

# Welke patiënten hebben een verhoogd risico op een gecompliceerd beloop van COVID-19?

Which patients have an increased risk of complications of COVID-19?

S.C. Renckens<sup>1</sup>, drs. E.N.E. Slok<sup>2</sup>, dr. M. Knol<sup>3</sup>, prof. dr. A. Timen<sup>4</sup>, dr. A.M. Vollaard<sup>5</sup>

## SAMENVATTING

Patiënten met een verhoogd risico op ziekenhuisopname vanwege COVID-19 en een gecompliceerd beloop van de ziekte moeten optimaal worden beschermd door contact met personen met (een verdenking op) COVID-19 te voorkomen, het consequent toepassen van hygiënemaatregelen en, in de toekomst, vaccinatie. Om te onderzoeken of onderliggende aandoeningen die geassocieerd zijn met een gecompliceerd beloop van influenza overeenkomen met die bij COVID-19, werd een literatuuronderzoek verricht naar de prevalentie van onderliggende aandoeningen bij een ziekenhuisopname vanwege COVID-19. De prevalentie hiervan werd vergeleken met die bij patiënten met een gecompliceerd beloop van COVID-19 (IC-opname en overlijden) en die bij de algehele bevolking. Door methodologische verschillen varieerden de prevalenties sterk in 21 multicenteronderzoeken met cohorten van 100 ziekenhuispatiënten of meer en in 6 exclusieve IC-cohorten. Oudere leeftijd, mannelijk geslacht, hypertensie, diabetes, obesitas, cardiovasculaire en longaandoeningen komen vaker voor bij IC-behoefte en overleden patiënten dan bij de overige opgenomen patiënten. Dit werd bevestigd in meerdere gepubliceerde meta-analysen. Behoudens hypertensie en mannelijk geslacht zijn deze factoren ook geassocieerd met een gecompliceerd beloop van influenza. Voor de hetero-

gene ziektecategorieën kanker, chronische nier- en leveraandoeningen en immuundeficiëntie zijn prevalenties onder zowel ziekenhuis-, IC-, als overleden patiënten laag. In meta-analysen werd hierbij geen consistent significant verhoogd risico op een gecompliceerd beloop van COVID-19 gevonden, wat echter wel bij een gecompliceerd beloop van influenza gemeld is. Voordat wordt besloten tot een revisie van het risicobeleid bij COVID-19 (dat tot nu toe gebaseerd is op de bekende risicogroepen bij influenza) is een betere registratie van onderliggende aandoeningen nodig, alsmede bevestiging in meer patiëntcohorten dat voor sommige risicogroepen daadwerkelijk een associatie ontbreekt met de ernst van COVID-19.

(TIJDSCHR INFECT 2020;15(COVID-19-SPECIAL):3-10)

## SUMMARY

Preventive strategies are necessary for patients with an increased risk of a complicated course of COVID-19: social distancing, strict hygiene measures and, in the future, vaccination. In order to identify underlying conditions associated with a complicated course of COVID-19 and to determine whether these may overlap with the risk of severe influenza infection, 21 published multicenter studies with 100 admitted patients or more were reviewed. Also, 6 exclusive ICU-cohorts were examined. The prevalence of underlying conditions in admitted patients, ICU-patients and deceased patients

<sup>1</sup>masterstudent Global Health, Vrije Universiteit, Amsterdam, <sup>2</sup>arts, LCI, RIVM, Bilthoven, <sup>3</sup>senior-epidemioloog, Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten, RIVM, Bilthoven, <sup>4</sup>hoofd LCI, RIVM, Bilthoven, <sup>5</sup>internist-infectioloog, LCI-RIVM, Bilthoven.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. A. Vollaard, LCI-RIVM, Centrum Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, tel.: 030 274 70 00, e-mailadres: albert.vollaard@rivm.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** comorbiditeit, COVID-19, gecompliceerd beloop, IC-opname, overlijden, risicogroepen, SARS-CoV-2.

**Keywords:** comorbidity, complications, death, COVID-19, ICU admission, risk groups, SARS-CoV-2.

ONTVANGEN 22 JUNI 2020, GEACCEPTEERD 6 AUGUSTUS 2020.

with COVID-19 were compared between these cohorts and with those in the general population. Age, male sex, hypertension, diabetes, obesity, cardiovascular and chronic lung disease were consistently more prevalent in ICU-patients and deceased patients than among patients requiring hospital admission. These risk factors for a complicated course of COVID-19 were also identified in various meta-analyses. They largely overlap with those for a complicated course of influenza infection, except male sex and hypertension. However, heterogeneous categories of underlying conditions such as cancer, chronic liver and kidney disease, and immunodeficiency were rarely identified

in admitted patients or in those with a complicated course of COVID-19, in contrast to influenza. This was confirmed by published meta-analyses. These first prospective studies do not share similar definitions of underlying conditions and of severity of disease, and may have missed subgroups within the underlying conditions with an increased risk. More detailed patient data needs to be collected prospectively before specific patient categories, with a known increased risk of severe influenza infection, can be excluded as risk groups for a complicated course of COVID-19, which may imply lower prioritization of these patients in future vaccination strategies.

