

Vertrouwelijk
H2 advies BCG en COVID-19

notitie



2. Ziektelast als gevolg van COVID-19

COVID-19 is een luchtweginfectie waarvan het beloop mild kan zijn, maar ook zeer ernstig met ziekenhuisopname en sterfte tot gevolg. De ziekte wordt veroorzaakt door een infectie met *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Dit virus werd begin 2020 voor het eerst in mensen gedetecteerd. Een uitbraak van het virus in China heeft geleid tot een pandemie. In Nederland is ook sprake van een hoge ziektelast – tot op heden zijn ruim 50.000 ziektegevallen en ruim 6.000 sterfgevallen vastgesteld. Omdat niet iedereen die ziek is (geweest), ook getest is op de aanwezigheid van SARS-CoV-2, liggen de werkelijke aantallen ziektegevallen en sterfgevallen hoger.

SARS-CoV-2

Eind 2019 kwam vanuit China de eerste melding van een opvallend aantal mensen met een onverklaarbare pneumonie.¹ Begin januari 2020 werd bekend dat het om een nieuw coronavirus ging, dat niet eerder bij mensen was gedetecteerd.^{1,2} Het *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) sprong van dier (waarschijnlijk vleermuizen) over naar de mens. Het virus is genetisch het meest verwant aan SARS-CoV, een ander coronavirus dat in 2002 vanuit de dierenwereld werd geïntroduceerd en verantwoordelijk was voor *severe acute respiratory syndrome* (SARS).¹ Een infectie met SARS-CoV-2 kan leiden tot de ziekte COVID-19.

SARS-CoV-2 wordt voornamelijk verspreid door druppels (diameter >5-10 µm) die afkomstig zijn uit de luchtwegen van geïnfecteerde personen. Door hoesten of niezen komen geïnfecteerde druppels vrij en personen die dichtbij staan (binnen 1,5 m) kunnen zo besmet raken.^{3,4} Dit wordt druppelinfectie genoemd. Het virus kan zich ook via kleine druppels (<5 µm) en druppelkernen in de lucht verspreiden (aerogene verspreiding), maar het is nog niet vastgesteld in hoeverre dit tot besmetting leidt.^{4,5} Besmetting is ook mogelijk als (voldoende) geïnfecteerde druppels afkomstig van besmette oppervlakten of voorwerpen via de handen de slijmvliezen van de neus, mond of ogen bereiken. Vooralsnog is onduidelijk of verspreiding via de feces ook mogelijk is. Ook is er nog onzekerheid over de mate van besmettelijkheid van het virus. Dit komt omdat nog niet duidelijk is wanneer, in welke mate en in welke omstandigheden geïnfecteerde personen het virus kunnen overdragen. Over het algemeen zijn personen tijdens de symptomatische fase besmettelijk, maar waarschijnlijk ook tijdens pre- of vroegsymptomatische fases.⁵ Daarnaast is nog niet bekend hoe lang het virus buiten het lichaam kan overleven. Schattingen over het basale reproductiegetal (R_0), variëren tussen 2-4,⁶⁻⁸ wat betekent dat iemand die

geïnfecteerd is gemiddeld tussen de twee en vier anderen zal besmetten in een situatie zonder preventieve maatregelen (zoals anderhalve meter afstand houden) of (groeps)immunitet.

