



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

Epidemiologische impact en effectiviteit van **COVID-19** maatregelen

Epidemiologische impact en effectiviteit van COVID-19-maatregelen

RIVM-rapport 2024-0065

Colofon

© RIVM 2024

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2024-0065

J. Wallinga (auteur), RIVM
J. Backer (auteur), RIVM
P. de Boer (auteur), RIVM
M. Haverkate (auteur), RIVM
S. van den Hof (auteur), RIVM
M. Knol (auteur), RIVM
D. Klinkenberg (auteur), RIVM
K.Y. Leung (auteur), RIVM
S. McDonald (auteur), RIVM
L. Stokx (auteur), RIVM

Contact:

Jacco Wallinga
EPI/MOD
jacco.wallinga@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in het kader van COVID-19 pandemie en pandemische paraatheid.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland

www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Epidemiologische impact en effectiviteit van COVID-19-maatregelen

De Nederlandse maatregelen tijdens de coronacrisis werkten goed om het aantal besmettingen met het virus SARS-Cov-2 te verminderen. Dat blijkt uit onderzoek van het RIVM. Dit waren maatregelen die ervoor zorgden dat mensen het virus zo min mogelijk aan elkaar doorgaven. Bijvoorbeeld door anderhalve meter afstand van elkaar te houden en de sluiting van scholen. De resultaten van dit onderzoek helpen het RIVM om bij een volgende grote ziekte-uitbraak snel te adviseren over maatregelen en beleid.

Hoe goed de contactmaatregelen werkten, is niet per losse maatregel te onderzoeken. Dat komt omdat er vaak meerdere tegelijk golden. Wel kun je kijken naar de effecten van verschillende pakketten van maatregelen. Voor Nederland bleek: hoe zwaarder het pakket aan maatregelen als geheel, hoe effectiever. Ook is het moment waarop de maatregelen ingingen heel belangrijk. Hoe sneller ze na het begin van de eerste coronagolf werden ingevoerd, hoe meer sterfgevallen zijn voorkomen.

Uit het onderzoek komen een aantal adviezen over maatregelpakketten. Een daarvan is om bepaalde gegevens van besmette personen te verzamelen. Zoals wie de meest waarschijnlijke besmetter is, wat het meest waarschijnlijke moment van de besmetting is en de eerste ziektedag. Met deze informatie kan worden bepaald hoeveel tijd er zit tussen besmet raken en ziek worden. En hoe lang het duurt voordat een besmet persoon iemand anders besmet.

Een ander advies is om zo snel mogelijk goed inzicht te krijgen hoe vaak mensen contact hebben met anderen in een samenleving en hoe mensen zich verplaatsen. Dit is nodig om beter te kunnen bepalen welke maatregelen het beste de verspreiding van een virus kunnen tegengaan.

Vanaf januari 2021 is in Nederland gestart met vaccinatie tegen COVID-19. In binnen- en buitenland is onderzocht in hoeverre de vaccins mensen hebben beschermd tegen COVID-19, de ziekte die het virus veroorzaakt. Daaruit blijkt dat gevaccineerde mensen minder vaak besmet raken dan ongevaccineerde mensen. Daarnaast worden gevaccineerde mensen minder vaak ziek na een besmetting met het coronavirus dan ongevaccineerde mensen. Ze geven het virus ook minder vaak door. Verder hebben gevaccineerden een veel kleinere kans om door COVID-19 in het ziekenhuis terecht te komen of te overlijden.

Kernwoorden: corona, gedragsmaatregelen, vaccinatie, beleid, COVID-19

Synopsis

Epidemiological impact and effectiveness of COVID-19 measures in the Netherlands

The measures implemented in the Netherlands during the COVID-19 crisis were effective in reducing infections with the SARS-CoV-2 virus. This is the outcome of a study conducted by RIVM. The measures were intended to minimise the risk of people transmitting the virus to others, for example by means of social distancing and by closing schools. The results of this study will help RIVM in providing rapid advice on measures and policy in the event of a new major outbreak of disease.