## INLEIDING

Sinds het begin van de COVID-19-pandemie in december 2019 in China werd duidelijk dat er patiëntgroepen zijn met een verhoogd risico op een gecompliceerd beloop: ziekenhuis- en/of IC-opname en overlijden.<sup>1</sup> Om deze patiënten te beschermen tegen een infectie met SARS-CoV-2 werden strikte en zeer brede preventiemaatregelen geïmplementeerd onder de hele bevolking. Een correcte identificatie van groepen met een verhoogd risico is essentieel om doelmatige interventies voor hen te formuleren. Vanwege het risico zullen vooral deze groepen in de toekomst door vaccinatie moeten worden beschermd. Voor de indicatiestelling van de jaarlijkse influenzavaccinatie wordt een aantal aandoeningen gebruikt met een bewezen verhoogd risico op een ernstig beloop van influenza.<sup>2-4</sup> Een aantal aandoeningen, zoals cardiovasculaire aandoeningen ('cardiovascular disease': CVD), diabetes en obesitas, zijn ook bij andere coronavirusinfecties, SARS-CoV-1 en MERS-CoV, geassocieerd met een gecompliceerd beloop.<sup>5,6</sup> Deze lijken ook bij COVID-19 geassocieerd met complicaties, maar de eerste single-centeronderzoeken uit China meldden prevalenties onder opgenomen COVID-19-patiënten die overeenkwamen met de achtergrondprevalentie in de algemene bevolking.<sup>7</sup> Is het dus slechts leeftijd die de risico's op complicaties doet toenemen of zijn sommige onderliggende aandoeningen zelf ook van invloed? Hebben jongere volwassenen met deze onderliggende aandoeningen ook meer risico's? Overlappen de risicofactoren voor een ernstige influenza-infectie met die voor ernstige COVID-19? Om deze vragen te beantwoorden werd een literatuuronderzoek verricht om patiëntgroepen te identificeren die een hoger risico hebben op ziekenhuisopname en een gecompliceerd ziektebeloop van COVID-19, zodat er onderbouwing is voor het instellen van strikte preventieve maatregelen voor deze groepen zolang SARS-CoV-2 circuleert.

## METHODE

Via LitCovid en EPPI-mapper werden met de volgende criteria alle tot 16 mei 2020 gepubliceerde onderzoeken geselecteerd over COVID-19-patiënten die werden opgenomen in ziekenhuizen:<sup>8,9</sup>

1. gepubliceerd in een 'peer-reviewed' tijdschrift;
2. in Engelse of Nederlandse taal;
3. multicenteronderzoeken (2 ziekenhuizen of meer) als het een registratie bij ziekenhuisopname betrof, terwijl exclusieve IC-cohorten uit 1 enkel centrum konden worden gerapporteerd;
4. 100 COVID-19-patiënten of meer;
5. informatie over onderliggende aandoeningen en ziektebeloop (ontslag, IC-opname, overlijden).

Single-centeronderzoeken werden niet beoordeeld, omdat onduidelijk was op welke grond tot opname was besloten: als isolatiemaatregel of op basis van de ernst van een infectie. De prevalenties van onderliggende aandoeningen bij opname werden tussen studies vergeleken en met die van IC-cohorten en overleden patiënten. Data over laboratoriumafwijkingen en de associatie met de ernst van een infectie werden niet meegenomen in het overzicht. Daarna werd via literatuuronderzoek gezocht naar meta-analysen om het gevonden verband tussen onderliggende aandoeningen en een gecompliceerd ziektebeloop te kunnen duiden. Daartoe werd ook de prevalentie gebruikt van aandoeningen in de gehele Nederlandse bevolking (verkregen uit achtergrondliteratuur). Bij de analyses werd geverifieerd of de gerapporteerde onderliggende aandoeningen op dezelfde manier werden gedefinieerd in de verschillende onderzoeken.

## RESULTATEN

### ONDERZOEKSKARAKTERISTIEKEN

Op basis van de criteria werden 27 onderzoeken geselecteerd:

**TABEL 1.** Overzicht van de onderzoeken naar COVID-19-cohorten.

	Bij opname	IC-cohort
Aantal onderzoeken	21	6
Aantal ziekenhuizen		
1	1	2
2	6	1
> 2	14	3
Locatie		
China	12	2
Verenigde Staten	6	1
Nederland	1	1
Italië	0	1
Frankrijk	0	1
Verenigd Koninkrijk	1	0
Multinationaal	1	0
Multivariabele analyse	12	2
Observatieperiode (weken)	2-14	1-8
Aantal COVID-19-casus	100-20.133	124-1.591
IC-opname	1-43%	100%

21 patiëntcohorten bij ziekenhuisopname in verband met COVID-19 en 6 exclusieve IC-cohorten (waarvan 14 uit China, zie *Tabel 1*). Een Nederlands onderzoek met data uit slechts 1 ziekenhuis werd toch meegenomen voor een vergelijking met andere landen. Alle onderzoeken waren retrospectieve cohortonderzoeken. Een multivariabele analyse naar risicofactoren voor een gecompliceerd beloop werd verricht in 14 onderzoeken. De observatieperioden waren relatief kort, waardoor in een aantal onderzoeken nog een aanzienlijk deel van de COVID-19-patiënten was opgenomen in het ziekenhuis (range 5-100%) en onduidelijk was hoeveel van de opgenomen patiënten uiteindelijk ontslagen werden of overleden.

