



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Aanvraagformulier 27^e week bloed

Versie 1.0 2017

Het aanvraagformulier is een hulpmiddel voor de WO-PSIE en treedt – in geval van tegenstrijdigheid – in geen enkel geval in de plaats van de inhoud van het onderzoeksprotocol.

Verzoek om nader gebruik van 27^e week bloed t.b.v. wetenschappelijk onderzoek

Datum aanvraag: 12 mei 2020

Aan: WO-PSIE

Opsturen naar: (10)(2e)@rivm.nl

Als bijlage meeleveren:

- compleet onderzoeksprotocol
- vragenlijst (indien van toepassing)
- format informatiebrief en toestemmingsverklaring zwangeren (indien van toepassing)
- METC-verklaring (indien van toepassing)

1. Titel onderzoek

Monitoring van SARS-CoV-2 antistoffen in zwangeren voor het informeren van lockdown en open-up maatregelen.

2. Hoofdonderzoeker

Naam: Elisabeth (10)(2e)

Organisatie (afdeling): Amsterdam UMC

Adres: Meibergdreef 9, 1105AZ Amsterdam. Kamer H4-274

Email: (10)(2e)@amsterdamumc.nl

Telefoon: 0642106700

3. Heeft deze organisatie de gedragscode wetenschappelijke integriteit onderschreven?

☐ Nee

☒ Ja

4. Betrokken onderzoekers (naam, functie, werkgever)

*Prof. Eva Pajkrt, MD. Head of department Fetal and Maternal Medicine Amsterdam UMC.

(10)(2e)

*Prof. Ellen van der Schoot. Head of department of Experimental Immunohematology Sanquin. Professor in experimental Immunohematology at University of Amsterdam.

(10)(2e)

*Annick de Vries, PhD. Director Pharma and Biotech Services at Sanquin.

*Prof. John P.A. Ioannidis. Department of Medicine, Department of Health Research and policy. Department of Biomedical Data Science, Department of Statistics, and Meta-Research Innovation Center at Stanford (METRICS), Stanford University, Palo Alto, CA, USA.

*Prof. Ben WJ. [10/24](#), Department of Obstetrics and Gynecology, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia.

5. Vraagstelling(en)

1. Wat is de seroprevalentie van antistoffen tegen Coronavirus in een zwangere populatie. Verschillen deze seroprevalentie cijfers met reeds bestaande projecten (bloeddonor en Pienter-Corona) over dezelfde tijdsperiode?
2. Zijn er verschillen in seroprevalentie van antistoffen tegen Coronavirus tussen gezinnen met kinderen en gezinnen zonder kinderen?
3. Hoe veranderde de seroprevalentie tijdens de intelligente lockdown maatregelen in de periode februari en maart?
4. Hoe veranderde de seroprevalentie tijdens de intelligente open-up maatregelen in de periode mei/juni?
5. Hoe veranderde de seroprevalentie in gezinnen met kinderen en gezinnen zonder kinderen in de periode van het sluiten en heropenen van dagopvang/scholen in de periode februari tot juni?

6. Korte omschrijving onderzoek, methode, onderzoeksdesign en eventuele koppeling met andere bestanden

Doel

Het doel van dit onderzoek is de prevalentie van antistoffen tegen het SARS-CoV-2 virus, kortweg Coronavirus, en de veranderingen daarin in de tijd te bepalen bij zwangere vrouwen in Nederland als proxy voor de algemene bevolking. De zwangere populatie is representatief voor alle culturele en sociaal-economische lagen van de bevolking en is woonachtig in heel Nederland. Het onderzoeken van antistoffen tegen het Coronavirus is belangrijk aangezien op dit moment hoofdzakelijk sterftecijfers ten gevolge van Coronavirus worden gerapporteerd in relatie tot het aantal mensen dat positief getest wordt. Deze noemer kan soms wel een factor 50 verschillen met het aantal bevestigde Corona infecties, zo blijkt uit SARS-CoV-2 antistof onderzoek uit Stanford University, USA.¹ Het achterhalen van het aantal mensen wat nog vatbaar is voor het krijgen van het Coronavirus in de toekomst in relatie tot het aantal mensen dat reeds antistoffen heeft ontwikkeld is van cruciaal belang voor de politieke maatregelen die worden getroffen in de tijd dat er nog geen vaccin of effectieve behandeling is.² In dit onderzoek streven we ernaar de noemer zo goed mogelijk weer te geven in relatie tot de intelligente lockdown en open-up maatregelen, zodat politieke en medische besluitvorming op basis van betrouwbare seroprevalentie data kan worden uitgevoerd. Het prevalentie onderzoek dat wij voorstellen vormt een belangrijke aanvulling op de twee lopende onderzoeken (Bloeddonoren en Pienter-Corona). Een eerste meting bij bloeddonoren liet een gemiddelde seroprevalentie van 2.7% zien (eerste twee weken van April)³ en een eerste meting van het Pienter-Corona onderzoek (tot aan 17 April) liet een gemiddelde van 3.6% zien.⁴ Beide onderzoeken zijn van onschatbare waarde gebleken voor de beleidsvoering tot nu toe. Echter, er zijn meerdere