COVID-19

Ziektebeeld

Een infectie met SARS-CoV-2 leidt niet direct tot klachten. De incubatietijd is gemiddeld ongeveer zes dagen, maar varieert tussen de twee en veertien dagen.^{3,9} Na deze periode kunnen veel verschillende klachten optreden zoals verkoudheidsklachten, hoesten, koorts, vermoeidheid, duizeligheid, kortademigheid, misselijkheid, buikpijn, spierpijn, hoofdpijn of het verlies van reuk- en/of smaakzin.^{3,10} De genoemde klachten, de mate waarin deze voorkomen en de ernst ervan verschilt per onderzochte populatie. In de meeste gevallen verloopt een infectie mild en herstelt de patiënt na enkele dagen tot weken, hoewel langdurige klachten zoals vermoeidheid ook voorkomen. Een infectie kan echter ook geheel zonder klachten verlopen of juist zeer ernstig waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk is. Dat laatste is het geval wanneer het virus de lagere luchtwegen bereikt en de longblaasjes aantast, wat leidt tot een (dubbelzijdige) pneumonie. Door het toedienen van extra zuurstof kan een patiënt deze periode van zuurstoftekort overbruggen en herstellen. Het ziektebeeld kan echter ook plots verergeren door vermeerdering van het virus en hyperreactiviteit van het immuunsysteem dat leidt tot verdere schade aan de longen. Dit kan resulteren in een acuut respiratoir distress syndroom (ARDS), waardoor patiënten een nog groter zuurstoftekort oplopen en invasief beademd moeten worden op de intensive care. Naast respiratoire problemen kan de infectie ook leiden tot (ernstige) cardiale en neurologische klachten, waaronder ontstekingen van het hart en in het brein. Het ziektebeeld kan verder verslechteren door septische shock, multi-organfalen en trombotische complicaties, zoals een longembolie, hart- of herseninfarct waaraan patiënten kunnen overlijden.^{11,12} Patiënten die herstellen kunnen last houden van long-, hart- of neurologische klachten. Over de ernst en duur van deze klachten op de lange termijn is nog veel onbekend. IC-patiënten kunnen te maken krijgen met het post-intensivacaresyndroom – een verzameling van fysieke, psychische en cognitieve klachten die jaren kunnen aanhouden.¹³

Diagnostiek en behandeling

Of er sprake is van een infectie met SARS-CoV-2 wordt vastgesteld door laboratoriumonderzoek. Met een *real-time reverse-transcriptie polymerasekettingreactie*-(rRT-PCR)test wordt gekeken of er genetisch materiaal (RNA) van het virus aanwezig is in sputum of monsters uit de neus- of keelholte.³

Daarnaast kunnen met een CT-scan van de thorax afwijkingen in de longen worden vastgesteld die kunnen wijzen op COVID-19.¹⁴ In combinatie met klinische symptomen en bloedonderzoek (bijvoorbeeld verhoogde concentraties van LDH, IL-6, ferritine, CRP, CXCL10) kan een inschatting gemaakt worden of er sprake is van COVID-19. Met bloedonderzoek (serologie) kan aangetoond worden of er antistoffen in het lichaam aanwezig zijn, die duiden op een doorgemaakte infectie.

Een specifiek geneesmiddel tegen COVID-19 bestaat (nog) niet. Bij milde infecties herstellen patiënten vanzelf, maar kunnen symptomen wel behandeld worden met paracetamol. Patiënten met een ernstige infectie krijgen in het ziekenhuis vaak extra zuurstof toegediend of worden invasief beademd, omdat het virus de longen aantast. Vanwege de complicaties die kunnen optreden, worden patiënten behandeld met antistollingsmiddelen, anti-inflammatoire middelen, en – bij een co-infectie – antibiotica.¹⁶ Daarnaast worden er middelen ingezet die werkzaam zijn tegen andere infecties en aandoeningen, zoals remdesivir en dexamethason.¹⁵ Tot slot zijn wereldwijd vele klinische trials opgezet naar tientallen middelen, waaronder monoklonale antistoffen, om de werkzaamheid bij COVID-19 te onderzoeken.¹⁶⁻¹⁸

Risicofactoren en risicogroepen

Het beloop van COVID-19 verschilt sterk tussen patiënten, van een infectie die nauwelijks klachten geeft tot één die leidt tot IC-opname en overlijden. Gebleken is dat ouderen (voornamelijk vanaf 65 jaar) en mensen met een aandoening zoals hart- en vaatziekten, diabetes mellitus of obesitas, een verhoogd risico lopen op een ernstige of fatale infectie.¹⁹⁻²¹ Een andere risicofactor die mogelijk zou kunnen bijdragen aan een ernstige infectie is luchtverontreiniging. Er zijn studies verschenen die een relatie suggereren tussen de mate van luchtverontreiniging en het ziektebeloop.²²⁻²⁴ Er is echter nog veel onderzoek nodig om te bepalen in welke mate, op welke manier en welke vormen van luchtverontreiniging van invloed zouden kunnen zijn op het ziektebeloop.