**DEFINITIE VAN ONDERLIGGENDE AANDOENINGEN**

Over hoe de onderliggende aandoeningen waren gedefinieerd was geen consistente rapportage. CVD kon coronair lijden, hartfalen of beide beteken. Diabetes werd niet standaard gespecificeerd naar type 1 of 2 of naar mate van glucose-instelling. Longzieken werden niet gespecificeerd, maar leken vooral COPD te zijn en slechts in 5 onderzoeken was ook sprake van astma.<sup>10-14</sup> Leverziekten werden in slechts 7 onderzoeken gedefinieerd: cirrose en/of hepatitis B of C.<sup>10-12,14-17</sup> Ook nieraandoeningen waren niet gespecificeerd, behoudens in het Nederlandse IC-cohort (kreatininegehalte in serum

**TABEL S1 t/m S4.**

Naar de tabellen:



>177 µmol/l). Behalve in het Nederlandse cohort was bij kanker meestal niet duidelijk of dit een geschiedenis van kanker was of dat recentelijk chemotherapie was gegeven.<sup>18</sup> Immuunstoornissen werden bijna nooit gespecificeerd of waren aandoeningen die niet overlaptten tussen de onderzoeken, zoals hiv-infectie/orgaantransplantatie versus het gebruik van immuunsuppressiva/chemotherapie.<sup>12,14,16-20</sup>

**PATIËNTENPOPULATIE**

Het aantal COVID-19-casus was 100-20.133 bij de opgenomen patiënten (zie *Tabel S1*) en 124-1.591 bij de IC-cohorten (zie *Tabel S2*). De mediane leeftijd bij opname was 45-73 jaar. Het jongste cohort (mediaan 45 jaar) betrof een Chinees cohort.<sup>21</sup> Het oudste cohort (mediaan 73 jaar) was een cohort uit het Verenigd Koninkrijk.<sup>20</sup> De onderzoeken betroffen vooral volwassen patiënten. In 13 onderzoeken waren ook kinderen opgenomen: in 1 cohort uit China betrof dit 13% van de patiënten bij opname, in 10 andere onderzoeken minder dan 3% en in 2 onderzoeken werd het percentage niet vermeld.<sup>12,15,18-28</sup> De mediane tijd tussen de eerste symptomen en ziekenhuisopname bedroeg 3-11 dagen. In de IC-cohorten was de mediane leeftijd 60-64 jaar met een range van 14-91 jaar of interkwartielafstand van 51-72 jaar.<sup>17,23,29,31</sup> Overleden patiënten hadden een mediane leeftijd van 67-73 jaar met een range van 15-86 jaar of interkwartielafstand van 58-82 jaar.<sup>15,20,25,26,32</sup> In 5 onderzoeken werd gemeld dat overleden patiënten significant ouder waren dan de patiënten die ontslagen waren.<sup>16,19,25,26,32</sup> Bij ziekenhuisopname was 52-72% van de patiënten man, onder IC-patiënten was dit 52-82%.

De definitie van ziekte-ernst bij opname verschilde per onderzoek of werd niet vermeld (n=17). De gebruikte definities van ernst in de andere 10 onderzoeken waren: ‘ernstig’ op basis van een ademhalingsnelheid van 30 of meer ademhalingen per minuut, een gemiddelde zuurstofsaturatie van 93% of minder, en PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-ratio van 300 mm Hg of minder, of richtlijnen van de American Thoracic Society, Wereldgezondheidsorganisatie of Chinese instanties.<sup>21,22,24,26-28,32-35</sup> Bij 8-35% van de patiënten werd een ‘ernstige’ infectie vastgesteld op het moment van opname. ‘Kritiek’ werd in China geïdentificeerd als respiratoire insufficiëntie, multi-orgaanfalen of septische shock, en kwam voor bij 2-28% van de patiënten.

**TABEL 2.** Prevalenties van chronische onderliggende aandoeningen in 4 groepen COVID-19-patiënten en in de algehele Nederlandse bevolking.

	Bij ZKH-opname (n=21)	NL-patiënten* (n=1)	IC-patiënten (n=6)	Overleden patiënten** (n=8)	NL-bevolking	NL-bevolking 60-64 jaar	NL-bevolking 70-74 jaar
Cardiovasculaire aandoeningen	1-44%	44%	12-21%	16-37%	10% <sup>37</sup>	16% <sup>37</sup>	31% <sup>37</sup>
Hypertensie	15-57%	48%	41-63%	25-69%	16% <sup>38</sup>	32% <sup>38</sup>	49% <sup>38</sup>
Diabetes	5-37%	23%	16-36%	18-41%	7% <sup>39</sup>	13% <sup>39</sup>	21% <sup>39</sup>
Chronische longaandoeningen	0-44%	44%	4-13%	3-19%	4% <sup>***40</sup>	7% <sup>***40</sup>	11% <sup>***40</sup>
Kanker	1-28%	28%	2-8%	0-14%	2% <sup>41</sup>	n.b.	n.b.
Chronische nieraandoeningen	1-29%	29%	3-14%	1-24%	3% <sup>42</sup>	n.b.	n.b.
Chronische leveraandoeningen	1-6%	n.o.	0-3%	1-5%	1% <sup>43,44</sup>	n.b.	n.b.
Obesitas (BMI >30)	11-53%	n.o.	29-48%	10-30%	15% <sup>45</sup>	n.b.	n.b.
Immuundeficiëntie	0-16%	16%	6-7%	0-9%	3% <sup>46,47</sup>	n.b.	n.b.
In elk geval 1 onderliggende aandoening	24-94%	79%	21-68%	30-89%			

\*1 van de 21 onderzoeken over patiënten bij opname, \*\*een subgroep afkomstig uit 8 van de 27 geïncludeerde onderzoeken, \*\*\*COPD.  
 BMI='body mass index', NL=Nederlandse, n.b.=niet bekend, n.o.=niet onderzocht, ZKH=ziekenhuis.

