



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Leidraad diagnostiek bij patiënten met opname-indicatie en verdenking op COVID-19

Disclaimer

Algemeen

Het expertiseteam Diagnostiek COVID-19 bestaande uit afvaardiging vanuit de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie en de Nederlandse Vereniging voor Radiologie heeft de grootst mogelijke zorg besteed aan de inhoud van deze leidraad. Desondanks accepteren zij geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in dit document, voor enigerlei schade of voor andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van deze leidraad.

Copyright

De in deze leidraad getoonde informatie is eigendom van de Federatie Medisch Specialisten. De informatie uit deze leidraad mag, ongeacht de verschijningsvorm, niet worden gewijzigd, niet gewijzigd worden gereproduceerd of gedistribueerd, en ook niet worden gebruikt voor commerciële doeleinden, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Federatie Medisch Specialisten.

Looptijd

Versie 1 is gepubliceerd op 7 mei 2020.

In versie 2 (6 juli 2020) is serologie toegevoegd en is de cohorting van patiënten weggelaten.

In versie 3 (29 oktober 2020) is een paragraaf over antigeensneltesten toegevoegd.

De leidraad is een dynamisch document en kan tussentijds worden bijgewerkt en/of gewijzigd. De meest actuele versie is de versie die staat op de website van de Federatie Medisch Specialisten.

Samenstelling expertiseteam Diagnostiek COVID-19

Schrijvers:

Leon van den Toorn (longarts; NVALT)

Jet Quarles van Ufford (radioloog; NVVR)

Vanessa Harris (internist-infectioloog; NIV/NVII)

Jean-Luc Murk (arts-microbioloog; NVMM)

Annelies Riezebos - Brilman (arts-microbioloog; NVMM)

Mede namens expertiseteam:

Roel Bakx (chirurg; NVVH)

Chantal Bleeker - Rovers (internist-infectioloog; NIV/NVII)

Frank Wille (anesthesioloog; NVA)

Met ondersteuning van:

Selma Tromp (bestuur FMS)

Teus van Barneveld (Kennisinstituut)

Stefanie Hofstede (Kennisinstituut)

Margriet Moret-Hartman (Kennisinstituut)

Tabel 1. Interpretatie uitkomsten PCR, serologie en CT bij patiënten met verdenking op COVID-19

1 ^e PCR	CT scan	Alternatieve diagnose	2 ^e PCR* en evt serologie**	Conclusie
positief		Niet nodig	Niet nodig	COVID-19 aangetoond
negatief	CO-RADS 1	ja/nee	Niet nodig	Geen aanwijzingen voor COVID-19
negatief	CO-RADS 2-3	ja	Niet nodig	Geen aanwijzingen voor COVID-19
negatief	CO-RADS 2-3	nee	Indien (beide) negatief***	Geen aanwijzingen voor COVID-19
negatief	CO-RADS 2-3	nee	Indien een van-/beide positief	COVID-19 aangetoond
negatief	CO-RADS 4-5	ja	Indien (beide) negatief***	Geen aanwijzingen voor COVID-19
negatief	CO-RADS 4-5	ja	Indien een van-/beide positief	COVID-19 aangetoond
negatief	CO-RADS 4-5	nee	Indien (beide) negatief***	MDO voor definitieve interpretatie
negatief	CO-RADS 4-5	nee	Indien een van-/beide positief	COVID-19 aangetoond