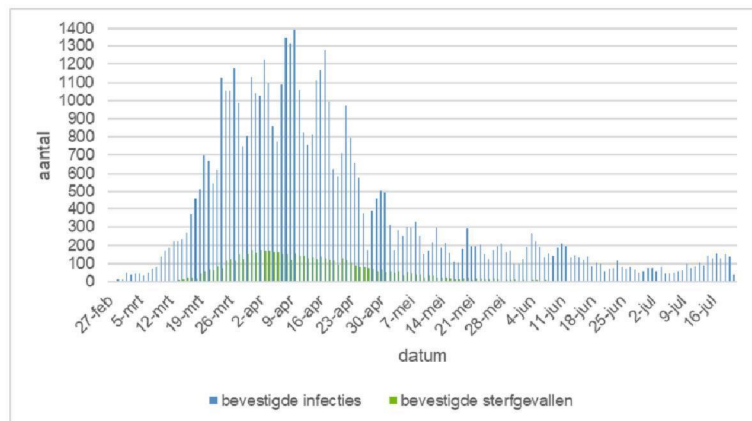
Het risico om met SARS-CoV-2 geïnfecteerd te raken is verhoogd naarmate de blootstelling aan het virus verhoogd is. Werknemers in de zorg hebben vanwege hun vele contacten met patiënten een verhoogd risico op infectie als zij onbeschermd werken. Dit geldt ook voor personeel in verpleeghuizen of woonzorgcentra, waar nauw contact is tussen bewoners en werknemers. Andere sectoren waar het risico op een infectie verhoogd is, zijn de vleesverwerkende industrie en de industrie waar verse producten zoals groente, vlees en vis worden verwerkt. Werken in koude ruimtes met een hoge luchtvochtigheid en sociale omstandigheden zoals de woonsituatie (meerdere personen op kleine kamers) en gezamenlijk vervoer naar de werkplek, verhogen de kans op een infectie.

Epidemiologie

Het SARS-Cov-2-virus werd begin 2020 in de China stad Wuhan voor het eerst gedetecteerd bij mensen. Het virus verspreidde zich daarna snel over de wereld, met een enorme toename in het aantal infecties tot gevolg. Op 11 maart 2020 verklaarde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) dat de uitbraak van SARS-Cov-2 een pandemie is.²⁵

Nederland

De eerste COVID-19-patient in Nederland werd gemeld op 27 februari 2020. Naar nu blijkt werd het virus in de periode daarvoor al geïntroduceerd in Nederland. Patiënten bij wie later COVID-19 is vastgesteld, hadden sinds eind januari of begin februari hieraan gerelateerde klachten.²⁶ Sindsdien verspreidde het virus zich snel, met name onder inwoners van Noord-Brabant en Zuid-Holland. De verspreiding werd waarschijnlijk versneld door de viering van carnaval (22-26 februari) en de voorjaarsvakantie (22 februari – 1 maart), waarin velen op skivakantie zijn geweest in gebieden waar het virus circuleerde en zo het virus meenamen naar Nederland. Begin maart nam het aantal bevestigde ziektegevallen snel toe – op 10 maart waren er meer dan 500 bevestigde ziektegevallen, drie dagen later meer dan 1.100. Een piek in het aantal bevestigde gevallen wordt bereikt in de periode tussen 24 maart en 23 april. Per dag kwamen er gemiddeld 1.000 bevestigde patiënten bij en overleden er gemiddeld 139 bevestigde patiënten (zie figuur 1). De incidentie van bevestigde ziektegevallen ligt in die weken (24 maart – 23 april) boven de 40 per 100.000 personen per week. Daarna namen de aantallen af, waarschijnlijk als gevolg van de maatregelen die de regering genomen heeft om verdere verspreiding van het virus tegen te gaan (zie kader Coronamaatregelen). De incidentie daalde in de maanden daarna naar minder dan 8 bevestigde ziektegevallen per 100.000 personen per week (berekend tot 21 juli 2020, 10.00 uur). In totaal telt Nederland tot 21 juli 2020 10.00 uur, 52.073 bevestigde ziektegevallen en 6.136 bevestigde sterfgevallen. De werkelijke aantallen zijn hoger (zie kader Werkelijke aantallen) en kunnen geschat worden met gegevens uit serologisch onderzoek. In zulk onderzoek wordt gekeken naar antistoffen in het bloed die duiden op een doorgemaakte infectie en daaruit bleek dat 3 tot 5% van de onderzochte personen antistoffen bij zich draagt.^{27,28} Omgerekend dit zou betekenen dat tot begin mei ongeveer 800.000 mensen in Nederland de infectie zouden hebben doorgemaakt.