belangrijke punten waarop beide studies een (kleine tot zeer grote) vertekening kunnen laten zien van de daadwerkelijke seroprevalentie in Nederland. De bloeddonor studie betreft een selectie van zeer gezonde personen, waarbij m.n. vrouwen uit de leeftijdscategorie met kleine kinderen zijn ondervertegenwoordigd. Pienter-Corona betreft een steekproef in gezonde vrijwilligers in slechts 40 gemeenten (11% van het totaal van 355 gemeenten in Nederland) en leent zich niet voor monitoring over de tijd. De serologie van zwangeren biedt daarvoor een unieke mogelijkheid en heeft in potentie minder kans op selectie van bepaalde sociaal-economische groepen in onze samenleving en heeft een brede vertegenwoordiging van inwoners uit alle gemeentes. Restmateriaal is reeds aanwezig en tegen relatief lage kosten kunnen seriële metingen worden gedaan van de seroprevalentie van SARS-CoV-2 antistoffen per week in relatie tot de genomen lockdown en open-up maatregelen in Nederland. Tevens is het mogelijk om uit deze onderzoeksgroep meer informatie te verkrijgen over de mogelijke rol van kinderen (gezinnen met kinderen vs gezinnen zonder kinderen). Een vraagstuk dat met het heropenen van de scholen medio-mei, hoog op de politieke en wetenschappelijke agenda staat. Mogelijke limitaties die het gebruik van het zwangeren bloed kan geven zijn: 1) de beperkte leeftijdscategorie met een range van 15 tot 45 jaar. Deze leeftijdsfactor is enkel relevant als de leeftijd een belangrijke voorspeller is voor het *krijgen* van een infectie (en niet, zoals nu bekend is, de consequenties van een infectie). 2) Rhesus D negatief bloed komt meer voor in de Kaukasische populatie (15% Kaukasisch, 8% Afrikaanse afkomst, 53% Aziatische afkomst). Dit is echter veel minder het geval voor Rhesus c negatieve samples (20% Kaukasische, 2% Afrikaanse afkomst, 53% Aziatische afkomst). Beide samples hebben een ondervertegenwoordiging van de Afrikaanse afkomst. 3) men kan beredeneren dat zwangeren zich meer houden aan 'social distancing' gezien de kwetsbaarheid van het zwanger zijn. Echter, aangezien gegevens tot nu toe aangeven dat zwangeren niet harder getroffen worden door het Corona virus, denken we niet dat deze factor een grote rol speelt op de kan op besmetting bij deze bevolkingsgroep.

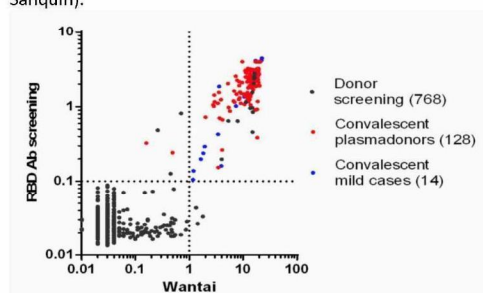
Opzet

Retrospectief, cross-sectioneel onderzoek met herhaalde metingen over de tijd op anoniem restmateriaal van 27 weeks onderzoek PSIE.