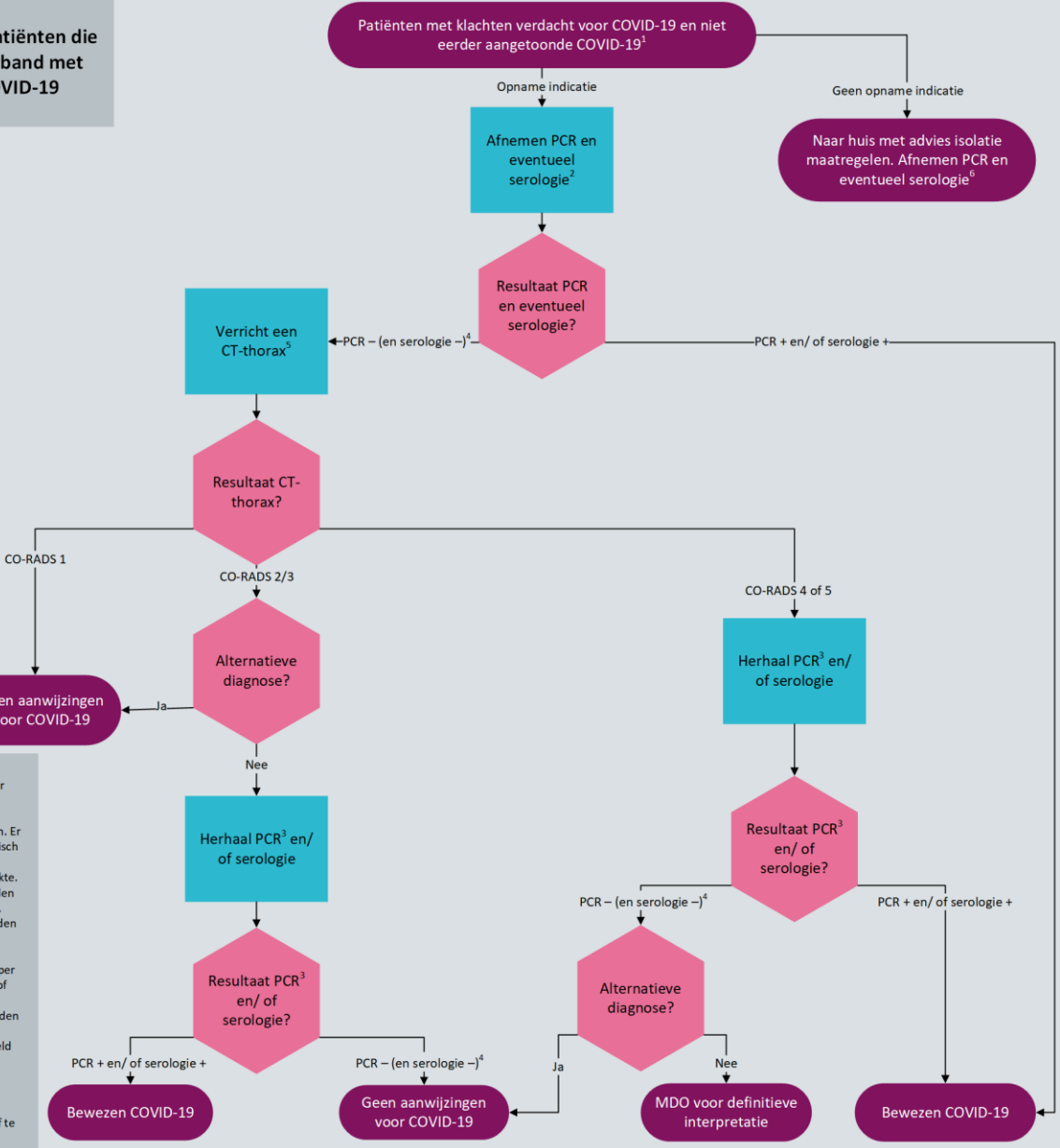
*bij voorkeur een dieper afgenomen materiaal

** bij immunocompetente patiënten en bij voorkeur afnemen >4-7 dagen na de 1^e ziektedag. Bij immunogecompromiteerde patiënten kan serologie misleidend zijn en PCR is leidend.

