

To: 5.1.2e <5.1.2e@uva.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>
Cc: 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>
From: 5.1.2e
Sent: Mon 4/8/2024 4:42:18 PM
Subject: Re: post-COVID case definition for the RECLAIM trial
Received: Mon 4/8/2024 4:42:24 PM

Nee, we mogen de PROMIS-29 pas na informed consent voor het eerst afnemen. Dus voor recruitment en inclusie gebruiken we een eigen oordeel van de patient. In de analyses corrigeren we voor baseline PROMIS scores.

From: 5.1.2e <5.1.2e@uva.nl>
Sent: Monday, April 8, 2024 6:27:37 PM
To: 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>
Cc: 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>
Subject: Re: post-COVID case definition for the RECLAIM trial

Hi 5.1.2e

Dit klinkt goed. Gebruik je een inclusie cutoff op de PROMIS29 vermoeidheidsschaal?

Je hebt gelijk met de WHO criteria, die zijn gewoon warrig geformuleerd. '3 maanden is de norm maar 2 maanden ook'. Zullen vast verhitte commissievergaderingen aan vooraf zijn gegaan!

Post COVID-19 condition is usually diagnosed by a healthcare provider at least 3 months after a patient falls ill with COVID-19. This 3-month period allows healthcare providers to rule out the usual recovery period from an acute illness. Sometimes this recovery period can be long, especially if someone is very sick.

Symptoms should last for at least 2 months from when someone first falls ill for it to be considered as post COVID-19 condition.

Sent from [Outlook for iOS](#)

From: 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>
Sent: Monday, April 8, 2024 17:50
To: 5.1.2e <5.1.2e@uva.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>
Cc: 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>
Subject: RE: post-COVID case definition for the RECLAIM trial

Dankjewel 5.1.2e

Zoals eerder besproken is de WHO definitie 2 maanden, niet 3 maanden. De UK NHS definitie is 3 maanden. De US CDC definitie is 4 weken. Pfff. Er is echt nul consensus in het veld.

Ik denk dat wij 3 maanden gaan gebruiken, niet 6 maanden. Het trial design houdt rekening met spontaan herstel. Ik denk dat het te moeilijk is om nog resultaten te kunnen bereiken met medicijnen als je pas na 6 maanden ingrijpt. Ik denk dat wij ook alleen mensen zullen includeren die een vorm van vermoeidheid hebben, met wel of geen andere symptomen daar nog bij, dat maakt dan verder niet uit.

Groeten,

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@uva.nl>
Verzonden: zaterdag 6 april 2024 18:09

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>; 5.1.2e
 <5.1.2e@rivm.nl>
 CC: 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>; 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>
 Onderwerp: RE: post-COVID case definition for the RECLAIM trial

Hi 5.1.2e

Bijgevoegd de consensus criteria die we voor onderzoek naar post-COVID hanteren. Die zitten in de appendix van de WP3 tekst (Appendix 1). Je ziet dat we zelfs naar 6 maanden neigen (redenen staan in de tekst onder 'elaboration'). Een meer pragmatische overweging is wellicht dat de discussie over definitie (of het 1 of 6 maanden moet zijn) onnodig wordt wanneer je primair redeneert vanuit de hulpvraag en doel/ambitie van de behandeling. Voor jou als interventie persoon misschien een meer relevante als overweging?

Voor sommige interventies is wellicht korte termijn logischer (interventies die hinderlijke klachten vlak na de infectie trachten te verkorten, zodat je weer sneller aan het werk kan) en soms is het logischer om mensen te nemen die al langere tijd ziek zijn (dan neemt het onderzoek meer een revalidatie perspectief). In denk dat deze laatste populatie wel steeds meer domineert, in veel opzichten, en post-pandemie ook steeds groter wordt.

Hopelijk zijn de bijgevoegde normen nuttig!

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>
 Verzonden: Friday, 5 April 2024 10:00
 Aan: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl> 5.1.2e <5.1.2e@uva.nl>
 CC: 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl> 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>
 Onderwerp: RE: post-COVID case definition for the RECLAIM trial

Dag beiden,

Ik zie ook geen verschil in de WHO definities van volwassenen en kinderen (behalve de toevoeging "no other explanation" bij volwassenen), maar ik krijg het idee dat de definitie voor volwassenen door iedereen verkeerd geïnterpreteerd wordt. De WHO zegt tenminste 2 maanden symptomen en de symptomen moeten binnen 3 maanden van de index infectie begonnen zijn, terwijl iedereen lijkt te denken dat de WHO definitie tenminste 3 maanden symptomen is.

5.1.2e wees mij erop dat de Britse NHS definitie wel 3 maanden is: signs and symptoms that develop during or after COVID-19 and continue for more than 12 weeks and are not explained by an alternative diagnosis.

Ik denk dat ik maar ga voor:

Persistent PASC signs and symptoms for a period of at least 12 weeks after the index SARS-CoV-2 infection. The symptoms were not present prior to the index infection, but may have partially subsided and resurged after the index infection.
 [In combination with the following exclusion criterium: Having been diagnosed with (exacerbation of) a chronic disease that can account for the onset of the PASC-like symptoms].

Dit komt grotendeels overeen met de NHS definitie en RECOVER maar is dus niet hetzelfde als de WHO definitie.