IgG/IgM serologie

We zullen gebruik maken van de antistof test die beschikbaar is gesteld door Sanquin. Het betreft een serologische assay test die antistoffen detecteert op de 'receptor binding domain - RBD- van de spike eiwitten en de nucleocapsid (N) proteïnes' van Sars-CoV-2. Deze test, ofwel RBD Ab screening test, is reeds gevalideerd met de in Nederland CE gemarkeerde 'Wentai test' (zie figuur 1). Hieruit blijkt de RBD Ab screening test een goede correlatie heeft met de Wentai test (te zien aan het aantal stippen in het rechter boven kwadrant in de figuur). Daarnaast heeft de RBD Ab screening test slechts 10ul serum nodig in vergelijking met de 100ul die nodig is voor de Wentai test. Dat kan een voordeel zijn indien er van een aantal PSIE deelnemers maar weinig restmateriaal is (vooral relevant voor de ingevroren samples Februari/Maart). De RBD Ab screening test is inmiddels in >1200 samples getest (inclusief de vergelijking met een historisch cohort en met PCR geconfirmeerde testen) en heeft een sensitiviteit van 100% en specificiteit van 99.3% (Tabel 1).

Figuur 1. Test performance van RBD Ab screening in vergelijking met Wentai test (bron: data Sanquin).



Legenda: rechter bovenkwadrant zijn de positief geteste samples in beide testen. De stippellijn toont te grenswaarde waar boven de test positief is.

Table 1. Sensitivity and Specificity of RBD Ab Screening test (bron: data Sanquin).

PCR confirmed				
		pos	neg	total
Antibody screen	pos	68	2	70
	neg	0	305	305
total		68	307	375
sensitivity:		1		
specificity:			0.993485	
diagnostic accuracy:				0.994667
*) one case borderline positive				

Legenda: PCR bevestigde gevallen zijn patiënten 8-19 dagen na eerste symptomen.

Verwachte uitkomsten

1. Primair: Seroprevalentie van antistoffen tegen Coronavirus en veranderingen daarin over meerdere tijdstipmomenten. Het betreft een populatie die woonachtig is in heel Nederland en representatief is voor alle culturele en sociaal-economische lagen van de bevolking die

woonachtig is in Nederland. Verandering over de periode van intelligente lockdown maatregelen (februari/maart) en de periode van intelligente open-up maatregelen (mei/juni) wordt inzichtelijk gemaakt.

2. **Primair:** Vergelijking met de seroprevalentie cijfers uit lopende projecten (bloeddonor en Pienter-Corona) over dezelfde tijdsperiode. Indien de percentages evident verschillend zijn, kunnen de resultaten van dit onderzoek een waardevolle aanvulling vormen en mogelijk superieur zijn aan reeds bestaand seroprevalentie onderzoek. Zijn de resultaten bij de zwangere vrouwen echter vergelijkbaar met de representatieve steekproef in de algemene bevolking zoals Pienter-Corona, dan blijft het voordeel van de meerdere meetmomenten, de grotere landelijke dekking en het meten van een grotere groep over de tijd bestaan. Daarnaast is de opzet van dit zwangere prevalentie onderzoek ook van internationaal belang, met name voor ontwikkelingslanden die zich dure representatieve seroprevalentie surveys in de algemene bevolking niet kunnen permitteren. Hierbij verwijzen we naar de HIV pandemie, waarbij de zwangere screenings resultaten met succes worden gebruikt als proxy voor de algemene bevolking.⁵

3. **Secundair:** Invloed van gezinnen met en zonder kinderen. Verschillen of overeenkomsten (over verschillende tijdsmomenten) van seroprevalenties van antistoffen tegen Coronavirus tussen gezinnen met kinderen en gezinnen zonder kinderen. Deze monitoring is met name relevant na het heropenen van de kinderopvang en basisscholen per 11 mei en hervatting van sportactiviteiten vanaf 28 april. Deze output is niet de primaire output van dit onderzoek gezien enkele beperkingen (we zijn niet in staat bloedsamples bij de kinderen zelf te analyseren). Daarentegen is deze proxy data wel aanwezig zonder extra bloed afnames, waardoor deze gegevens een meerwaarde zijn in de totale bewijslast over de rol van kinderen in de verspreiding van Corona of aanleiding kunnen vormen voor aanvullend onderzoek over de rol van kinderen.