***Definitieve interpretatie van een negatieve serologie is pas mogelijk bij >14 dagen na 1^e ziektedag.

Stroomschema

Leidraad diagnostiek bij patiënten die worden opgenomen in verband met klachten verdacht voor COVID-19



Voetnoten:
¹ Stroomschema geldt voor patiënten zonder eerder aangetoonde COVID-19. Bij een anamnestisch doorgemaakte infectie moet serologie zorgvuldig geïnterpreteerd worden. Er is nog onvoldoende bekend over de serologisch respons en bescherming bij mild symptomatisch ziekte.
² Indien de eerste ziektedag 4-7 dagen geleden is, kan aanvullend serologie worden ingezet. Indien de eerste ziektedag < 4-7 dagen geleden is, kan afhankelijk van de lokale werkwijze slijtserum afgenomen worden bij opname.
³ Herhaal PCR na 24 uur, bij voorkeur op dieper materiaal uit de luchtwegen (sputum, BAL) of eventueel feces.
⁴ Pas als de eerste ziektedag >14 dagen geleden is en de serologie negatief is, kan COVID-19 serologisch uitgesloten worden. Zie voorbeeld interpretatie uitkomsten tabel 1.
⁵ CT is pas bij >2 dagen klachten een goede voorspeller.
⁶ Overweeg om bij patiënten die niet in het ziekenhuis worden opgenomen slijtserum af te nemen, ongeacht de duur van klachten.

Disclaimer
 Algemeen: Dit stroomschema is opgesteld door het Expertiseteam Diagnostiek van de Federatie Medisch Specialisten. Alle leden van het Expertiseteam Diagnostiek zijn door de betreffende wetenschappelijke verenigingen gemanandeerd. Het Expertiseteam Diagnostiek heeft de grootst mogelijke zorg besteed aan de inhoud van dit stroomschema, desondanks accepteren zij en de Federatie Medisch Specialisten geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in dit document, voor enigere schade of voor andere soorten gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van dit stroomschema.
 Copyright: De in dit stroomschema getoonde informatie is gezamenlijk eigendom van de maker(s). De informatie uit dit stroomschema mag, ongeacht de versijningsvorm, niet worden gereproduceerd, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de maker(s).
 Looprij: Dit stroomschema is geldig vanaf 19 oktober 2020.
 Het stroomschema kan tussentijds worden bijgewerkt en/of gewijzigd. De meest actuele versie is de versie die staat op de website van de Federatie Medisch Specialisten.

Federatie Medisch Specialisten
 Ontwikkeld door het COVID-19 Expertiseteam Diagnostiek met ondersteuning van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
 ©2020 Versie 3 | 19 oktober 2020

Achtergrond en overwegingen bij het gebruik van het stroomschema

Het expertiseteam diagnostiek COVID-19 van de Federatie Medische Specialisten heeft deze leidraad opgesteld om ziekenhuizen te ondersteunen bij het vaststellen van COVID-19. Deze leidraad beschrijft het gebruik van de PCR, serologie, antigeensneltest en de CT-scan, de diagnostische instrumenten die op dit moment in Nederland beschikbaar zijn. Het expertiseteam werkt aan een document over de vraag welke patiënten voor testen in aanmerking komen. Dit document dient als dynamisch document te worden beschouwd en zal regelmatig worden herzien.

PCR

Voor het stellen van een actuele diagnose COVID-19 wordt als gouden standaard op dit moment de RT-PCR-test gehanteerd. Een deel van de patiënten zal echter een fout-negatieve testuitslag krijgen. Fout-negatief verwijst hierbij naar iemand die de ziekte echt heeft, maar bij wie uitslag van de PCR-negatief is. De gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit varieert sterk tussen studies. De sensitiviteit van RT-PCR bij gebruik van nasofaryngeaal materiaal (NP) wordt beïnvloed door diverse factoren gerelateerd aan de uitvoer van de test en klinische factoren (Arevalo-Rodriguez 2020, Chan 2020; Li 2020; Patel 2020; Vankrunkelsven 2020; Vogels, 2020). Bij het uitvoeren van de test gaat het om de kwaliteit van de afname van materiaal, de kwaliteit van de wissers, de omstandigheden van het transport en de detectie limiet van de testen. Het expertiseteam adviseert ziekenhuizen om hun personeel te trainen in het afnemen van materiaal (gecombineerde uitstrijk uit nasofarynx en keel). De sensitiviteit van de NP-PCR hangt ook af van het moment van testen in het stadium van de ziekte. De sensitiviteit van NP-PCR is waarschijnlijk hoger in het begin van het ziekteproces en lager in een later ziektestadium in verband met uitscheiding van virus in de nasofarynx (Wölfel, 2020; Liu 2020).