Figuur 1: Aantal bevestigde ziektegevallen en sterftegevallen per datum. De weergegeven aantallen zijn een onderschatting van de werkelijke aantallen (zie kader Werkelijke aantallen).

COVID-19 komt in alle leeftijdsgroepen voor. De helft van alle bevestigde gevallen betrof personen van 57 jaar of ouder (data tot 21 juli 2020 10.00 uur). De incidentie van bevestigde ziektegevallen was het hoogst in de leeftijdsgroepen 85-89 jaar, 90-94 jaar en 95+ jaar met incidentiecijfers van respectievelijk 1.574, 2.378 en 3.034 per 100.000 personen. De incidentie van bevestigde ziektegevallen was onder 80-84-jarigen 901 per 100.000 en onder 75-80-jarigen 544 per 100.000. COVID-19 kwam bij kinderen (t/m 14 jaar) het minst voor – in totaal waren er 558 bevestigde gevallen (incidentie ~20 per 100.000 personen). De provincies Noord-Brabant en Zuid-Holland hadden de meeste bevestigde ziektegevallen. In totaal werden daar respectievelijk 10.003 en 12.113 diagnoses gesteld en was de incidentie 390 respectievelijk 327 per 100.000 personen. De incidentie van bevestigde ziektegevallen was het hoogst in Limburg, 441 per 100.000 personen (4.922 bevestigde ziektegevallen). In de meeste andere provincies was de incidentie van bevestigde ziektegevallen veelal minder dan 300 per 100.000 personen, hoewel er regionaal (Zwolle, Goeree-Overflakkee) ook grote uitbraken zijn geweest. Veel besmettingen vonden plaats in verpleeghuizen. In ongeveer 1.000 verschillende verpleeghuizen zijn uitbraken geweest, waarbij ruim 8.300 bevestigde ziektegevallen zijn gemeld. De werkelijke aantallen liggen hoger, omdat lang niet alle bewoners zijn getest op de aanwezigheid van een infectie.

Ongeveer een kwart van de bevestigde COVID-19-patiënten werd opgenomen in het ziekenhuis. Tot nu toe zijn in totaal bijna 12.000 patiënten opgenomen geweest (data tot 21 juli 2020 10.00 uur). Over het algemeen werden patiënten vijf tot acht dagen na de eerste ziekteverschijnselen in het ziekenhuis opgenomen en werden op de

verpleegafdeling gemiddeld acht dagen behandeld. Meer dan een kwart van de patiënten (n=3.341) was tussen de 70-79 jaar oud. De helft van alle in het ziekenhuis opgenomen patiënten was 69 jaar of ouder. Bijna 2.900 patiënten zijn opgenomen op de IC, waar zij gemiddeld achttien dagen hebben gelegen. Van hen was 70% man, ruim 75% had overgewicht, en ongeveer 20% had een of meerdere bestaande aandoeningen zoals een vorm van kanker.²⁹

Van de patiënten die wegens COVID-19 in het ziekenhuis werden opgenomen overleed ongeveer 20% (n~2.500), meestal tussen zes tot acht dagen na opname (data tot 21 juli 2020 10.00 uur). Van in totaal 6.136 personen is bekend dat zij zijn overleden aan COVID-19. Van alle bevestigde overledenen was ongeveer 60% 80 jaar of ouder, ongeveer 25% tussen 70-80 jaar, ongeveer 10% tussen 60-70 jaar en ongeveer 5% jonger dan 60 jaar. Bevestigde overleden COVID-19-patiënten die jonger waren dan 70 jaar hadden in veel gevallen (tenminste 70%) een al eerder vastgestelde aandoening. In de meeste gevallen was er sprake van een chronische longaandoening, cardiovasculaire aandoeningen of diabetes. Ruim 2.800 bevestigde sterfgevallen betroffen bewoners van verpleeghuizen. Omdat niet iedereen die overleden is, getest is op een infectie door SARS-CoV-2, zijn de gegevens over sterfte een onderrapportage van het werkelijke aantal. Het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) meldt in de periode tussen begin maart en half mei (de eerste negen weken van de epidemie in Nederland) een oversterfte van 32%.³⁰ Er overleden bijna 9.000 mensen meer dan in die periode van het jaar zou worden verwacht, waarschijnlijk voor een groot deel toe te schrijven aan COVID-19. Uit eerste berekeningen blijkt dat het sterftecijfer van COVID-19 (*infection fatality rate*) ongeveer 1% is (5.1.2e , persoonlijke mededeling).