Box 1. Toegevoegde waarde onderzoek

1. **Alle lagen van de bevolking en landelijke dekking**
 - a. We verwachten minder selectie tav bestaand seroprevalentie onderzoek omdat zwangeren woonachtig zijn in heel Nederland en representatief zijn voor alle culturele en sociaal-economische lagen van de bevolking.
 - b. Tevens zijn vrouwen uit de leeftijdscategorie (15-49) ondervertegenwoordigd bij de bloeddonor.
2. **Continue stroom**
 - a. Inzicht in veranderingen in Coronavirus antistoffen over meerdere tijdsmomenten met 1000 monsters iedere 2 weken. Deze aantallen zijn niet haalbaar in het Pienter-Corona onderzoek.
3. **Relatief goedkoop en snel uitvoerbaar**
 - a. Geen 'extra' bloedafname nodig.
 - b. De samples liggen al centraal opgeslagen bij Sanquin en kunnen per robot meegenomen worden met de donoren samples.
4. **Rol van gezinnen met/zonder kinderen**
 - a. Onderscheid tussen vrouwen met kinderen en zonder kinderen mogelijk waardoor monitoring op effect van de opening van de kinderopvang en de scholen op de besmettingsgraad mogelijk. Dit onderscheid is niet mogelijk in zowel bloeddonor als Pienter-Corona onderzoek.
5. **Potentie tot internationale vergelijking**
 - a. Doordat het concept relatief goedkoop en snel uitvoerbaar is, is dit onderzoek van internationaal belang. Het heeft de potentie om dure representatieve steekproeven in de algemene bevolking te kunnen vervangen. Toepassing in andere landen maakt eveneens vergelijking tussen landen mogelijk met een vergelijkbare of afwijkende lockdown/ open-up strategie. Een recent artikel in de Lancet infectious diseases deed onlangs een oproep naar studies met vergelijkbaar onderzoeksdesign in meerdere landen.⁶

Referentielijst:

1. Bendavid E, Mulaney B, Sood N, et al. COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. Preprint MedRxiv (<https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20062463>). Posted April 30. Access date May 3rd.
2. Goudsmit J. The paramount importance of serological surveys of SARS-CoV-2 infection and immunity. Eur J Epidemiol. 2020 Apr;35(4):331-333. doi: 10.1007/s10654-020-00635-2.
3. Slot E, Hogema B, Reuskens C et al. Herd immunity is not a realistic exit strategy during a COVID-19 outbreak. Preprint research square (<https://www.researchsquare.com/article/rs-25862/v1>). Posted April 29. Access date May 2nd.
4. PIENTER Corona study. Website [<https://www.rivm.nl/en/pienter-corona-study>] Access date: April 4 2020.
5. Conducting HIV surveillance based on routine programme among pregnant women attending antenatal clinics. UNAIDS/WHO working group on global HIV/AIDS and STI surveillance. Aug 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/197864/9789241509725_eng.pdf;jsessionid=9055529F8C0EFFAD094594B7BEB76FF2?sequence=1)
6. Yong SE¹, Anderson DE², Wei WE³, et al: Connecting clusters of COVID-19: an epidemiological and serological investigation. Lancet Infect Dis. 2020 Apr 21. pii: S1473-3099(20)30273-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30273-5. [Epub ahead of print]

7. Is de beoogde analysemethode gevalideerd in een bloedvlek en wat waren de bewaarcondities van de bloedvlek (temperatuur, vochtigheid, etc.)?

(Zo ja, waaruit blijkt dat? Zo nee, waarom niet?)

Nvt

8. Onderzoekpopulatie en steekproefgrootte

(Exacte omschrijving en onderbouwing van de steekproefgrootte)

In Nederland bevallen per jaar ongeveer 170.000 vrouwen. Ongeveer 14% van de zwangere vrouwen is Rhesus D-negatief en 19% Rhesus c negatief. Bij nagenoeg al deze vrouwen (één derde van alle zwangeren; onafhankelijk van afkomst of regio) wordt bij een zwangerschapsduur van 27 weken bloed afgenomen om te kijken of zij Rhesus-antistoffen ontwikkelen ten gevolge van de zwangerschap. Dit bloed wordt centraal bij Sanquin geanalyseerd en het restmateriaal wordt bewaard voor de duur van de zwangerschap. Per jaar gaat dit om 56.000 bloedafnames; gemiddeld 1.000 bloedmonsters per week. Dit komt neer op een potentieel van 22.000 monsters in de 5 maanden van de voorgestelde onderzoeksperiode. We zullen SARS-CoV-2 IgG- en IgM-serologie uitvoeren op ongeveer 12.000 van de monsters.