Serologie

Het is inmiddels mogelijk serologie te bepalen om na te gaan of iemand COVID-19 heeft doorgemaakt. Er wordt veel gebruik gemaakt van zogenaamde Ig Totaal testen waarmee de aanwezigheid van SARS-CoV-2 specifiek IgM, IgA en IgG gemeten wordt, zonder daarbij te differentiëren tussen het type antistof (Taskforce serologie 2020, Lassaunière, 2020). Deze testen zijn zeer gevoelig en maken het mogelijk om vanaf ziektedag 4-7 antistofrespons op de infectie aan te tonen. De sensitiviteit is ongeveer 75% vanaf dag 7 bij patiënten met een ernstige infectie en loopt op naar 98% bij dag 10 en 99% vanaf dag 14. De specificiteit is 99,4% (n=1067) in klinische en niet klinische patiënten in vergelijking met PCR. Gezien de huidige lage seroprevalentie, is de kans dat iemand die zich nu met een ziekte passend bij COVID-19 presenteert, een positieve serologie heeft op basis van een oude infectie nog erg klein. Een positieve serologie past dan het best bij een recente infectie. Seroprevalentie is landelijk aan het stijgen en dit bemoeilijkt de interpretatie van de serologie. Het is van belang om een goede anamnese af te nemen om te beoordelen of een patiënt reeds COVID-19 heeft doorgemaakt. Wij adviseren serologie selectief te gebruiken om een diagnose te ondersteunen en in combinatie met anamnese, ziekteduur, kliniek, PCR en CT te interpreteren. Het aantonen van seroconversie of significante stijging van antistoffen over de loop van tijd, kan helpen een nieuwe COVID-19 te bewijzen. Dit is mogelijk met gepaarde serologie. Daarbij wordt serologie gepaard ingezet op (spijt)serum afgenomen op de dag van eerste presentatie met een serum afgenomen >10-14 dagen na de eerste ziektedag. Seroconversie (negatieve en daarna positieve serologie) is diagnostisch sterk ondersteunend voor COVID-19. Gezien de variatie in methoden van serologische testen verwijzen wij naar de interpretatie van de lokale laboratoria.

CT

De diagnostische waarde van een CT-scan van de longen bij het stellen van de diagnose COVID-19 lijkt beter in een populatie met een hoge prevalentie van COVID-19, zoals COVID-verdachte patiënten met een opname indicatie (Fleischner, 2020; Ai, 2020; Fang, 2020; Long, 2020). De CT-scan kan ook een indicatie geven van de ernst van de ziekte en inzicht geven in eventuele alternatieve diagnoses. Het

CO-RADS-beoordelingssysteem van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) geeft op basis van de CT-beelden de mate van verdenking op pulmonale betrokkenheid en COVID-19 weer (Prokop, 2020). Deze score is gebaseerd op internationale CT-bevindingen bij COVID-19-patiënten. De accuratesse van CO-RADS is extern gevalideerd in meerdere landen met hoge achtergrondprevalentie (Salamat, Cochrane, 2020; Hermans, Emergency Radiology, 2020; Fujioka, Diagnostics, 2020). Schalekamp (2020) heeft in Nederland de accuratesse beoordeeld (AUC 0.86) bij 1070 patiënten. Daarnaast heeft de Smet (2020) de accuratesse van CO-RADS zowel bij symptomatische (AUC 0.82) als asymptomatische patiënten (AUC 0.70) onderzocht. Het is mogelijk dat bij een vroege (<48 uur) en/of milde ziekte een CT-scan geen afwijkingen toont, omdat er zich nog geen pulmonale manifestaties hebben ontwikkeld (Bernheim, 2020), of als het patiënten betreft zonder longbetrokkenheid. Daarom is de CT altijd een aanvulling op en geen alternatief voor NP SARS-CoV-2 PCR-tests en serologie.