The effectiveness of contact measures cannot be determined at the level of individual measures. This is because often several measures were in force at the same time. However, it is possible to look at the effects of different packages of measures. In the Netherlands it was found that the more severe the package of measures as a whole, the greater the effect. The timing of the measures was also very important. The faster the measures were introduced after the start of the first wave of infections, the more deaths they were able to prevent.

The study has also yielded a number of recommendations on such packages of measures. One of these recommendations is to collect specific data on people who are infected, such as data on the most likely source of infection, the most likely time of exposure, and the first day of illness. This information can be used to calculate the amount of time between the moment of exposure and the onset of illness, and the time it takes before an infected person can infect another person.

Another recommendation is to obtain a clear picture, as soon as possible, of the frequency of contacts between individuals in society and of the ways in which people move about. This information will improve our ability to identify the measures that are most effective in curbing the spread of a virus.

In the Netherlands, vaccinations against COVID-19 started in January 2021. Researchers in the Netherlands and abroad have studied the extent to which the vaccines helped to protect people against COVID-19, the disease caused by the virus. They found that vaccinated people were less likely to be infected than non-vaccinated people. In addition, vaccinated people were less likely to fall ill after infection with coronavirus than unvaccinated people, and were also less likely to transmit the virus to others. Moreover, vaccinated people were much less likely to end up in hospital or die as a result of COVID-19.

Keywords: coronavirus, behavioural measures, vaccination, policy, COVID-19

Voorwoord

Verzoek van VWS aan RIVM

Naar aanleiding van het tweede rapport van de OVV d.d. woensdag 12 oktober 2022 heeft VWS het RIVM gevraagd te bezien op welke wijze de effectiviteit van (combinaties van) maatregelen inzichtelijk gemaakt kunnen worden, zodat deze kennis beschikbaar is t.b.v. advisering en besluitvorming in een volgende besmettingsgolf of pandemie. Het doel van deze opdracht is om voorbereid te zijn op de toekomst. RIVM heeft hierin als kennisinstituut - zowel vanuit de wettelijk taak van het RIVM gerelateerd aan de Wet publieke gezondheid (op het terrein van infectieziektebestrijding, gezondheidsadviesing en psychosociale hulpverlening) als op basis van het gezondheidsonderzoek bij crisis en rampen – een belangrijke rol waar het gezondheids- en maatschappelijke (welzijns-) effecten en gedrag betreft in de vorm van advisering aan VWS, OMT en MIT. De wens is om hierbij ook internationaal beschikbaar onderzoek te betrekken en waar mogelijk de Nederlandse situatie te vergelijken met andere vergelijkbare landen.

Het gaat hierbij primair om het versterken van het inzicht in directe epidemiologische gevolgen van maatregelen (effectiviteit). Dit levert kennis en inzichten op, die vooruitkijkend bruikbaar zijn voor advisering en beleidsvorming t.b.v. COVID-19 en pandemische paraatheid.

Inhoudsopgave

Samenvatting — 11

Summary — 13

1 Rapport op hoofdpunten — 15

2 Introductie — 17

3 COVID-19 maatregelen in Nederland — 21

3.1 Niet-farmaceutische interventies — 21

3.2 Vaccinatiegraad — 21

4 Effectiviteit van COVID-19-maatregelen in het verminderen van virusoverdracht — 23

4.1 Effectiviteit in het verminderen van virusoverdracht — 23

4.2 Effectief reproductiegetal R_t in Nederland — 23

4.3 Effectiviteit van niet-farmaceutische maatregelpakketten in het verminderen van virusoverdracht in Nederland — 24

5 Effectiviteit van bestrijdingsstrategieën in het verminderen van ernstige uitkomsten — 27

5.1 Wat als we COVID-19-bestrijdingsstrategieën hadden geïmplementeerd zoals in België, Denemarken, Duitsland, Zweden of het Verenigd Koninkrijk? — 27