'Mild' betekende minder zuurstofbehoefte dan bovenstaande waarden en werd gemeld bij 38-92% van de patiënten. Van de patiënten met milde klachten werd 2% (22/926) tijdens ziekenhuisopname toch opgenomen op de IC en 2% (6/352) overleed in het ziekenhuis.<sup>24,34</sup>

## BELOOP

Van de opgenomen COVID-19-patiënten werd 1-43% op enig moment opgenomen op de IC. In de niet-Chinese onderzoeken werd 19-43% op de IC opgenomen. Het laagste percentage IC-opnamen (1%) werd gevonden in een Chinees cohort met een mediane leeftijd van 45 jaar.<sup>21</sup> Het hoogste percentage werd gevonden in een Amerikaans cohort met een mediane leeftijd van 60 jaar.<sup>14</sup> De patiënten die IC-behoefstig werden, werden 6-12 dagen na de start van de eerste symptomen opgenomen op de IC. In 2 onderzoeken werd de mediane duur van de IC-opname vermeld: 8 en 18 dagen.<sup>22,26</sup> Na opname overleed 0-28% van de patiënten, terwijl bij niet-Chinese onderzoeken 6-26% van de patiënten na ziekenhuisopname overleed. Na IC-opname was dat 15-39%. Vanwege het hoge percentage patiënten dat nog opgenomen was in het ziekenhuis of op de IC (5-100%), is het sterftecijfer een onderschatting. De mediane tijd tussen de eerste symptomen

en overlijden werd 1 keer gemeld: 18,5 dagen.<sup>26</sup> De mediane opnameduur in het ziekenhuis werd gemeld in 9 onderzoeken en was 4,1-16 dagen.<sup>12,13,18,24-26,32,34,35</sup>

In 2 Chinese onderzoeken en 1 multinationaal onderzoek waren alle COVID-19-patiënten ofwel overleden (6-28%) ofwel ontslagen uit het ziekenhuis (72-94%). Van deze cohorten was 26% op de IC opgenomen geweest.<sup>19,26,32</sup>

'Acute respiratory distress syndrome' (ARDS) kwam voor bij 42-71% van de IC-patiënten.<sup>30,31</sup> Septische shock werd in 2 IC-onderzoeken uit China gemeld bij 15-33% van de patiënten.<sup>30,31</sup> Het percentage patiënten dat acuut nierfalen kreeg, werd vermeld bij 2 IC-cohorten: respectievelijk 10% en 25%.<sup>16,30</sup> Extracorporele membraanoxygenatie werd bij maximaal 6% van de patiënten gebruikt. Invasieve mechanische ventilatie was nodig bij 1-33% van de patiënten na ziekenhuisopname en op de IC bij 29-88% van de patiënten.

## ONDERLIGGENDE AANDOENINGEN

De prevalentie van de onderliggende aandoeningen onder overleden patiënten staat in Tabel 2 vermeld voor de 21 studies bij ziekenhuisopname, voor de 6 IC-cohorten en voor de overleden patiënten uit 8 van de 27 geïncludeerde onderzoeken.<sup>12,15,16,19,20,25,26,32</sup> Bij ziekenhuisopname had 24-94%

van de COVID-19-patiënten een onderliggende aandoening, in de IC-cohorten was dat 21-68% en bij de overleden patiënten 30-89%.

Tussen de verschillende onderzoeken was veel variatie in de prevalenties van de aandoeningen (zie *Tabel 2*). Dit kan deels worden verklaard door de mediane leeftijd van het cohort. De laagste prevalenties voor CVD (1%), chronische longaandoeningen (<1%), kanker (1%), en immuundeficiëntie (<1%) werden bijvoorbeeld gevonden in een Chinees cohort waarin 82% van de patiënten een leeftijd onder de 60 jaar had.<sup>33</sup> De hoogste prevalenties voor CVD (44%), chronische longaandoeningen (44%), immuundeficiëntie (16%), kanker (28%) en chronische nieraandoeningen (29%) werden daarentegen gerapporteerd in het Nederlandse cohort met een mediane leeftijd van 72 jaar.<sup>18</sup> De prevalentie van obesitas (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) werd vermeld in 9 onderzoeken; die bedroeg bij ziekenhuisopnamen 11-53%<sup>10,12-14,20,36</sup>, en bij IC-opnamen 11-30%.<sup>10,12-14,16,17,20,29,36</sup>

Alle onderzoeken meldden consistent onder COVID-19-patiënten hoge prevalenties van diabetes, hypertensie en CVD, waarbij de prevalenties bij IC-patiënten en overleden patiënten het hoogst zijn (zie *Tabellen 2, S1 en S2*). In alle patiëntcohorten kwamen chronische longziekten minder vaak voor dan CVD. Sporadisch kwamen chronische lever- en nieraandoeningen, immuundeficiëntie en kanker voor bij patiënten bij ziekenhuisopname, bij IC-opname en bij overleden patiënten. Het Nederlandse cohort was hierbij een uitzondering: alleen bij dit cohort werden hoge prevalenties vermeld voor deze aandoeningen.<sup>18</sup>

De aanwezigheid van multimorbiditeit werd beperkt gemeld, waardoor onbekend is of dat meer risico gaf op een gecompliceerd beloop dan slechts 1 onderliggende aandoening.<sup>12,16</sup> In 3 onderzoeken werd gemeld dat patiënten met een 'ernstige' infectie vaker diabetes, CVD, hypertensie en immuundeficiëntie hadden, maar niet chronische longaandoeningen of kanker.<sup>22,34</sup>

In vergelijking met de prevalentie van de aandoeningen in de algehele Nederlandse bevolking komen CVD, hypertensie, diabetes, obesitas en chronische longaandoeningen vaker voor bij COVID-19-patiënten die opgenomen worden op de IC of overlijden (zie *Tabel 2*). Voor kanker, chronische nierenleveraandoeningen en immuundeficiëntie ligt de prevalentie niet hoger bij IC-patiënten of overleden patiënten dan bij de algehele Nederlandse bevolking.