Tabel 2. Overzicht van de CO-RADS categorieën en corresponderende mate van verdenking op pulmonale betrokkenheid bij COVID-19 (Prokop, 2020)

CO-RADS categorie	Mate van verdenking op pulmonale betrokkenheid bij COVID-19	Samenvatting
0	Niet interpreteerbaar	Scan technisch onvoldoende om een categorie aan toe te kennen
1	Zeer laag	Normaal of niet infectieuze kenmerken
2	Laag	Typisch voor andere infecties, niet voor COVID-19
3	Onzeker	Kenmerken overeenkomend met COVID-19, maar ook met andere infecties
4	Hoog	Verdacht voor COVID-19
5	Zeer hoog	Typisch voor COVID-19
6	Bewezen	Positieve SARS-CoV-2 PCR

Aan het begin van het diagnostisch traject kan ook een X-thorax overwogen worden, maar deze heeft een lagere sensitiviteit en specificiteit dan een CT-thorax (Fleischner, 2020). De werkgroep adviseert daarom om bij een patiënt die wordt opgenomen met een klinische verdenking op COVID-19 en een negatieve SARS-CoV-2 PCR een CT-thorax te verrichten in aanvulling op de X-thorax.

Ten slotte hangen de negatieve en positieve voorspellende waarde van zowel de CT, serologie als PCR sterk af van de achtergrondprevalentie van COVID-19 in de populatie. In Nederland waren er tijdens de eerste COVID-19 piek grote regionale verschillen in de prevalentie van COVID-19. Ook zullen deze prevalenties in de toekomst waarschijnlijk aanzienlijk variëren. Tijdens hoge pieken in achtergrondprevalentie kunnen patiënten een alternatieve diagnose hebben en ook nog COVID-19. We willen benadrukken dat patiënten met COVID-19-symptomen en een opname indicatie een a priori hogere achtergrondprevalentie hebben dan de algemene bevolking.

Antigeensneltesten

Het expertiseteam ziet op dit moment (nog) geen plaats voor het gebruik van antigeensneltesten voor het stellen van de diagnose COVID-19 bij patiënten die in het ziekenhuis worden gezien of opgenomen, vanwege 1) de onbekende sensitiviteit van de testen in ziekenhuispopulaties en 2) de lagere sensitiviteit van de antigeensneltest in vergelijking met de RT-PCR.

Op dit moment zijn enkele antigeensneltesten beschikbaar en naar verwachting zullen binnenkort meerdere antigeensneltesten van verschillende fabrikanten in Nederland verkrijgbaar zijn. Antigeensneltesten zijn immunoassays die de aanwezigheid van een specifiek viraal antigeen detecteren, wat een huidige virale infectie impliceert. Deze testen worden uitgevoerd met een naso-/keeluitstrijk die rechtstreeks in de extractiebuffer of het reagens van het assay worden geplaatst. Antigeentesten zijn relatief goedkoop en snel, de resultaten van de test zijn na ongeveer 15 minuten beschikbaar. Echter, sneltesten vereisen voldoende getraind personeel om ze effectief te kunnen uitvoeren en dienen handmatig per stuk en dus niet in bulk ingezet te worden waardoor ze arbeidsintensiever dan PCR-tests kunnen zijn.

