volgt.

Opmerking 5:

Er zijn geen kosten voor labwerk opgenomen. *Maak expliciet wie ringonderzoek dient uit te voeren of reeds heeft uitgevoerd. Neem ook eventuele sequentie data mee.*

Antwoord:

Het ringonderzoek wordt door de verpleeghuizen in overleg met de afdeling Hygiëne & Inspectie van de GGD uitgevoerd. Het labwerk wordt dus al standaard uitgevoerd en hiervoor hoeven geen extra kosten doorgevoerd te worden. Sequentie wordt niet standaard gedaan door de laboratoria, maar typering van varianten is geen expliciet onderdeel van onze studie opzet. Indien sequentie data van een deel van de cases beschikbaar zijn, zullen die wel als contextuele informatie dienen: betreft het een uitbraak van een bepaalde Variant of Concern?

Opmerking 6:

Een grote uitdaging is om vast te stellen of alle personen die meegenomen worden in berekening van vaccin effectiviteit wel echt zijn blootgesteld aan het virus. Hoe onderscheid je of er sprake was van gezamenlijke blootstelling binnen de afdeling of dat er sprake was van individuele blootstelling aan gasten. *Neem dit mee in een betere beschrijving van de methodologie.*

Antwoord:

Het is inderdaad lastig om vast te stellen welke personen wel en niet daadwerkelijk zijn blootgesteld aan het SARS-CoV-2 virus. Afdelingen binnen een verpleeghuis worden echter gezien als huishoudens en om deze reden wordt er ook ringonderzoek gedaan. Bij eerdere uitbraken binnen verpleeghuizen werd gezien dat de meerderheid binnen de afdeling direct of indirect was blootgesteld aan het virus. Omdat het gaat om een vergelijking van twee sub-groepen (gevacineerden en niet gevaccineerden) en deze twee groepen in dezelfde omgeving wonen, is het minder relevant of er daadwerkelijk blootstelling aan het virus heeft plaatsgevonden voor een specifieke bewoner, zolang de blootstelling niet varieert naar vaccinatiestatus. Dit geldt ook voor de grote randomised clinical trials die de vaccine efficacy hebben aangetoond.

Opmerking 7:

Er worden in het voorstel veel onderzoeksvariabelen opgesomd, zonder dat duidelijk is waar deze voor gebruikt worden. *Geef aan waar deze variabelen voor gebruikt zullen worden.*

Antwoord:

We hebben nu beter aangegeven waar de variabelen gebruikt voor zullen worden.

De SARS-CoV-2 gerelateerde variabelen zullen gebruikt worden voor het berekenen van de VE voor de verschillende eindpunten.

De algemene gezondheid gerelateerde variabelen zullen gebruikt worden om de VE te kunnen corrigeren voor bekende risicofactoren voor ernstig ziektebeloop en om te corrigeren voor correlatie binnen verpleeghuizen.

De sociaal demografische determinanten zullen gebruikt worden voor stratificatie op gender (en eventueel leeftijd). Hogere leeftijd en mannelijk geslacht zijn risicofactoren voor ernstig ziektebeloop.

Verpleeghuis gerelateerde variabelen: aantal bewoners, aantal bedden, locatie, indicatiegebied van de afdeling hebben mogelijk effect op contactpatronen, transmissie en dus verloop van de uitbraak. Afhankelijk van de geobserveerde variatie op deze karakteristieken zullen we gestratificeerde data presenteren.

Opmerking 8:

In power berekening wordt uitgegaan van 80% vaccinatie graad onder bewoners. *Geef aan waar deze schatting op is gebaseerd. Geef aan wat de gevolgen zijn van en een hogere vaccinatie graad en hoe daar mee omgegaan wordt.*

Antwoord:

De vaccinatiegraad van 80% is gebaseerd op informele inschattingen van collega's in het veld. Indien de vaccinatiegraad hoger blijkt te zijn dan 80%, zal de power afnemen. Als de vaccinatiegraad lager is dan 80% zal de power toenemen (tot 50%). Power zal ook lager zijn als de vaccinatiegraad lager dan 50% is.

Opmerking 9:

Mogelijk zijn er verschillen tussen verpleeghuisbewoners die besluiten zicht te laten vaccineren of niet die ook invloed hebben op de uitkomsten. *Geef wat de potentiële consequenties zijn en aan hoe hiermee omgegaan wordt.*

Antwoord:

Ja, dat is een belangrijk punt. Om te kunnen corrigeren voor deze confounders is het van belang om te corrigeren voor factoren die mogelijk samen hangen met vaccinatie status, maar ook met (ernstig) ziektebeloop. Hierom willen we de volgende informatie extraheren uit de elektronische patiënt dossiers: leeftijd, gender, opname indicatie, co-morbiditeit, en verpleeghuis locatie.