Om te voldoen aan de powerberekening (zie Tabel 2 voor details sample size berekening) zullen we 1000 sampels per keer analyseren.

Tabel 2. Sample Size berekening

Population size (for finite population correction factor or $fpc(N)$): 3500
 Hypothesized % frequency of outcome factor in the population (p): 3% +/- 1
 Confidence limits as % of 100 (absolute +/- %)(d): 1%
 Design effect (for cluster surveys- $DEFF$): 1

Sample Size(n) for Various Confidence Levels

ConfidenceLevel(%)	Sample Size
95%	848
80%	421
90%	643
97%	986
99%	1245
99.9%	1659
99.99%	1951

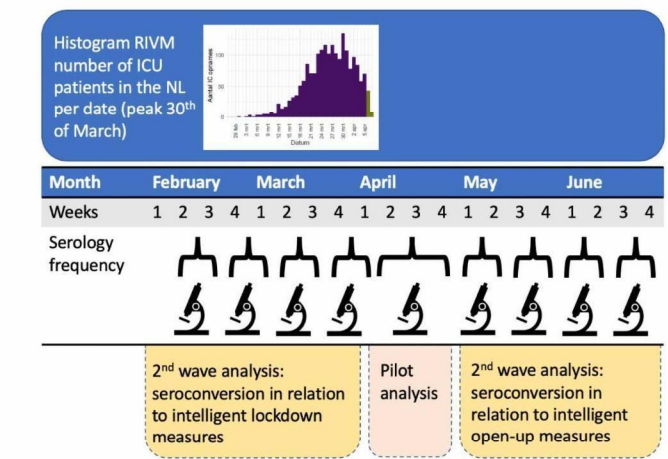
Equation

Sample size $n = [DEFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p * (1-p))]$

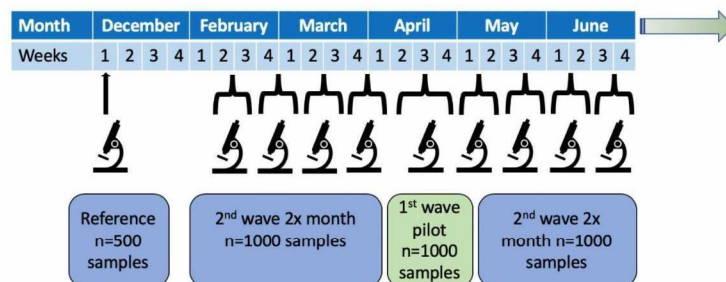
De eerste analyse zal worden uitgevoerd over de periode April (week 2-4, zie figuur 3a en 3b bijlage). Sanquin heeft namelijk vanaf de 2^e week van April zowel het Rhesus D als het Rhesus c bloed afgepipeteerd nadat restmateriaal voor de 20 weken bewaartermijn was veiliggesteld. Dit maakt het mogelijk om dit bloed per direct te analyseren vanaf April (en dus ook de sampel in de periode daarna). Het bloed van de periode februari bevat enkel het Rhesus D bloed met een bewaartermijn van 20 weken waardoor deze vanaf 28 juni per 2 weken geanalyseerd kunnen worden.

De sampels afgenomen in april lenen zich ook goed voor de vergelijking van seroprevalentie met het bloeddonor en Pienter-Corona onderzoek. Deze onderzoeken rapporteren hun cijfers over nagenoeg dezelfde tijdsperiode. Dit is ook de tijdsperiode net na de hoogste piek van het aantal IC opnames in Nederland. De seroprevalentie ten tijde van de piek geeft namelijk de minste kans op onder-overschatting van de seroprevalentie. De andere samples zullen retrospectief per 2 weken worden geanalyseerd over de periode Februari/ Maart/ Mei/ Juni .

Figuur 2a. Opzet samples over de tijd in relatie tot aantal IC patiënten en prioriteit van afname.



Figuur 2b. Aantal samples over de tijd



Onze sample size berekening toont een benodigde sample van 850 samples per afname om 95% betrouwbaarheid te bereiken uitgaande van een verwachte seroprevalentie van 3%.