De specificiteit van antigeensneltesten is over het algemeen net zo hoog als PCR. De gerapporteerde gemiddelde specificiteit is 99,5% (Dinnes, 2020), wat betekent dat fout-positieve testuitslagen onwaarschijnlijk zijn. Antigeensneltesten voor SARS-CoV-2 zijn over het algemeen minder sensitief dan PCR-gebaseerde testen. De resultaten van twee antigeensneltesten zijn vergeleken met PCR testen bij een populatie van symptomatische, niet-gehospitaliseerde patiënten in Nederland. De antigeentesten hadden een sensitiviteit die varieerde tussen 73,2-94,1% in relatie tot de PCR (Bonten, 2020). Een Cochrane systematische review van 22 studies van antigeensneltesten wees uit dat de sensitiviteit aanzienlijk varieerde per test (0-99%) met een gemiddelde sensitiviteit van 56,2% (Dinnes, Cochrane, augustus 2020). Studies suggereren dat antigeensneltesten het beste presteren wanneer de persoon wordt getest in een vroeg stadium van infectie met SARS-CoV-2, wanneer de virale load over het algemeen het hoogst is (Dinnes, 2020). Op dit moment is nog onvoldoende bekend over de prestatie van antigeensneltesten bij asymptomatische patiënten en testdynamiek gedurende de ziekteperiode. De sensitiviteit van antigeensneltesten in de ziekenhuisomgeving is momenteel onvoldoende onderzocht, maar is waarschijnlijk aanzienlijk lager dan van RT-PCR. Een lagere sensitiviteit van de antigeensneltesten kan resulteren in fout-negatieve testuitslagen en gemiste COVID-19 diagnoses in de ziekenhuissetting.

Het expertiseteam ziet op dit moment geen plaats voor het gebruik van antigeensneltesten bij het stellen van de diagnose COVID-19 bij patiënten die in het ziekenhuis worden gezien of opgenomen, omdat het team het belangrijk vindt om een gemiste diagnose te voorkomen in de ziekenhuisomgeving (d.w.z. fout-negatieven). Patiënten die ten onrechte het label hebben gekregen dat ze geen COVID-19 hebben, lopen het risico het virus door te geven aan zowel zorgverleners, als aan andere patiënten in het ziekenhuis, die over het algemeen kwetsbaar zijn en een hoog risico lopen op een slechte COVID-19-uitkomst.

Het expertise team adviseert nader onderzoek naar de prestaties van huidig en toekomstige sneltesten in de ziekenhuisomgeving, waar sneltest implementatietijd, sensitiviteit en specificiteit wordt vergeleken met SARS-CoV-2 PCR.

Uitleg van het stroomschema

De werkgroep wil benadrukken dat de klinische presentatie van COVID-19 niet alleen longsymptomen omvat en behoorlijk divers kan zijn (bijv. gastro-intestinale of cardiovasculaire klachten). Dit betekent dat men altijd bedacht moet zijn op COVID-19 en op de hoogte moet zijn van de regionale en lokale prevalentiecijfers.

De werkgroep wil ook benadrukken dat niet alle patiënten met COVID-19-klachten met dit stroomdiagramm getrieerd hoeven te worden. Het stroomschema biedt de arts twee momenten om de diagnose COVID-19 opnieuw te overwegen. Als er een plausibele en waarschijnlijke alternatieve diagnose is voor de symptomen van een patiënt (bijv. koorts) na het verkrijgen van een klinische anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek, kan de arts besluiten dat verdere COVID-19-diagnostiek niet hoeft te worden uitgevoerd. Aangezien patiënten met COVID-19 ook asymptomatisch kunnen zijn is het, zolang een universele COVID-19-screening van alle patiënten ontbreekt, aannemelijk dat patiënten met COVID-19 gemist worden (Inui, 2020; Kimball, 2020).

Het stroomschema geldt voor patiënten bij wie niet eerder COVID-19 is aangetoond. Bij anamnestic door gemaakte infectie moet de serologie zorgvuldig geïnterpreteerd worden. Er is op dit moment nog onvoldoende bekend over serologische reactie bij mild symptomatisch ziekte en bescherming bij door gemaakte ziekte.

Bij patiënten die niet worden opgenomen wordt aangeraden om naast PCR ook spijtserum af te nemen ongeacht ziekte duur. Dat zou dan bij een eventuele verslechtering gebruikt kunnen worden om serodynamiek te beoordelen. Bij patiënten die worden opgenomen met klachten <4-7 dagen kan (afhankelijk van lokale werkwijze) overwogen worden spijtserum af te nemen om serologische dynamiek te beoordelen en een snellere diagnose mogelijk te maken.