### MULTIVARIABELE ANALYSEN

Een multivariabele analyse werd door 14 onderzoeken uitgevoerd voor de associatie met een gecompliceerd beloop: overlijden (n=8), ernstige/kritieke infectie (n= 4) en intubatie (n=2).<sup>13-15,17,19,20,22,26,27,29,32-34,36</sup> Van deze onderzoeken vonden

11 een hogere leeftijd als onafhankelijke risicofactor voor een gecompliceerd beloop: hoe ouder de patiënten, hoe meer risico op opname en complicaties. Bij de gestratificeerde analyse werden afkapwaarden van 45, 65 en 75 jaar gebruikt. Ook mannelijk geslacht kwam uit 8 van de multivariabele analyses als een onafhankelijke risicofactor voor een gecompliceerd beloop.<sup>13,19-21,27,29,32,36</sup>

Voor CVD vonden 6 onderzoeken een onafhankelijk verband met een gecompliceerd beloop, terwijl 2 onderzoeken CVD niet als onafhankelijke risicofactor vonden.<sup>13,15,17,19,20,32,34</sup>

Beide betroffen Chinese cohorten met een mediane leeftijd van jonger dan 55 jaar. Een cohort bestond uit 107 patiënten en in het andere cohort werd alleen gekeken naar de associatie van CVD met overlijden.<sup>32,34</sup> Chronische longaandoeningen werden in 3 onderzoeken wel, en in 2 onderzoeken niet als onafhankelijke risicofactor voor een ernstige infectie gevonden.<sup>13,14,17,19,10</sup> Dit verschil kan worden verklaard door respectievelijk de in- en exclusie van astma in de multivariabele analyse: de 2 onderzoeken die geen verband vonden namen astma wel mee, terwijl in de andere 3 onderzoeken astma niet werd meegenomen. Twee onderzoeken vonden dat obesitas onafhankelijk was geassocieerd met gecompliceerd beloop.<sup>13,20</sup> Tevens vonden 2 onderzoeken<sup>13,36</sup> een onafhankelijk verband met ernstige infectie voor diabetes, maar 3 andere onderzoeken rapporteerden juist dat diabetes geen onafhankelijke risicofactor was.<sup>14,20,34</sup> Een onderzoek vermeldde een onafhankelijke associatie voor chronische leveraandoeningen.<sup>20</sup> Voor zowel kanker als chronische nieraandoeningen vond 1 onderzoek wel en 1 onderzoek geen onafhankelijk verband.<sup>13,20</sup> In 3 onderzoeken was hypertensie alleen univariabel statistisch geassocieerd met de ernst van infectie, maar niet in de multivariabele analyse.<sup>14,32,34</sup> Immundeficiëntie werd in geen van de onderzoeken meegenomen in de multivariabele analyse. Ten slotte voegden 2 onderzoeken alle onderliggende aandoeningen samen tot 1 variabele. Deze onderzoeken constateerden dat de aanwezigheid van deze variabele onafhankelijk verband hield met een ernstige infectie.<sup>21,22</sup>

### META-ANALYSEN

In PubMed werden 16 meta-analysen gevonden die het risico op een ernstige COVID-19-infectie onderzochten voor specifieke aandoeningen bij ziekenhuispatiënten (zie *Tabel S3 en S4*, pagina 5).<sup>48-63</sup> Meerdere onderliggende aandoeningen werden meegenomen in 6 van deze meta-analysen, terwijl de overige 10 slechts keken naar het verband tussen een ernstige infectie en 1 specifieke onderliggende aandoening.<sup>51,53,57-59,62</sup> Van de 16 meta-analysen gebruikten 4 onderzoeken 'dood' als ziekteuitkomst, 4 onderzoeken niet verder gespecificeerd 'ernstig', 2 onderzoeken IC-opname, en 8 onder-



zoeken een gecombineerd eindpunt van onder andere IC-opname, dood, ARDS of klinische verslechtering.<sup>48,49,51,52-63</sup> Ook cohorten van minder dan 100 patiënten werden hierbij meegenomen en er was veel overlap in geïncludeerde onderzoeken, hoewel het aantal geanalyseerde onderzoeken onderling sterk varieerde. In deze meta-analysen werden wisselende definities voor de ernst van een aandoening gebruikt, waardoor de mate van associatie tussen de verschillende onderzoeken maar beperkt kon worden vergeleken.<sup>59,62</sup>

Uit 9 meta-analysen bleek hypertensie consistent een significante associatie met de ernst van infectie.<sup>51,53,55,57-60,62,63</sup> Uit een subgroepanalyse in 1 van de meta-analysen bleek dat hypertensie ook bij COVID-19-patiënten met een gemiddelde/mediane leeftijd van jonger dan 50 jaar significant was geassocieerd met een ernstige infectie ('odds ratio' [OR]: 6,43; 95%-BI: 3,40-12,17).<sup>60</sup>

Uit 7 meta-analysen bleek een significante associatie tussen diabetes en een slechte uitkomst van infectie, uit 1 meta-analyse bleek dat niet.<sup>50-52,56-59,62</sup> In de meest uitgebreide analyse van Huang et al. was diabetes in een metaregressie geassocieerd met overlijden, ziekteprogressie en ARDS, maar niet met IC-opname.<sup>50</sup> In een subgroepanalyse bleek diabetes ook bij COVID-19-patiënten met een mediane leeftijd van jonger dan 55 jaar een significante associatie te hebben met een slechte uitkomst (OR: 3,48; 95%-BI: 2,55-4,77). Uit 7 meta-analysen bleek consistent een significante associatie tussen CVD en de ernst van infectie.<sup>51,53,54,57-59,62</sup> Bij de ziektecategorie cerebrovasculaire aandoeningen, die alleen vermeld werd in de publicaties van Wang et al. en Pranata et al. was dat ook het geval.<sup>54,58</sup>