5.2 Wat als de Nederlandse bestrijdingsstrategie een paar dagen later van start zou zijn gegaan? — 29

6 Het effect van maatregelen op het verminderen van het aantal contacten per dag — 33

6.1 Niet-farmaceutische interventies (NFI's) — 33

6.2 Uit contactonderzoek blijkt dat het aantal contacten is verminderd — 33

6.2.1 Pienter Corona contactonderzoek — 33

6.2.2 COMIX contactstudie — 34

6.2.3 SCONE-contactstudie — 35

6.2.4 Neveneffect van COVID-19 NFI's: een afname van de overdracht van andere luchtweginfecties — 36

7 Bijdrage van individuele maatregelen aan de algehele effectiviteit — 39

7.1 Niet-farmaceutische interventies (NFI's): bewijs uit de literatuur — 39

7.2 De uitsplitsing van effectiviteit in bijdragen van afzonderlijke maatregelen: internationale evaluatierapporten — 40

7.3 Uitsplitsing van de totale effectiviteit in bijdragen van individuele maatregelen: schattingen afgeleid van gecombineerde gegevens uit verschillende landen — 40

7.3.1 Het effect van naleving op de effectiviteit — 42

7.3.2 Het effect van seizoensinvloeden op schattingen van de effectiviteit — 43

7.3.3 De effectiviteit van contactopsporing — 44

7.3.4 De complementariteit van maatregelen — 44

7.3.5	Mediërende variabelen — 44
7.4	Vaccins: bewijs uit de literatuur — 45
8	Discussie — 47
9	Aanbevelingen — 51
9.1	Samenstelling van effectieve maatregelpakketten — 51
9.2	Paraatheid van datastromen — 52
	Literatuur — 55
10	Bijlage A studies waarop dit rapport is gebaseerd — 57
10.1	Publicaties in peer-reviewed wetenschappelijke tijdschriften — 57
10.2	Manuscripten in voorbereiding — 57
11	Bijlage B Evaluatie van de epidemiologische effectiviteit van COVID-maatregelen: een literatuurstudie — 58
11.1	Literatuuronderzoek — 58
11.1.1	Niet-farmaceutische interventies — 58
11.1.2	Vaccinatie — 58
11.2	Resultaten — 59
11.2.1	NFI's — 59
11.2.2	Vaccinatie — 65
11.3	Discussie — 69
11.4	Conclusie — 71
11.5	Tabel 1 Geïnccludeerde reviews — 73
11.6	Referenties — 75
12	Bijlage C — 83
12.1	NFI's opgenomen in het literatuuronderzoek — 83
12.2	Uitkomsten meegenomen in het literatuuronderzoek — 83

Samenvatting

We leveren bewijs voor de effectiviteit van de genomen COVID-19 maatregelen in Nederland. We schatten de effectiviteit van de pakketten van niet-farmaceutische interventies in het tegengaan van transmissie van infectie. We laten zien dat eenzelfde effectiviteit tegen transmissie tot heel andere uitkomsten van de pandemie zou hebben geleid als de maatregelen één of drie dagen later zouden zijn ingegaan, en we vergelijken de effecten van de maatregelpakketten zoals gekwantificeerd voor Nederland met die voor andere landen (België, Duitsland, Denemarken, Zweden, Verenigd Koninkrijk). We laten zien dat de effectiviteit van maatregelpakketten toeneemt met toenemende stringentie van de maatregelpakketten. Deze associatie wordt aangevuld met de waarneming dat met toenemende stringentie van de maatregelpakketten het aantal gerapporteerde contacten in contactonderzoeken afnam, en dat de transmissie afnam van andere infectieziekten met dezelfde transmissieroute als SARS-CoV-2. In een literatuuroverzicht identificeren we wat er bekend is over de bijdrage van individuele maatregelen aan de effectiviteit van maatregelpakketten, en wat er bekend is over de effectiviteit van COVID-19 vaccins. We bespreken methoden om de effectiviteit van maatregelpakketten te ontleden in bijdragen van individuele maatregelen met behulp van gegevens uit meerdere landen, we verwijzen naar de huidige beste schattingen, en identificeren de beperkingen van het gebruik van deze schattingen voor toekomstige infectieziektebestrijding. We bevelen aan te onderzoeken hoe individuele maatregelen elkaar aanvullen, en een structuur op te zetten voor gegevensstromen zodat informatie kan worden geleverd voor infectieziektebestrijding bij een toekomstige pandemie.