Pas als de eerste ziekte dag >14 dagen geleden is en de serologie is dan nog negatief is, is COVID-19 serologisch definitief onwaarschijnlijk. Dit kan de klinische bruikbaarheid van de serologie om ziekte uit te sluiten beperken. Dit betekent niet dat alle patiënten verdacht van COVID-19 in isolatie moeten blijven tot >14 dagen na hun eerste ziekte dag, maar wij adviseren wel om duur van ziekte mee te nemen in de interpretatie van de serologie. Negatieve serologie sluit een door gemaakte infectie niet uit bij immungecompromitteerde patiënten en/of patiënten met milde klachten waarvoor geen ziekenhuisopname noodzakelijk was. Indien er sprake is van immungecompromitteerde patiënten zal de PCR uitsluitel dienen te geven bij het stellen van de diagnose, aangezien de serologie vertraagd of niet positief zal worden.

De werkgroep beveelt aan de CT-thorax uit te voeren zonder IV-contrast (blanco) met dunne coupes en een lage stralingsdosis, afhankelijk van lokaal beschikbare CT-scanners.

Als het niet haalbaar is bij alle patiënten die worden opgenomen een CT-scan op de SEH te laten maken, is het mogelijk om de CT-scan in eerste instantie te vervangen door een X-thorax. We raden echter het gebruik van een CT-scan aan bij patiënten met een negatieve PCR bij wie op basis van het klinisch beeld en de lokale prevalentie wel het vermoeden op COVID-19 bestaat.

De werkgroep beveelt aan om een CT-angiografie/D-dimeer te overwegen voor diagnostiek van een longembolie bij een patiënt met een onverklaarbare verslechtering in het klinische beloop of een klinisch verdachte voorgeschiedenis (bijv. syncope). Zie ook de Leidraad COVID-19 coagulopathie (NIV).

Tabel 1 geeft een overzicht van hoe PCR, CT-scan en serologie in combinatie gebruikt kan worden bij opgenomen patiënten om COVID-19 aan te tonen danwel uit te sluiten. Bij herhaling van PCR is er een

voorkeur om dieper materiaal te testen. De PCR kan na 24 uur herhaald worden uit hetzelfde compartiment of meteen herhaald worden uit een dieper (sputum, BAL, feces) compartiment. Bij testen van serologie, wordt het aangeraden om serologie vanaf 4-7 dagen na de eerste ziektedag te testen. Bij voorkeur dient er gepaarde serologie worden afgenomen waarbij het tweede sample van >14 dagen na de eerste ziektedag is.

Is de tweede PCR of serologie positief, dan is er sprake van een bewezen actuele of doorgemaakte COVID-19.

Zijn de tweede PCR en serologie negatief, en de eerste ziektedag is inmiddels >14 dagen geleden, kan er bij CO-RADS 1-3 gesteld worden, ongeacht de aan- of afwezigheid van een alternatieve diagnose, dat er geen aanwijzingen zijn voor COVID-19 bij de patiënt. Bij CO-RADS 4-5 geldt dit ook indien er een alternatieve diagnose is. Bij het ontbreken van een alternatieve diagnose en negatieve vervolgdagnostiek zal middels een MDO per casus de interpretatie plaats dienen te worden gemaakt. Patiënten met CO-RADS 3 en het uitblijven van een definitieve negatieve serologie (e.g. klachtenduur >14 dagen en serologie nog negatief) kunnen indien gewenst ook in een MDO besproken worden. Leden van een MDO kunnen o.a. zijn internisten(-infectiologen), longartsen, intensivisten, arts-microbiologen, radiologen en geriateren. Bij CO-RADS 6 (PCR+ voor SARS-CoV-2) en pulmonale manifestaties van COVID-19 op CT thorax beschrijft de radioloog het longbeeld aan de hand van de "obligatory and confirmatory patterns" en wanneer van toepassing de CT severity score(Prokop, 2020).

In deze leidraad doen we geen uitspraak over wanneer iemand uit isolatie kan. Daarvoor verwijzen we naar de Leidraad Niet meer besmettelijk na COVID-19.