9. Doel onderzoek in relatie tot PSIE onderzoek

(Heeft het voorgenomen onderzoek een relatie met het PSIE onderzoek en zo ja, welke?)

Nee, het doel van dit onderzoek staat los van PSIE-doelen, maar dient op nationaal niveau een uiterst waardevol doel (zie doel en vraagstellingen).

10. Alternatieven

(Beschrijf waarom het 27e week bloed gebruikt moet worden, is er geen ander geschikt materiaal voorhanden?)

Zie bovenstaande uitleg voordelen van 27^e bloed tav andere bloedbank (bloeddonoren) en bloedafname (Piener-Corona) initiatieven.

11. Nevenbevindingen

(Beschrijf of en zo ja hoe groot de kans is dat er bij het voorgenomen onderzoek andere aandoeningen gevonden worden dan de te onderzoeken aandoening.)

We zullen ons beperken tot antigen testen voor SARS-CoV-2. Hierdoor verwachten we geen nevenbevindingen.

12. Beoordeling van METC

(Indien van toepassing: graag het laatst genomen besluit van de METC bijvoegen, waarin de meest recente versie van het onderzoeksprotocol wordt genoemd)

Wij zullen handelen conform de geldende wet- en regelgeving betreffende nader gebruik van (lichaams)materiaal zoals vastgelegd in WGBO en beschreven in de code goed gebruik (Federa).

Het onderzoeksprotocol is ingediend op 23-04-2020 bij de METC van Amsterdam UMC en 'niet-WMO plichtig' verklaard. (METC-nummer: WO20_177 # 20.205). Het ingediende document aan de METC zullen we tevens als bijlage van dit document toevoegen ter verifiëring.

- ☐ Aangevraagd
- ☒ Verkregen, niet WMO verklaring
- ☐ Niet van toepassing, omdat _____

13. Exacte omschrijving gevraagde materiaal

(Aantal gewenste samples, hoeveelheid benodigd bloed per sample in microliter, populatie gespecificeerd naar geboortecohorten/geslacht/..., betreffende geografisch gebied op postcode niveau)

Retrospectieve analyses - SARS-CoV-2 IgG- en IgM-serologie - op ongeveer 11.000 monsters over een periode van 5 maanden (zie uitwerking bij 8. Onderzoekpopulatie en steekproefgrootte). 1000 monsters per 2 weken. De februari-maart monsters betreffen ingevroren Rhesus D sampels nadat de bewaartermijn van 20 weken is verstreken voor gezondheidsdoeleinde. De april tot juni monsters betreffen beiden Rhesus D en Rhesus c materiaal gezien deze (zoals hierboven in punt 8 is uitgewerkt) extra zijn afgepipeteerd. Al het materiaal is reeds ingevroren in platen en bestaat uit $\pm 290 \mu\text{l}$. Dit is afdoende om de RBD Ab screening test te doen (10ul), te herhalen indien nodig (extra 10ul) en daarnaast ook simultaan de Wentai test uit te voeren op de positief geteste gevallen (100ul) (voor de eerste periode om tevens in deze studie aan te tonen dat de correlatie tussen beiden testen in een zwangeren populatie goed is). De dataset voor de onderzoekers omvat: serologie uitslag positief/negatief, IgG en IgM specifieke uitslag, weeknummer, provinciegebied leefgebied, gezin met kinderen ja/nee (data beschikbaar bij Sanquin, zie hieronder details ter waarborgen anonimiteit).

Box 2. Aanvullende details tav anonimiteit en privacy zwangeren

Test schaarste. Dit prevalentieonderzoek zal **geen** voorrang kennen ten aanzien van benodigde testen voor gezondheidsdoeleinden/ diagnostiek in de gezondheidszorg. We verwachten ook geen schaarste aan testmateriaal vanwege de volgende twee redenen. Ten eerste zijn er meerdere commerciële aanbieders als Roche en Abbott FDA met gelabelde serologietesten die op de apparatuur van de grote klinisch-chemische labs kunnen draaien. Ten tweede zijn de serologische testen gebaseerd op een Elisa techniek waarbij een enkel serum/plasma sample wordt gebruikt. Dit is anders dan het serum voor virus detectie middels PCR swabs (waar eerder schaarste over werd gerapporteerd, maar is heden ook niet meer het geval).