[begin kader]

Werkelijke aantallen

Het aantal ziekte- en sterftegevallen door COVID-19 ligt in werkelijkheid hoger dan gerapporteerd. Dit komt omdat niet bij iedereen die COVID-19 heeft gehad of daaraan gestorven is, de diagnose is vastgesteld. Dit wordt veroorzaakt doordat niet iedereen met een infectie zich laat testen, bijvoorbeeld omdat iemand geen of nauwelijks klachten heeft. Ook is het mogelijk dat de testuitslag fout-negatief is of het afnemen van de test bij de mogelijke patiënt niet goed is uitgevoerd. Daarnaast is het testbeleid heel bepalend voor de gerapporteerde aantallen.

Het testbeleid was in Nederland aanvankelijk gericht op patiënten en zorgpersoneel met klachten passend bij COVID-19 in ziekenhuizen. Stapsgewijs werd het testbeleid verruimd voor patiënten en zorgpersoneel buiten de ziekenhuizen en voor andere beroepsgroepen. Sinds 1 juni is het voor iedereen mogelijk om zich bij klachten te laten testen. Sindsdien is het aantal bevestigde infecties per dag toegenomen ten opzichte van de weken daarvoor. Het testbeleid heeft in de eerste maanden van de uitbraak geleid tot een aanzienlijke onderrapportage van de werkelijke

ziekte- en sterfteaantallen in de bevolking. Nog steeds is er sprake van onderrapportage, omdat mensen zich niet laten testen of een asymptomatische infectie hebben.

Omdat in het ziekenhuis (herhaaldelijk) wordt getest om zekerheid te krijgen over de diagnose, is het beeld van het aantal ziekenhuisopnames en opnames op de intensive care ten gevolge van COVID-19 volledig.

Op basis van gegevens over seroprevalentie (de aanwezigheid van antistoffen in het bloed) wordt een schatting gemaakt van werkelijke aantallen ziektegevallen. De seroprevalentie bij personen onder de 18 jaar is ongeveer 1% en bij personen boven de 18 jaar ongeveer 5,5%.^{27,28} Hiermee wordt het totale aantal infecties in Nederland tot de eerste weken van mei geschat op ongeveer 800.000.

[einde kader]