Literatuur

Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26:200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642.

Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al. False-negative results of initial rt-pcr assays for covid-19: a systematic review. *medRxiv* 2020.04.16.20066787; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20066787>

Bonten M. Covid-19: hoe betrouwbaar zijn sneltesten? *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2020;164:C4678

Cevik M, Bamford C, Ho A, COVID-19 pandemic – A focused review for clinicians, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.023>.

Chan JF-W, Yip CC-Y, To KK-W, et al. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/HeI Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *J Clin Microbiol*. 2020 Apr 23;58(5). pii: e00310-20. doi: 10.1128/JCM.00310-20.

Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 26;8:CD013705. doi: 10.1002/14651858.CD013705. PMID: 32845525.

Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 Feb 19:200432. doi: 10.1148/radiol.2020200432.

Fujioka T et al, Evaluation of the Usefulness of CO-RADS for Chest CT in Patients Suspected of Having COVID-19. *Diagnostics*. 2020, 10, 608; doi:10.3390/diagnostics10090608

Hermans JJR et al, Chest CT for triage during COVID-19 on the emergency department: myth or truth? *Emergency Radiology*. July 2020. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10140-020-01821-1>

Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2(2): e200110. <https://dx.doi.org/10.1148/ryct.2020200110>

Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2020 Apr 17:201343. doi: 10.1148/radiol.2020201343.

Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):377-381. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e1.

Lassaunière R, Frische A, Harboe ZB et al. Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays. *medRxiv* 2020.04.09.20056325; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056325>

Li Y, Yao L, Li J, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Mar 26. doi: 10.1002/jmv.25786. PubMed PMID: 32219885.

Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 19. pii: S1473-3099(20)30232-2. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.

Long C, Xu H, Shen Q, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020 May;126:108961. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108961.

NIV. Leidraad COVID-19 coagulopathie. Via <https://www.demedischspecialist.nl/onderwerp/details/richtlijnen-handreikingen-leidraden>

Patel R, Babady E, Theel ES, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19 mBio Mar 2020, 11 (2) e00722-20; DOI: 10.1128/mBio.00722-20

Prokop M, Everdingen W, van Rees Vellinga, et al. CO-RADS – A Categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020 april 27: 201473. doi: 10.1148/radiol.2020201473

Salameg JP et al, Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Systematic Review*, September 30, 2020. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013639.pub2/full>

Schalekamp S, Huisman M, van Dijk RA, Boomsma MF, Freire Jorge PJ, de Boer WS, Herder GJM, Bonarius M, Groot OA, Jong E, Schreuder A, Schaefer-Prokop CM. Model-based Prediction of Critical Illness in Hospitalized Patients with COVID-19. *Radiology*. 2020 Aug 13:202723. doi: 10.1148/radiol.2020202723. Epub ahead of print. PMID: 32787701; PMCID: PMC7427120.

Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 6]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.8259. doi:10.1001/jama.2020.8259

De Smet et al, Diagnostic Performance of Chest CT for SARS-CoV-2 Infection in Individuals with or without COVID-19 Symptoms. *Radiology*, August 10, 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202708>

Taskforce serologie - Landelijke coördinatie testcapaciteit. Status validatie van point-of-care serologie testen voor diagnostiek van SARS severe acute respiratory syndrome -CoV coronavirus -2; overwegingen voor gebruik. 5 mei 2020. Via <https://www.rivm.nl/documenten/rapportage-taskforce-serologie-landelijke-coordinatie-testcapaciteit>

Vankrunkelsven P, Finoulst M, Goossens H. Wat is de reallife gevoeligheid van PCR-tests voor de opsporing van SARS-CoV-2? *Tijdschr. voor Geneeskunde* 2020;76 doi: 10.2143/TVG.76.00.2000000

Vogels CBF, Brito AF, Wyllie AL, et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-COV-2 qRT-PCR assays. *Nature Microbiology*, 5, 1299–1305(2020).

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020 Apr 1. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.