Summary

We provide evidence for the effectiveness of COVID-19 measures in the Netherlands. We estimate the effectiveness of the bundles of non-pharmaceutical interventions (NPIs) against transmission. We show that the effectiveness against transmission would have resulted in a very different outcome on the pandemic if the interventions would have been delayed by one or three days, and we compare the effects of the bundles of interventions as quantified for the Netherlands with the bundles of interventions as quantified for other countries (Belgium, Germany, Denmark, Sweden, UK). We show that the effectiveness increases with increasing stringency of the control measures. This association is complemented by an association with a decreasing number of contacts as reported in contact surveys, and a reduction in transmission of other infectious diseases that have the same transmission route as SARS-CoV-2. In a literature review we identify what is known about the contribution of individual interventions and the vaccine effectiveness. We report on approaches to disentangle the contribution of individual interventions to the overall effectiveness in reducing transmission, using information from multiple countries, we point to current best estimates and identify the limitations to using these estimates for future infection control. We recommend looking into complementarity of interventions, and setting up data streams that inform infection control in a future pandemic.

1 Rapport op hoofdpunten

- De effectiviteit van individuele maatregelen is niet goed in cijfers te vangen zonder epidemiologische context. Dit is ook de consensus onder internationale experts.
- Voor zover het mogelijk is iets over individuele maatregelen te zeggen: onderzoek met multinationale gegevens suggereert dat sluiting niet-essentiële bedrijven en verbod op bijeenkomsten het grootste effect op virusoverdracht hebben gehad (in de epidemiologische contexten van de tweede golf).
- Wat wel goed mogelijk is: het berekenen van de effectiviteit van maatregelpakketten in het verminderen van virusoverdracht, in een epidemiologisch context. Dit is ook continu gedaan tijdens de crisis.
- Dat levert voor Nederland een indrukwekkende daling van contacten op, en daling virusoverdracht.
- De bestrijdingsstrategie van 6 omliggende landen toegepast op Nederland geeft in alle gevallen slechtere resultaten dan in Nederland werd gerealiseerd.
- Vanwege de individuele toediening en registratie is de effectiviteit van vaccinatie goed te berekenen: zeer effectief op diverse uitkomstmaten.
- Naleving van maatregelen is cruciaal. Vanwege afnemende naleving van maatregelen waren steeds meer maatregelen nodig om eenzelfde effect op virusoverdracht te behalen.
- We kunnen meer weten en maatregelen nog beter titreren als er wordt ingezet op een betere en real-time datavoorziening (zonder opt-in en met BSN koppelingsmogelijkheden). Niet alleen infecties, maar ook contactpatronen en mobiliteit.

2 Introductie

Pandemieën vormen een bedreiging voor de samenleving. Op het hoogtepunt van een pandemiegolf is er een aanzienlijk risico op een verhoogd ziekteverzuim en kunnen er problemen ontstaan met bijvoorbeeld toeleveringsketens naar supermarkten, afvalinzameling en verkeersleiding. Dit kan leiden tot maatschappelijke onrust en zelfs tot het omvallen van de kritieke maatschappelijke infrastructuur. De zorgvraag kan groter zijn dan de beschikbare zorgcapaciteit, wat kan leiden tot het omvallen van de zorginfrastructuur. Essentieel zorgpersoneel kan besmet raken, waardoor de beschikbare capaciteit afneemt en het risico op het omvallen van de zorginfrastructuur toeneemt. Het omvallen van de zorginfrastructuur, of maatschappelijke infrastructuur, kan ertoe leiden dat essentiële zorg wordt onthouden aan degenen die deze het meest nodig hebben, wat resulteert in hogere sterftecijfers. De kosten van het omvallen van infrastructuur zijn enorm.