Anonimiteit. In dit onderzoek zal de privacy van de zwangere vrouwen geborgd zijn en zullen we alle mogelijke stappen zetten zodat er geen risico bestaat op onthulling of herleidbaarheid van individuen. We hanteren de procedure anonimisering door dubbelcodering, waarbij uitsluitend gebruik wordt gemaakt van dubbel gecodeerde gegevens NIET van het type persoonsgegevens. Sanquin Diagnostiek ontdoet de dataset van persoonsgegevens die risico op herleidbaarheid geven (zoals naam, adres, geboortedatum, en PC4 postcode). Het samplenummer wordt eveneens verwijderd en vervangen door een unieke plaatnummer en plaatlocatie combinatie. Hieronder schetsen we een beeld over het data-proces.

1. 'Sanquin Diagnostiek' levert per 2 weken samples in 'uitgevulde platen' aan aan 'Sanquin Research'. Identificatie nummer zijn: plaatnummer en locatie in plaat. Dit zijn unieke codes. Sanquin Research heeft geen toegang tot de koppeling van de plaatlocatie en de gegevens van de zwangere vrouw (NB: Er is sprake van rollen en rechten in het systeem. De onderzoekers die de Covid uitslagen genereren hebben geen toegang tot de betreffende data in het CLIS systeem. Iedere 180 dagen worden de rollen en rechten door de eigenaar van het proces met de CLISdata gecontroleerd. Bij medewerkers die tussentijds in dienst komen, uit dienst gaan of van afdeling veranderen worden de rechten bekeken en aangepast/ingetrokken. De uitslagdata van de covidtesten staan op projectschijven bij de Research waartoe de in dit projectbetrokken 'diagnostiek' mensen geen toegang hebben. Ook hier is een controlesysteem op toegang en rechten in place.
2. 'Sanquin Research' rapporteert de SARS-CoV-2 antistof uitslag op uniek nummer (plaatlocatie) aan onderzoeker.
3. 'Sanquin Diagnostiek' rapporteert per plaatlocatienummer Provincie postcode gebied en ja/nee informatie tav een eerder bloedinzending bij Sanquin voor een eerder 27se week onderzoek aan onderzoeker (Amsterdam UMC). De onderzoeker heeft geen toegang heeft tot de systemen van Sanquin.
4. Onderzoeker (Amsterdam UMC) krijgt de antistof uitslag met de 2 andere gegevens (Provincie woongebied en eerder gezin ja/nee) op een uniek nummer en kan deze koppelen. De onderzoeker heeft geen toegang tot brongegevens. De data zal niet worden doorgegeven aan leden van de onderzoeksgroep buiten Nederland en de data zal ook niet worden bewaard op een gegevensdrager buiten Nederland.
5. Er zal een DTA (Data Transfer Agreement) worden opgesteld tussen Sanquin en de onderzoekers waarin alle afspraken worden vastgelegd. Ook afspraken betreffende vernietiging van data na studie, geen doorlevering aan derden etc. De DTA wordt voorgelegd aan en afgestemd met RIVM-CvB. Tevens zal de data voldoen aan de opzet van FAIR data planning.

Waarborgen privacy zwangere. Om te voldoen aan wet- en regelgeving en om eventuele bezorgdheid bij zwangeren te voorkomen wordt bij de presentatie van de resultaten de richtlijn van CBS aangehouden en daarmee anonimiteit te borgen en herleidbaarheid te voorkomen. Dat wil zeggen dat er geen microdata zullen worden gepresenteerd en rekening wordt gehouden met het juiste aggregatieniveau van de data zodat herleidbaarheid naar personen is uitgesloten. Dit wordt gerealiseerd door cellen in tabellen met ongewogen aantallen kleiner dan 10 te presenteren als <10. De onderzoeker heeft daarnaast de mogelijkheid om Provincie gebieden samen te voegen of gegevens over een langere tijdsperiode te presenteren waardoor grotere aantallen worden bereikt om de kans op herleidbaarheid uit te sluiten. De onderzoeker zal Provincie gebieden samenvoegen indien er over een tijdsperiode <15 zwangeren een positieve antistof bepaling hebben in het betreffende Provincie gebied.