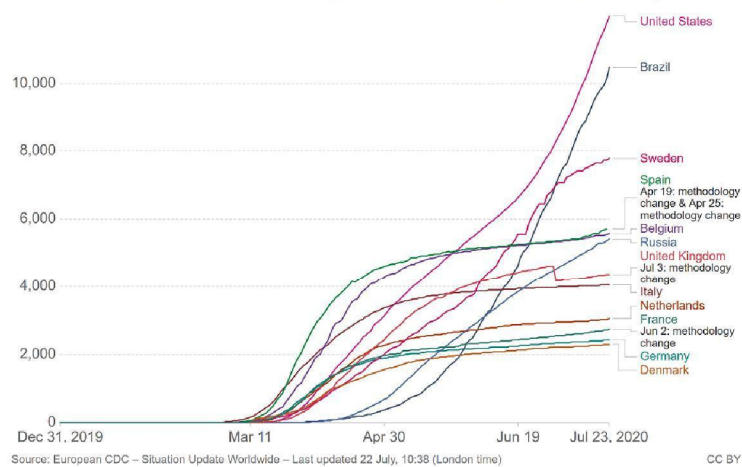
Internationaal

Na de uitbraak in China eind 2019 werd het virus half januari aangetroffen in Thailand, Japan en Zuid-Korea en nog voor 1 februari in Europa, Australië, de Verenigde Staten (VS) en Canada. Inmiddels is wereldwijd het aantal bevestigde ziektegevallen gestegen tot meer dan 14,5 miljoen en het aantal bevestigde sterfgevallen meer dan 610.000 (data tot 22 juli 2020).³¹ De werkelijke aantallen zullen nog veel hoger liggen, omdat over de gehele wereld lang niet iedereen getest wordt op de aanwezigheid van een infectie, of de doodsoorzaak wordt nagegaan. Wat betreft de incidentie is de VS het zwaarst getroffen land, met meer dan 3,8 miljoen bevestigde ziektegevallen.³¹ De cumulatieve incidentie van het aantal bevestigde ziektegevallen ligt er hoger dan 10.000 per miljoen personen (zie figuur 2, data van 23 juli 2020).³² In Europa hebben Zweden, Spanje, België, en het Verenigd Koninkrijk de hoogste incidentiecijfers. Wat betreft de officiële sterftecijfers, berekend per miljoen personen, is België het zwaarst getroffen, met meer dan 800 doden per miljoen inwoners (zie figuur 3, data van 23 juli 2020).³² Ook voor deze gegevens geldt dat de werkelijke aantallen hoger liggen dan gerapporteerd. Daarnaast moet bij het interpreteren van de gegevens rekening worden gehouden met verschillen in het testbeleid en de manier van rapporteren tussen landen.

Cumulative confirmed COVID-19 cases per million people

The number of confirmed cases is lower than the number of actual cases; the main reason for that is limited testing.

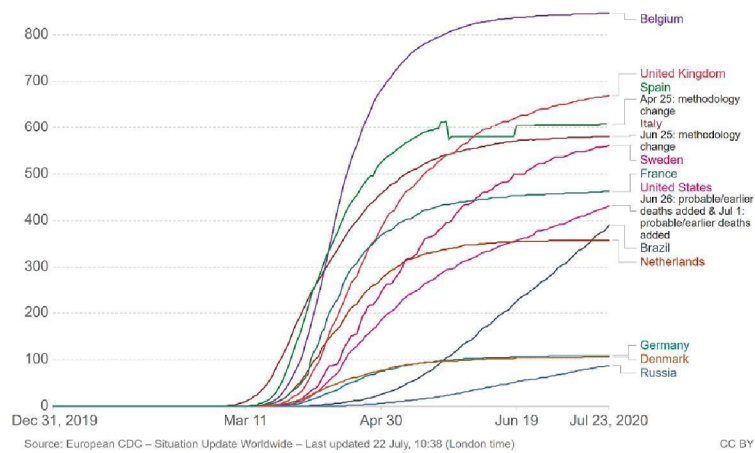
Our World
in Data



Figuur 2: Cumulatieve incidentie van het aantal bevestigde ziektegevallen per miljoen personen op 23 juli 2020. Gegevens van Nederland, Duitsland, Frankrijk, België, Verenigd Koninkrijk, Spanje, Italië, Zweden, Denemarken, Rusland, Brazilië, Verenigde Staten. Bij het interpreteren van de gegevens moet rekening worden gehouden met verschillen in het testbeleid en de manier van rapporteren tussen landen. Daarnaast zijn de weergegeven aantallen een onderschatting van de werkelijke aantallen, omdat niet iedereen met ziekteverschijnselen getest is op de aanwezigheid van een infectie.

Cumulative confirmed COVID-19 deaths per million people

Limited testing and challenges in the attribution of the cause of death means that the number of confirmed deaths may not be an accurate count of the true number of deaths from COVID-19.

Figuur 3: Cumulatieve incidentie van het aantal bevestigde sterfgevallen per miljoen personen op 23 juli 2020. Gegevens van Nederland, Duitsland, Frankrijk, België, Verenigd Koninkrijk, Spanje, Italië, Zweden, Denemarken, Rusland, Brazilië, Verenigde Staten. Bij het interpreteren van de gegevens moet rekening worden gehouden met verschillen in het testbeleid en de manier van rapporteren tussen landen. Daarnaast zijn de weergegeven aantallen een onderschatting van de werkelijke aantallen, omdat niet iedereen die is overleden, getest is op de aanwezigheid van een infectie.