Opmerking 10:

In hoeverre zijn verschillen tussen verpleeghuizen die invloed hebben op de uitkomsten onderwerp van dit onderzoek en levert dit nuttige informatie voor GGD-en? *Geef aan of en hoe deze variatie meegenomen wordt.*

Antwoord:

We zullen inderdaad mogelijk verschillen zien in vaccinatie en SARS-CoV-2 infectiebeloop tussen verpleeghuizen. Of er inderdaad verschillen zijn willen we ook onderzoeken en indien die er zijn zullen we hiervoor moeten corrigeren bij het berekenen van de vaccinatie effectiviteit. Omdat we afhankelijk zijn van uitbraken is het op voorhand lastig om te zeggen of en hoe groot de variatie tussen de verpleeghuizen zal zijn.

Als er verschillen zijn tussen de verpleeghuizen zal dit een mogelijkheid bieden om de zwakke plekken in de preventie te signaleren.

Opmerking 11:

De vraag wordt gesteld wat dit een regio project maakt. *Maak expliciet op welke manier de resultaten straks bijdragen aan lokaal bestrijdingsbeleid.*

Antwoord:

Dit project is een samenwerking met verschillende andere GGD-en in de regio. Deze GGD-en zijn allemaal nauw betrokken bij de advisering van verpleeghuizen (m.b.t. infectieziekte preventie). Dit onderzoek zal ons meer informatie verschaffen over de noodzaak van de maatregelen die getroffen zijn om SARS-CoV-2 infecties te minimaliseren en zal antwoord geven op de vraag of de maatregelen in stand moeten worden gehouden of afgeschaald kunnen worden indien een hoge vaccinatiegraad behaald is in een verpleeghuis.

Opmerking 12:

De relatief hoge begroting wordt benoemd – de vraag wordt gesteld of dit in verhouding staat tot wat het oplevert. 95 EUR oogt als een erg hoog tarief voor een onderzoeker. *Specificeer aantal uren i.p.v. fte en gebruik daarbij het RIVM urentarief. Reken bij dataverzameling alleen de extra kosten bovenop regulier IZB.*

Antwoord:

We hebben nu het RIVM urentarief gebruikt voor het berekenen van de kosten. We hebben voor zowel de arts als de onderzoeker 86 euro per uur gerekend (schaal 11). De uren nodig voor de arts

en onderzoeker stonden al aangegeven in uren in het originele onderzoeksvoorstel (in Tabel 3, kolom uren). Alle kosten zijn extra kosten bovenop regulier IZB.

De dataverzameling zal relatief weinig tijd per week kosten voor de arts en de onderzoeker. Uit ervaring is echter bekend dat data management en analyses vaak veel tijd kosten. De tijdsplanning is nu zodanig aangepast dat er sneller resultaten zijn; daardoor is er meer tijd nodig van de onderzoeker. Dit is nu opgenomen in het budget.

Door de lagere kosten voor de arts en de onderzoeker, en de kortere tijdsplanning, is het budget iets omlaag gedaan.

Opmerking 13:

1. Aanvullende literatuur

- a. [Reduced BNT162b2 mRNA vaccine response in SARS-CoV-2-naïve nursing home residents](#). Canaday DH, Carias L, Oyebanji OA, Keresztesy D, Wilk D, Payne M, Aung H, Denis KS, Lam EC, Wilson B, Rowley CF, Berry SD, Cameron CM, Cameron MJ, Balazs AB, Gravenstein S, King CL. medRxiv. 2021 Mar 22:2021.03.19.21253920. doi: 10.1101/2021.03.19.21253920. Preprint. PMID: 33791727 **Free PMC article**.
- b. [Immunogenicity of the BNT162b2 vaccine in frail or disabled nursing home residents: COVID-A study](#). Salmerón Ríos S, Mas Romero M, Cortés Zamora EB, Tabernero Sahuquillo MT, Romero Rizo L, Sánchez-Jurado PM, Sánchez-Nievas G, Señalada JJB, García Noguera I, Estrella Cazalla JD, Andrés-Pretel F, Murillo Romero A, Lauschke VM, Stebbing J, Abizanda P. J Am Geriatr Soc. 2021 Mar 25. doi: 10.1111/jgs.17153. Online ahead of print. PMID: 33768521
- c. [Single dose of a mRNA SARS-CoV-2 vaccine is associated with lower nasopharyngeal viral load among nursing home residents with asymptomatic COVID-19](#). McEllistrem MC, Clancy CJ, Buehrle DJ, Lucas A, Decker BK. Clin Infect Dis. 2021 Mar 26:ciab263. doi: 10.1093/cid/ciab263. Online ahead of print. PMID: 33768222
- d. <https://www.ahcanca.org/Data-and-Research/Center-for-HPE/Documents/CHPE-Report-Vaccine-Effectiveness-Feb2021.pdf>

Antwoord:

Dank voor de aanvullende literatuur. We hebben deze meegenomen in het voorstel waar relevant.