Presentatie resultaten. We werken nauw samen met de onderzoekslaboratoria en modelleers van het RIVM. Voor hen zijn de data belangrijk om goede inschattingen te kunnen maken over de meerwaarde van deze studie. Als onderzoeksgroep zullen we per 2 weken de onderzoeksresultaten met het RIVM delen. Dit is dus niet de dataset. Als het COVID-19 RIVM team het noodzakelijk acht om gegevens naar buiten te brengen kan dat alleen in afstemming met het RIVM-CvB en onderzoekers, zodat tijdig bekend is wat er naar buiten gaat en partijen daarvan op de hoogte gebracht kunnen worden. Ook dan blijven de waarborgen tav anonimiteit gelden. De onderzoeksgroep zal de overall resultaten (periode februari tot juni) in een publicatie verwerken. Voor de bredere onderzoeksgroep gelden de afspraken die contractueel zijn vastgelegd met Sanquin betreffende publicaties die gebruik maken van het materiaal dat is verzameld in het kader van het bevolkingsonderzoek PSIE. Het concept van de publicatie zal voor indiening worden voorgelegd aan het RIVM-CvB.

- ☐ Herleidbaar
- ☒ Niet herleidbaar

14. Hoe lang wordt het materiaal gebruikt en bewaard, onder welke condities wordt het materiaal bewaard en waarom?

(Dit geldt ook voor het gebruiken en bewaren van afgeleide producten van 27e week bloed, zoals geëxtraheerd DNA)

De retrospectieve monsters zijn ingevroren bij Sanquin Diagnostiek. Het extra afgepipeteerd, ingevroren materiaal dat enkel gebruikt wordt voor dit onderzoek (analyses april-juni) zal na verwerking door Sanquin Research niet worden bewaard. Het ingevroren materiaal voor de analyse februari/maart zal geanalyseerd worden na circa > 20 weken na afnamedatum. Ook dit restmateriaal wordt na de (laatste) serologische test niet bewaard.

15. Contact met zwangeren

(Indien zwangeren / verzorgers benaderd worden voor informatie, voorlichting, toestemming nader onderzoek of uitslagen van onderzoek)

- ☒ Zwangeren worden niet benaderd; toelichten waarom dit niet nodig is:

Er wordt geanonimiseerd restmateriaal gebruikt. De serologische tests zijn niet geschikt om een COVID-19-infectie te diagnosticeren. Ook is nog onbekend wat de daadwerkelijke prevalentie is van vals-negatieve en vals-positieve resultaten (gezien geen enkele positieve test een 'ware' gouden standaard heeft; wat betekent dat terugkoppeling van een betrouwbaar resultaat op individueel niveau momenteel niet mogelijk is. Dit project is in dit stadium alleen waardevol op populatieniveau. De onderzoeksresultaten zullen alleen op geaggregeerd niveau worden gerapporteerd (niet op individuele basis).

- ☐ Zwangeren worden wel benaderd; toelichten waar zwangeren voor benaderd worden en waarom dit nodig is:

NVT

16. Betrokken externe partijen/(patiënten)organisaties (en of/ hoe zij geïnformeerd zijn)

17. Is financiering van het onderzoek al geregeld?

- ☒ Nee,
☐ Ja, het onderzoek wordt gefinancierd door (naam organisatie) _____

18. Gewenste datum van levering van het 27e week bloed (maand en jaar)

Retrospectief voor de periode Februari-Juni. Kan voor de 1^e sampleset van April per direct.

19. Wanneer wordt rapportage van de eindresultaten verwacht? (maand en jaar)

Als onderzoeksgroep zullen we per 2 weken de onderzoeksresultaten met het RIVM delen. Dit is dus niet de dataset. De onderzoeksgroep zal de overall resultaten (periode februari tot juni) in een publicatie verwerken. Eindverslag/artikel wordt verwacht tegen september 2020. Het concept van de publicatie zal voor indiening worden voorgelegd aan het RIVM-CvB.

T

20. Is er ook elders een aanvraag ingediend m.b.t. het voorgenomen onderzoek en zo ja, wat is de status van die aanvraag?

Nee

21. Ik ga akkoord met de 'algemene voorwaarden nader gebruik 27e week bloed'

(Het RIVM kan u geen 27e week bloed verstrekken in het kader van (anoniem) wetenschappelijk onderzoek, wanneer u de algemene voorwaarden niet accepteert)

- ☐ Nee
☒ Ja

Handtekening aanvrager:



Naam: (10)(2e)
Plaats: Amsterdam
Datum: 12-05-2020