- 1 Haagmans BL, ^{5.1.2e}, Koopmans MPG. *Nieuw van de markt? Coronavirusuitbraak in Wuhan*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2020; 164(D4847):
- 2 Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). *Novel Coronavirus – China*. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. Geraadpleegd: Juli 2020.
- 3 LCI RIVM (CIb). *Concept LCI Richtlijn COVID-19*. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- 4 LCI RIVM (CIb). *Aerogene verspreiding SARS-CoV-2 en ventilatiesystemen*. <https://lci.rivm.nl/aerogene-verspreiding-sars-cov-2-en-ventilatiesystemen-onderbouwing>. Geraadpleegd: Juli 2020.
- 5 LCI RIVM (CIb). *Inhoudelijke onderbouwing met betrekking tot a-, pre- en vroegsymptomatische transmissie SARS-CoV-2*. <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/onderbouwing-a-pre-vroegsymptomatische-transmissie>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- 6 ^{5.1.2e}, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. *The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus*. Journal of travel medicine 2020; 27(2):
- 7 He W, Yi GY, Zhu Y. *Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis*. J Med Virol 2020:
- 8 Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. *Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics*. The Lancet Infectious Diseases 2020:
- 9 Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. *Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020*. Euro Surveill 2020; 25(5):
- 10 LCI RIVM (CIb). *Inhoudelijke onderbouwing t.b.v. symptomatologie COVID-19 en consequenties voor testen en maatregelen*. <https://lci.rivm.nl/onderbouwing-symptomatologie>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- 11 Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. J Pathol 2020:
- 12 Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thusen JH, van Paassen J. *A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression*. Mod Pathol 2020:
- 13 Kerckhoffs MC, Soliman IW, Wolters AE, Kok L, van der Schaaf M, van Dijk D. *Langetermijnuitkomsten van IC-behandeling*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2016; 160(A9653):
- 14 Dofferhoof ASM, Swinkels A, Sprong T, Berk Y, Spanbroek M, Nabuurs-Franssen MH, et al. *Diagnostisch algoritme voor COVID-19 op de SEH*. Ned Tijdschr Geneesk 2020; 164(D5042):
- 15 Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB). *Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2)*. <https://swab.nl/nl/covid-19>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- 16 Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). *"Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- 17 U.S. National Library of Medicine. *Database of clinical studies COVID-19*. ClinicalTrials.gov <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr>. Geraadpleegd: Juli 2020.
- 18 Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. *Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19*. Jama 2020:
- 19 Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. *Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis*. J Infect 2020:

- 20 Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Z, et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. The Lancet 2020; 395(10229): 1054-62.
- 21 Alberca RW, Oliveira LM, Branco A, Pereira NZ, Sato MN. *Obesity as a risk factor for COVID-19: an overview*. Crit Rev Food Sci Nutr 2020: 1-15.
- 22 Comunian S, Dongo D, Milani C, Palestini P. *Air Pollution and Covid-19: The Role of Particulate Matter in the Spread and Increase of Covid-19's Morbidity and Mortality*. Int J Environ Res Public Health 2020; 17(12):
- 23 Domingo JL, Rovira J. *Effects of air pollutants on the transmission and severity of respiratory viral infections*. Environ Res 2020; 187: 109650.
- 24 in 't Veen JCCM, Kappen JH, van Schayck OCP. *Luchtverontreiniging: een determinant voor COVID-19?* Ned Tijdschr Geneesk 2020; 164(D5153):
- 25 Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*.
<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- 26 RTL nieuws. *Eerste Nederlandse coronapatiënten hadden al klachten in januari*.
<https://www.rtlnieuws.nl/nieuws/artikel/5140371/corona-cijfers-besmettingen-uitbraak-nederland-eerste-officiële>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- 27 RIVM. *Voorlopige resultaten Pienter Corona studie* <https://www.rivm.nl/pienter-corona-studie/voorlopige-resultaten>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- 28 Sanquin. *Ongeveer 5,5% van bloeddonors heeft corona-antistoffen*.
<https://www.sanquin.nl/over-sanquin/persberichten/2020/06/ongeveer-5-procent-van-bloeddonors-heeft-corona-antistoffen>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- 29 Stichting NICE. *COVID-19 op de Nederlandse Intensive Cares; Patiëntkarakteristieken en uitkomsten vergeleken met pneumonie patiënten op de IC in 2017-2019*. 20 juli 2020. https://stichting-nice.nl/COVID_rapport.pdf. Geraadpleegd: Juli 2020.
- 30 Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). *Sterfte in coronatijd*.
<https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2020/22/sterfte-in-coronatijd>. Geraadpleegd: Juni 2020.
- 31 Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). *Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. Geraadpleegd: Juli 2020.
- 32 Our World in Data. *Coronavirus Pandemic (COVID-19)*.
<https://ourworldindata.org/coronavirus>. Geraadpleegd: Juli 2020.