Uit 6 meta-analysen bleek ook consistent een significante associatie tussen longziekten en de ernst van infectie, waarbij 3 analyses specifiek COPD noemden als onderliggende longziekte.<sup>48,51,58,59,61,62</sup> Uit 1 meta-analyse bleek geen significante associatie tussen longziekten en de ernst van infectie.<sup>57</sup>

De overige onderliggende aandoeningen (kanker, chronische lever- en nieraandoeningen) waren slechts beperkt onderzocht en bleken niet of niet consistent significant geassocieerd met een gecompliceerd beloop in deze meta-analysen.

## DISCUSSIE

Op basis van de data van de eerste retrospectieve onderzoeken uit China, de Verenigde Staten en Europa hebben oudere patiënten, vooral mannen, een verhoogd risico op ziekenhuis- en IC-opname, en overlijden door COVID-19. Een eenduidige afkapwaarde (ouder dan 50, 65 of 75 jaar) is uit de onderzoeken niet te bepalen, waardoor er nu geen onderbouwing is om de frequent gebruikte leeftijdsgrens van ouder dan 70 jaar te vervangen. De aanwezigheid van onderliggende aandoeningen verhoogt het risico eveneens, wat vooral geldt

voor diabetes, CVD, hypertensie, obesitas en COPD. Bij IC-en overleden patiënten is de prevalentie van diabetes en hypertensie consistent hoger dan de achtergrondprevalentie in de algehele bevolking.<sup>38,64</sup> In de gepubliceerde meta-analysen werd voor diabetes, hypertensie, CVD en COPD ook een significant verband gevonden met de ernst van infectie. Een meta-analyse vond in studies met patiënten met een mediane leeftijd van jonger dan 55 jaar ook een verband voor diabetes en de ernst van infectie.<sup>50</sup> Een andere meta-analyse vond bij patiënten met gemiddelde/mediane leeftijd van jonger dan 50 jaar een verband voor hypertensie en de ernst van infectie.<sup>62</sup> Het is onbekend of dat voor diabetes type 1, type 2 of goed ingestelde diabetes geldt, omdat deze specificaties niet waren gegeven. Dat deze associaties niet altijd werden gevonden in de multivariabele analyses van de individuele onderzoeken heeft te maken met de associatie van zowel de leeftijd als de onderliggende aandoening met de uitkomst van een infectie, waarbij een hogere leeftijd zelf ook geassocieerd is met het frequenter voorkomen van deze aandoeningen. Als men bij een multivariabele analyse corrigeert voor de leeftijd, kan dus het verband van een onderliggende aandoening en de uitkomst van COVID-19 minder sterk worden.

Ook al is CVD vaker aanwezig bij patiënten met een gecompliceerd beloop van COVID-19, de specifieke bijdrage van hartfalen, coronair lijden of cerebrovasculaire aandoeningen is nog onbekend vanwege verschillen in gebruikte definities. Obesitas was bij minimaal 29% van de COVID-19-patiënten aanwezig, wat hoger is dan de achtergrondprevalentie ervan onder de algehele Nederlandse bevolking.<sup>45</sup> In de multivariabele analyses bleek vooral morbide obesitas (BMI >40) een risicofactor.<sup>13,20</sup> Uit een single-centeronderzoek uit de Verenigde Staten gaf obesitas ook al bij personen jonger dan 60 jaar meer risico op een IC-opname, zowel bij een BMI van meer dan 30 als van meer dan 35.<sup>65</sup>

Het is aannemelijk dat er overlap is tussen de onderliggende aandoeningen diabetes, hypertensie, CVD en obesitas. Er is echter alleen gekeken naar de aanwezigheid van de individuele aandoeningen en niet of combinaties van deze aandoeningen risico's extra verhogen. Een mogelijke verklaring voor het verband van deze onderliggende aandoeningen en het hogere risico op een gecompliceerd beloop zijn recente bevindingen over de pathofysiologie van een SARS-CoV-2-infectie, waarbij endotheeldisfunctie optreedt door de virusinfectie en inflammatoire respons.<sup>66</sup>

Longlijden komt ook vaker voor bij ernstige vormen van COVID-19. In de meta-analysen werd consistent aangetoond dat vooral COPD een risicofactor is voor een gecompliceerd beloop, maar het lijkt van minder grote betekenis dan CVD.<sup>58</sup> Een gecompliceerd beloop van influenza treedt vaker op bij

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Risicofactoren voor een gecompliceerd beloop van COVID-19 komen deels overeen met die voor een ernstige influenza-infectie.**
- 2 Oudere leeftijd, mannelijk geslacht, hypertensie, diabetes, obesitas, cardiovasculaire en longaandoeningen leiden bij COVID-19 vaker tot ziekenhuisopname, IC-opname en overlijden.**
- 3 Risicofactoren voor een ernstige influenza-infectie (chronische nier- en leveraandoeningen, immunodeficiëntie en kanker) komen sporadisch voor bij de beschreven cohorten van COVID-19-patiënten.**
- 4 Verschillen in de pathofysiologie tussen beide infectieziekten kunnen deze verschillen in beloop deels verklaren, maar vanwege een gebrek aan uniformiteit in het gebruik van definities voor comorbiditeit en ziekte-ernst is meer data nodig over het specifieke risico van onderliggende aandoeningen bij patiënten met COVID-19.**

kanker, chronische nier- of leveraandoeningen en immunodeficiëntie, maar deze lijken niet vaak voor te komen bij de COVID-19-patiëntgroepen in het ziekenhuis, op de IC of bij overleden patiënten. Dit bleek ook uit de meta-analysen. Onbekend is wat de reden is voor een beperkt risico op COVID-19 bij deze groepen: een mogelijkheid is een striktere trouw aan preventieve maatregelen vanwege een verondersteld verhoogd risico. Een andere verklaring is dat dit zeer heterogene groepen zijn, waarbinnen subgroepen bestaan met een verhoogd risico, zoals hematologische maligniteiten of bij gebruik van specifieke immuunsuppressiva. Dit is in deze cohortonderzoeken onvoldoende uitgezocht.