De zorgvraag per dag als gevolg van een infectieziekte wordt bepaald door verschillende factoren. Deze factoren zijn het aantal nieuwe infecties per dag, de kans op een ernstige afloop per infectie en het aantal dagen dat gezondheidszorg nodig is voor een ernstige afloop van de ziekte. Voor SARS-CoV-2, het virus dat de ziekte COVID-19 veroorzaakt, was het transmissiepotentieel voldoende hoog om zich begin 2020 te verspreiden onder een groot aantal vatbare personen, wat bij gebrek aan bestrijding een groot aantal nieuwe infecties per dag zou kunnen veroorzaken. Dit, in combinatie met een relatief grote kans op een ernstig ziekteverloop en een relatief lange duur van de vereiste gezondheidszorg voor mensen met een ernstig ziekteverloop, gaf COVID-19 het potentieel om zonder bestrijding de (zorg)infrastructuur in te laten storten. In Nederland was de aanpak van de bestrijding tijdens de eerste fase van de COVID-19-pandemie gebaseerd op drie pijlers: het monitoren van de verspreiding van het virus, ervoor zorgen dat de zorgvraag de beschikbare capaciteit niet overschreed en het beschermen van kwetsbare risicogroepen in de bevolking. Later, in 2021, werd ook de afweging van de economische en maatschappelijke gevolgen expliciet genoemd.

Infectiebestrijding vermindert de kans op infectie per tijdseenheid van blootstelling aan infectie. Met andere woorden, infectiebestrijding resulteert in het uitstellen van het moment van infectie en het spreiden van het risico op infectie over een langere periode. Door het tijdstip van infectie uit te stellen en te spreiden kan een vloedgolf van patiënten met een zorgvraag die de capaciteit zou overschrijden een gestage stroom van patiënten worden die met de bestaande zorginfrastructuur kan worden opgevangen. Infectiebestrijding kan ook de overdraagbaarheid van infectie verminderen. Wanneer infectiebestrijdingsmaatregelen de overdraagbaarheid verminderen, zullen deze de groeisnelheid van het aantal dagelijkse infecties, ziekenhuisopnames, IC-opnames en sterfgevallen verminderen. De bestrijdingsintensiteit die nodig is om deze groei te stoppen, wordt bepaald door het reproductiegetal, gedefinieerd als het gemiddeld aantal infecties dat wordt veroorzaakt door een typische besmettelijke persoon. Als bijvoorbeeld elke

besmettelijke persoon gemiddeld vijf anderen zou besmetten, zeggen we dat het reproductiegetal 5 is en dat de kritiek bestrijdingsinspanning wordt bereikt wanneer 4 van de 5 (80%) van de secundaire infecties worden voorkomen. Als we minder secundaire gevallen voorkomen, zal het aantal dagelijkse nieuwe gevallen toenemen. Als we meer secundaire gevallen voorkomen, zal het aantal dagelijkse nieuwe gevallen afnemen.

In een pandemie moeten beleidsmakers hun beslissingen baseren op binnenkomende informatie uit de surveillance en monitoring van infectieziekten. Besluitvorming is een dynamisch probleem in die zin dat, wanneer de bestrijding onvoldoende is, het risico op instorting van de (zorg)infrastructuur in de loop van de tijd exponentieel snel toeneemt, terwijl de kosten van bestrijding de neiging hebben constant te blijven. Als het doel is om te voorkomen dat de gezondheidszorg omvalt, is de vraag wanneer met de bestrijding moet worden begonnen en hoe de vereiste bestrijdingsinspanning kan worden bereikt. Op basis van de beschikbare informatie beslissen beleidsmakers wanneer ze moeten bestrijden, waar ze moeten bestrijden en hoe gericht de bestrijdingsmaatregelen moeten zijn. De vereiste bestrijdingsinspanning wordt bepaald door de kenmerken van de infectie en de populatie. Een belangrijke vraag voor beleidsmakers is welke pakketten van maatregelen de vereiste effectiviteit kunnen bereiken. Een secundaire vraag is welke van die pakketten voldoen aan aanvullende eisen van voldoende draagvlak, voldoende hoge naleving, tegen aanvaardbare maatschappelijke kosten.