Groeten,

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>
 Verzonden: vrijdag 5 april 2024 09:26
 Aan: 5.1.2e @uva.nl' <5.1.2e@uva.nl> 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>
 CC: 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl> 5.1.2e <5.1.2e@rivm.nl>
 Onderwerp: RE: post-COVID case definition for the RECLAIM trial

Hoi 5.1.2e

Ik neig er ook naar om niet onder de 12 weken te gaan zitten.

Symptoom vrije periodes na infectie ben ik wat sceptisch over, kan me voorstellen dat dat ruis kan opleveren van klachten door andere oorzaken. Bij onze meeting in Oslo werd geloof ik maximaal 2 weken symptoomvrij aangehouden na de acute infectie?

Wat is hieronder trouwens het verschil in definitie tussen volwassenen en jongeren/kinderen?

"WHO definition for adults: the continuation or development of new symptoms 3 months after the initial SARS-CoV-2 infection, with these symptoms lasting for at least 2 months with no other explanation.

For children/adolescents: experiencing symptoms lasting at least 2 months which initially occurred within 3 months of acute COVID-19."

Als ik de vraag niet goed begrepen heb laat gerust weten!

Vriendelijke groeten,

5.1.2e

5.1.2e

Center for Infectious Disease Control | Epidemiology and surveillance unit | Department Enteric, Vectorborne and Zoonotic infections (EVZ)

Dutch National Institute for Public Health and the Environment

PO Box 1 | 3720 BA Bilthoven

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9 | 3721 MA Bilthoven

T +31 8

5.1.2e

M +31 6

5.1.2e

@rivm.nl

<http://www.rivm.nl>

Available at

5.1.2e

RIVM Committed to health and sustainability

From: 5.1.2e <5.1.2e@uva.nl>

Sent: donderdag 4 april 2024 23:37

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

<5.1.2e@rivm.nl>

Cc: 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>

Subject: Re: post-COVID case definition for the RECLAIM trial

Hi 5.1.2e

Even wat haastig gelezen en gereageerd, zit in de trein, en laat het me weten als ik je argumentatie niet goed op pak. Als ik het begrip gaat het je voorwlnomnde tijdslijn? Ik zou zeker niet onder de 12 weken gaan zitten, dat is het WHO criterium. Die norm is gesteld in de piek van de pandemie, toen post-COVID nog anders werd geïnterpreteerd dan nu. De consensus neigt nu naar 6 maanden, en anticipeer dat dit ook de aangepaste norm zal worden (in lijn met de CVS norm) en dat is ook wat het Nederlandse consensus document hanteert (stuur ik je nog zit in de trein).

Ik vraag me daarnaast af (maar dat weet ik niet, dat kun jij beter beoordelen) of de zeer korte norm van 4 weken je power negatief beïnvloedt: er is in de eerste maanden nog veel spontaan herstel, en daarmee een hogere variabiliteit/ruis in je uitkomst.

Een tweede en gerelateerde redenering is klinische relevantie: bij sommigen duurt het herstel gewoon wat langer dan bij anderen, bij 4 weken is het beleid vooral nog afwachtend. Erg eerste lijn.

Ik denk er nog wat meer over na, maar 4 weken is nogal buiten de 'mainstream'.

Tot morgen!

5.1.2e

Sent from [Outlook for iOS](#)

From 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>

Sent: Thursday, April 4, 2024 23:11

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

Cc: 5.1.2e <5.1.2e@umcutrecht.nl>

Subject: post-COVID case definition for the RECLAIM trial

Hi 5.1.2e

May I pick your brains about the post-COVID case definition to use for the platform trial?

The STIMULATE trial in the UK uses: persistent signs and symptoms for a period of 4 weeks or longer in duration post-COVID-19 infection.

The RECOVER trial in the USA uses: symptoms following a SARS-CoV-2 infection that have persisted for at least 12 weeks and are still present at the time of consent.

So both trials assume that symptoms never really go away after the initial infection episode; I think that STIMULATE initially also used 12 weeks but reduced this to 4 weeks due to slow recruitment.

We had aligned ourselves with the STIMULATE trial, but several protocol reviewers have asked us to use the WHO definition instead.

WHO definition for adults: the continuation or development of new symptoms 3 months after the initial SARS-CoV-2 infection, with these symptoms lasting for at least 2 months with no other explanation.

For children/adolescents: experiencing symptoms lasting at least 2 months which initially occurred within 3 months of acute COVID-19.

I am not sure about the "within 3 months". Theoretically, this could mean that a case could have had COVID, then zero symptoms for 29 days, then PASC-like symptoms for at least 2 months. Do we really want to include individuals with such a long gap in symptoms?

My proposal would be to use:

Persistent PASC signs and symptoms for a period of at least 8 weeks after the index SARS-CoV-2 infection. The symptoms were not present prior to the index infection, but may have partially subsided and resurged.

This in combination with the following exclusion criterium: Having been diagnosed with (exacerbation of) a chronic disease that can account for the onset of the PASC-like symptoms.

Your input please!

@5.1.2e What case definition are you using?

@5.1.2e What did you learn so far about symptom-free gaps in post-COVID patients?

Cheers,

5.1.2e



5.1.2e

Julius Center for Health Sciences and Primary Care

| University Medical Center Utrecht | Utrecht University | Visiting address: Universiteitsweg 100, 3584 CG Utrecht, Netherlands; Stratum building, room 5.1.2e | Postal address: PO Box 85500, 3508 GA Utrecht, Netherlands | Tel: +31-6- 5.1.2e | 5.1.2e @umcutrecht.nl

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.V. (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 *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*