Deze bevindingen moeten bevestigd worden in meer observationeel onderzoek, waarbij de diagnoseregistratie uniform dient te zijn en mogelijkheid moet bieden meer over subgroepen in de ziekte-categorieën te weten te komen. Nu zijn de gebruikte termen voor onderliggende aandoeningen erg breed. Het steeds herhalen van meta-analysen met steeds dezelfde matig omschreven patiëntcohorten, zal de noodzakelijke subgroep-analysen niet mogelijk maken. Het hanteren van ICD-10-codes en een beschrijving van gebruikte definities in de publicaties is daarom aanbevolen. Zo bleek in een cohort van kankerpatiënten dat bij gemetastaseerde kanker meer risico was op IC-opname, mechanische ventilatie en overlijden in vergelijking met niet-gemetastaseerde kanker.<sup>67</sup> Het initiëren van internationale 'registries', zoals gestart voor patiënten met reumatoïde artritis, is noodzakelijk om bij zeldzame aandoeningen meer inzicht te krijgen in risico's.<sup>68</sup> Verder zijn initiatieven als het OpenSafely-platform in het Verenigd Koninkrijk belangrijk, omdat die actuele patiëntgegevens uit het huisartsdossier elektronisch kunnen linken met testuitslagen en uitkomsten van COVID-19.

Bij de interpretatie van de risico's voor patiëntgroepen zijn meerdere beperkingen. Naast het gebrek aan uniformiteit bij

de definitie van onderliggende aandoeningen, werd geen uniforme definitie van de ernst van infectie bij ziekenhuisopname gebruikt. Nu werd 38-92% van de patiënten opgenomen met een 'milde' infectie, wat niet helder maakt wat de opname-indicatie was: leeftijd, klinische criteria, laboratoriumwaarden of opname ter isolatie. Dat kan bij de interpretatie van de overwegend Chinese onderzoeken meespelen. Door korte observatieperioden is er onvoldoende inzicht in het correcte sterftecijfer of de opnameduur. Nieuwe onderzoeken moeten dus pas uitkomsten rapporteren als de grote meerderheid van de opgenomen patiënten ontslagen of overleden is. De huidige bevindingen komen voort uit ziekenhuiscohorten, maar er kunnen patiëntpopulaties zijn die niet naar het ziekenhuis worden verwezen, zoals verpleeghuispatiënten. Het verrichten van diagnostiek naar SARS-CoV-2 bij overleden patiënten buiten het ziekenhuis is daarom ook van belang om risicogroepen te kunnen identificeren.

## CONCLUSIE

Op basis van deze eerste bevindingen moeten oudere personen, vooral met hypertensie, diabetes, CVD, obesitas en COPD maximale preventiemaatregelen in acht nemen zolang SARS-CoV-2 circuleert, omdat een infectie bij hen vaker leidt tot ziekenhuisopname en complicaties. Hoe ouder de patiënt, hoe hoger dit risico wordt. Ook bij een leeftijd beneden 70 jaar, de nu frequent gebruikte leeftijd waarboven een verhoogd risico op ziekenhuisopname en overlijden is, is het aannemelijk dat de aanwezigheid van een of meerdere van deze onderliggende aandoeningen het risico op een gecompliceerd beloop vergroot, gelet op de uitkomsten van de meta-analysen. Meer data over de hoogte van dat risico ten opzichte van leeftijds-genoten zonder deze aandoeningen is echter nodig voor het formuleren van haalbare preventiemaatregelen voor deze groep. Helaas geven de bestaande onderzoeken door de gebruikte

ziektedefinitie nog geen richting in welke mate dat moet gelden voor alle personen met diabetes, CVD of longziekten, of alleen bij subgroepen waarin de onderliggende aandoening gecompliceerd verloopt of onvoldoende medicamenteus in te stellen is. Meer observationele data is ook nodig om zicht te krijgen op de risico's voor personen met andere onderliggende aandoeningen onafhankelijk van de leeftijd, voordat kan worden overgegaan tot een minder strikt preventieregime. Het vroegtijdig testen van deze personen of hun huisgenoten bij symptomen die passen bij een mogelijke infectie blijft hier geïndiceerd. Dezelfde afweging geldt in de toekomst voor vaccinatie: zolang onvoldoende kan worden gedefinieerd of er subgroepen zijn binnen de grotere patiëntgroepen die weinig risico lopen op een gecompliceerd beloop van COVID-19, is het hanteren van een brede indicatie tot vaccinatie raadzaam. De bestaande indicaties voor de jaarlijkse influenzavaccinatie zijn voorlopig nog leidend. Helaas vormt de afgenomen vaccinatierespons onder patiënten met een immuundeficiëntie, recente kankerbehandeling, chronische nierinsufficiëntie en cirrose een beperkende factor bij het voorkomen van infecties en complicaties.<sup>69,70</sup> Daarom blijven vooral hygiënemaatregelen en 'social distancing' over die door deze groepen voorlopig strikt dienen te worden nageleefd.