Hier gaan we in op de volgende vragen: Hoe effectief waren pakketten van COVID-19-maatregelen bij het terugdringen van de overdracht van SARS-CoV-2 in Nederland? Hoe vertaalt zich dit in effectiviteit ten opzichte van andere uitkomstmaten, zoals ziekenhuisopnames en sterfgevallen? Hoe hebben individuele maatregelen bijgedragen aan deze effectiviteit? Het is belangrijk om te weten of de maatregelen effectief waren. Het is ook belangrijk om inzicht te krijgen in de bijdrage van individuele maatregelen aan de algehele effectiviteit van maatregelpakketten ter ondersteuning van de mogelijke toepassing van soortgelijke maatregelen bij een toekomstige pandemie.

Dit rapport vat informatie samen uit de internationale literatuur en uit verschillende onderzoeken over de COVID-19 pandemie in Nederland. Deze studies zijn gepubliceerd in internationale peer-reviewed tijdschriften, of ze worden voorbereid voor publicatie. De lijst met deze publicaties, manuscripten en een overzicht van de internationale literatuur zijn als bijlage bij dit rapport gevoegd. Omdat deze publicaties, manuscripten en recensies een gedetailleerd overzicht bevatten van de nationale en internationale literatuur, hebben we ervoor gekozen om in dit rapport alleen essentiële referenties te geven. Bij het bespreken van de bestrijdingsmaatregelen onderscheiden we vaccins en niet-farmaceutische interventies (NFI's) zoals afstand houden en thuiswerken.

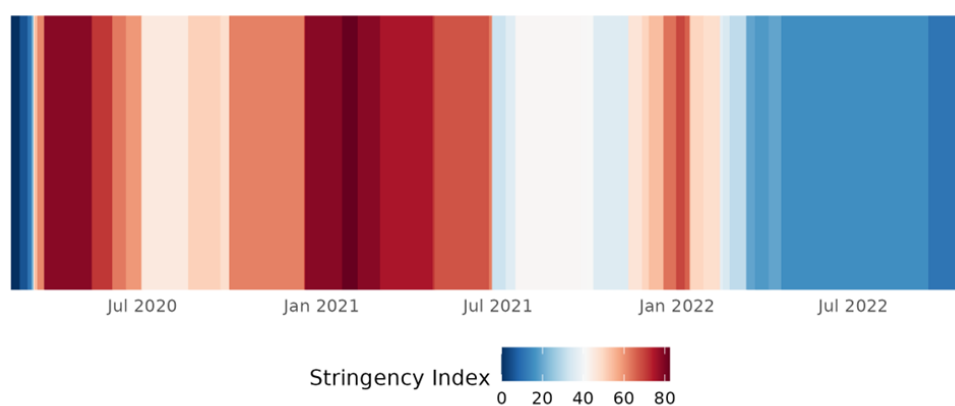
We ordenen de tekst in hoofdstukken die elk een specifieke vraag behandelen. We zullen ten eerste aangeven waar informatie te vinden is over de vaccinatiegraad in Nederland en waar informatie te vinden is de

implementatie van NFI's. Ten tweede beoordelen we de effectiviteit van maatregelpakketten tegen overdracht van SARS-CoV-2 in Nederland. Ten derde vertalen we de effectiviteit tegen virusoverdracht naar effectiviteit van bestrijdingsstrategieën tegen ernstige uitkomsten zoals overlijden en ziekenhuisopnames. We vergelijken strategieën uit verschillende omringende landen en benadrukken het belang van timing van maatregelen bij het bepalen van de effectiviteit tegen ernstige uitkomsten. Ten vierde gaan we na of maatregelpakketten van NFI's ook resulteerden in een lager aantal contacten in de populatie, en of een lager aantal contacten in de populatie resulteerde in minder overdracht van ziekteverwekkers met dezelfde transmissieroute als SARS-CoV-2. Ten vijfde beschrijven we een aanpak om de effectiviteit tegen virusoverdracht op te splitsen in individuele bijdragen van maatregelen en benadrukken we de onderliggende aannames bij deze aanpak, en vatten we de gerapporteerde effecten voor individuele maatregelen samen uit internationale peer-reviewed wetenschappelijke publicaties. Ten zesde brengen we de verschillende argumentatielijnen samen om aan te geven hoe we met de beperkingen om moeten gaan, en wat de uitkomsten betekenen voor de voorbereiding op een toekomstige pandemie. Ten slotte geven we specifieke aanbevelingen voor infectiebestrijding bij toekomstige pandemieën.

3 COVID-19 maatregelen in Nederland

3.1 Niet-farmaceutische interventies

Een overzicht van de niet-farmaceutische interventies in Nederland is online te vinden (<https://www.rivm.nl/gedragsonderzoek/tijdslijn-van-coronamaatregelen-2020>). Omdat er veel individuele maatregelen zijn, scoren we de stringentie van het hele pakket van individuele maatregelen op elke dag. We gebruiken de Stringency Index, gedefinieerd door het Oxford Coronavirus Government Response Tracker (OxCGRT) project. Dit is een samengestelde maatstaf voor negen aspecten: schoolsluitingen; sluitingen van werkplekken; annulering van openbare evenementen; beperkingen op openbare bijeenkomsten; sluitingen van het openbaar vervoer; vereisten om thuis te blijven; voorlichtingscampagnes voor het publiek; beperkingen op het interne verkeer; en internationale reisbeperkingen, zie https://github.com/OxCGRT/covid-policy-tracker/blob/master/documentation/index_methodology.md. Een stijgende score geeft aan dat het pakket afgekondigde maatregelen stringenter wordt, een dalende score impliceert dat het minder stringent wordt. De absolute waarde van de Oxford Stringency Index is moeilijk te interpreteren of te vergelijken, maar veranderingen in waarde zijn bruikbaar om perioden aan te geven waarin de maatregelpakketten stringenter worden en perioden waarin de maatregelpakketten versoepeld worden. De stringentie van de bestrijdingsmaatregelen van de Nederlandse overheid, gemeten aan de hand van de Oxford Stringency Index, laat een geleidelijke opbouw zien naar lokale pieken, gevolgd door geleidelijke versoepeling, met lokale pieken tegen eind maart 2020; eind januari 2021; en begin januari 2022 (figuur 1).



Figuur 1 Stringency Index voor de afgekondigde maatregelen in Nederland tijdens de COVID-19-pandemie (10 februari 2020 - 31 december 2022)

3.2 Vaccinatiegraad

Een overzicht van de vaccinatiegraad van de Nederlandse bevolking is beschikbaar per leeftijdsgroep/geboortecohort en per type vaccin. Het RIVM actualiseert regelmatig de schatting van de huidige vaccinatiegraad op nationaal niveau (zowel geaggregeerd over leeftijd als per leeftijdsgroep van 5 of 10 jaar). Deze schattingen zijn online

beschikbaar

(<https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/landelijk/vaccinaties>).

Volgens gegevens van 12 april 2023 had bijvoorbeeld 80,2% van de personen van 12 jaar of ouder hun primaire reeks vaccinaties voltooid (1 of 2 doses, afhankelijk van het type vaccin en of de persoon al een bevestigde SARS-CoV-2-infectie heeft gehad). De dekking per leeftijdsgroep voor de primaire serie varieerde van 3% (5-11-jarigen) tot 93% (70-79-jarigen).