## REFERENTIES

1. Wang D, et al. 2020;323:1061-9.
2. Mertz D, et al. BMJ 2013;347:f5061.
3. Van Kerkhove MD, et al. PLoS Med 2011;8:e1001053.
4. Kunisaki KM, et al. Lancet Infect Dis 2009;9:493-504.
5. Badawi A et al. Int J Infect Dis 2016;49:129-33.
6. Chan JW, et al. Thorax 2003;58:686-9.
7. CDC Covid- Response Team. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:382-6.
8. NLM/NCBI BioNLP Research Group. LitCovid. 2020.
9. EPPI-Centre. COVID-19: a living systematic map of the evidence. 2020.
10. Goyal P, et al. N Engl J Med 2020;382:2372-4.
11. Myers LC, et al. JAMA 2020;323:2195-8.
12. Richardson S, et al. JAMA 2020;323:2052-9.
13. Petrilli CM, et al. BMJ 2020;369:m1966.
14. Kalligeros M, et al. Obesity (Silver Spring) 2020;28:1200-4.
15. Chen R, et al. Chest 2020;158:97-105.
16. NICE. Beschikbaar via: <https://stichting-nice.nl/covid-19-op-de-ic.jsp>.
17. Cummings MJ, et al. Lancet 2020;395:1763-70.
18. Murk J, et al. Ned Tijdschr Geneesk 2020;164:1-7.
19. Mehra MR, et al. N Engl J Med 2020;382:e102.
20. Docherty AB, et al. BMJ 2020;369:m1985.
21. Lian J, et al. Influenza Other Respir Viruses 2020;doi: 10.1111/irv.12758.
22. Wu J, et al. J Intern Med 2020;288:128-38.
23. Grasselli G, et al. JAMA 2020;323:1574-81.
24. Guan W-J, et al. N Engl J Med 2020;382:1708-20.
25. Ruan Q, et al. Intensive Care Med 2020;46:846-8.
26. Zhou F, et al. Lancet 2020;395:1054-62.
27. Yu X, et al. Transbound Emerg Dis 2020;67:1697-707.
28. Wan Y, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:534-5.
29. Simonnet A, et al. Obesity (Silver Spring) 2020;28:1195-9.
30. Wang Y, et al. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:1430-4.
31. Yu Y, et al. Crit Care 2020;24:219.
32. Wang D, et al. Crit Care 2020;24:188.
33. Lian J, et al. Clin Infect Dis 2020;71:740-7.
34. Feng Y, et al. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:1380-8.
35. Xu K, et al. Clin Infect Dis 2020;71:799-806.
36. Hur K, et al. Otolaryngol Head Neck Surg 2020;194:599820929640.
37. Nivel. Prevalentie hart- en vaatziekten in huisartsenpraktijk. 2020.
38. Nivel. Prevalentie hypertensie in huisartspraktijken - Jaarprevalentie hypertensie 2018. 2018.
39. Nivel. Prevalentie diabetes in huisartsenpraktijk naar leeftijd en geslacht. 2020.
40. Nivel. Prevalentie COPD in huisartsenpraktijk naar leeftijd en geslacht. 2020.
41. Integraal kankercentrum Nederland. Prevalentie, Alle kankersoorten, 5-jaarsprevalentie. 2018.
42. Federatie Medisch Specialisten. Stadiëring bij chronische nierschade. 2018.
43. Werkgroep Portale hypertensie. Beschikbaar via: <https://www.hepatologie.org/werkgroep-portale-hypertensie>.
44. Koopsen J, et al. Epidemiol Infect 2019;147:e147.
45. CBS. Overgewicht volwassenen - volwassenen met overgewicht en obesitas 2019. 2020.
46. Rijkers GT, et al. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006;31:246-8.
47. Harpaz R, et al. JAMA 2016;316:2547-8.
48. Alqahtani JS, et al. PLoS One 2020;15:e0233147.
49. Henry BM, et al. Int Urol Nephrol 2020;52:1193-4.
50. Huang I, et al. Diabetes Metab Syndr 2020;14:395-403.
51. Jain V, et al. Int J Public Health 2020;doi: 10.1007/s00038-020-01390-7.
52. Kumar A, et al. Diabetes Metab Syndr 2020;14:535-45.
53. Li X, et al. Heart 2020;106:1142-7.
54. Pranata R, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2020;104949.
55. Pranata R, et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2020;21:1470320320926899.
56. Roncon L, et al. J Clin Virol 2020;127:104354.
57. Tian W, et al. J Med Virol 2020;doi: 10.1002/jmv.26050.
58. Wang B, et al. Aging (Albany NY) 2020;12:6049-57.
59. Yang J, et al. Int J Infect Dis 2020;94:91-5.
60. Zhang J, et al. Epidemiol Infect 2020;148:e106.
61. Zhao Q, et al. J Med Virol 2020;doi: 10.1002/jmv.25889.
62. Zheng Z, et al. J Infect 2020;81:e16-e25.
63. Zuin Met al. J Infect 2020;81:e84-6.
64. Blokstra A, et al. Diabetes - Feiten en cijfers: Hartstichting; 2013 September 2013.
65. Lighter J, et al. Clin Infect Dis 2020;71:896-7.
66. Varga Z, et al. Lancet 2020;395:1417-8.
67. Dai M, et al. Cancer Discov 2020;10:783-91.
68. Gianfrancesco MA. Lancet Rheumatol 2020;2:e317.
69. Kausz AT, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2006;13:209-14.
70. Sipeki N, et al. World J Gastroenterol 2014;20:2564-77.