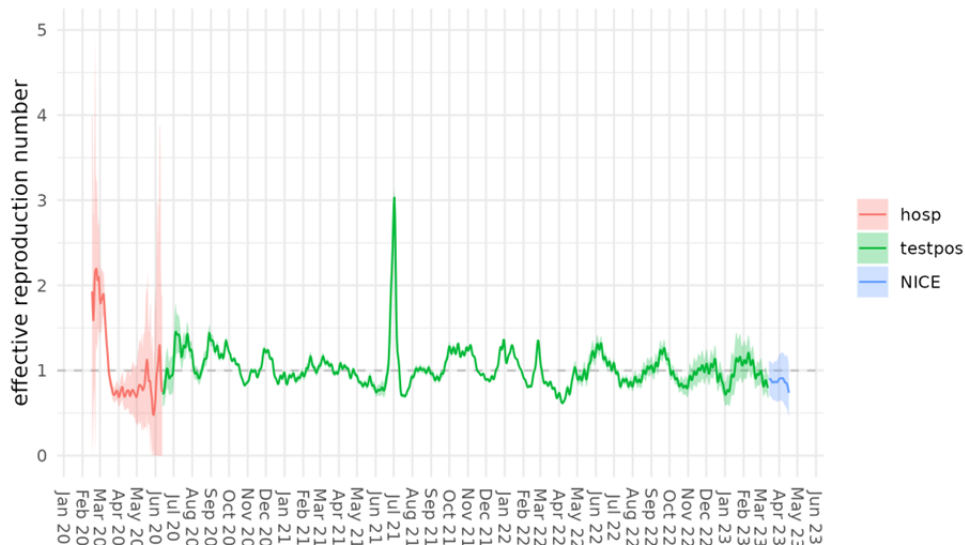
4 Effectiviteit van COVID-19-maatregelen in het verminderen van virusoverdracht

4.1 Effectiviteit in het verminderen van virusoverdracht

Het effect van maatregelen kan worden gekwantificeerd met behulp van verschillende uitkomstmaten, zoals het reproductiegetal, of het aantal gevallen, ziekenhuisopnames of sterfgevallen. Hiervan is de effectiviteit in verlagen van reproductiegetal een momentaan effect, terwijl andere uitkomstmaten met grote vertraging worden beïnvloed door eerdere maatregelen en over een specifiek tijdsinterval moeten worden gedefinieerd. Het uitgangspunt van niet-farmaceutische interventies (NFI's) is het verminderen van overdracht van mens op mens door contactfrequenties en contactpatronen te veranderen en door de kans op infectie bij contact te verminderen. Dit zal op zijn beurt de kans op infectie per dag verminderen van degenen met risico op ernstige uitkomst (ziekenhuisopname of overlijden). Dit uitgangspunt motiveert de keuze om allereerst te kijken naar de effectiviteit van NFI's in het verminderen van virusoverdracht, en deze verminderde virusoverdracht te kwantificeren als verlaging van het effectief reproductiegetal.

4.2 Effectief reproductiegetal R_t in Nederland

Het effectief reproductiegetal R_t wordt gedefinieerd als het gemiddeld aantal secundaire gevallen dat door een primair geval is besmet. Het aantal nieuwe gevallen per dag groeit als de waarde groter is dan één, en het aantal nieuwe gevallen per dag neemt af als de waarde kleiner is dan één. De waarde van het reproductiegetal geeft informatie over de vereiste bestrijdingsinspanning om te voorkomen dat het aantal nieuwe gevallen per dag blijft toenemen. Hier gebruiken we het reproductiegetal voor SARS-CoV-2-infecties om het effect van verschillende maatregelpakketten te beoordelen. De reproductiegetallen voor Nederland zijn vanaf maart 2020 wekelijks of twee keer per week berekend en de resultaten worden gepubliceerd in de open RIVM-data (<https://data.rivm.nl/covid-19/>) en op het COVID-19 dashboard (<https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/>). Het effectieve reproductiegetal wordt berekend op basis van de tijdreeks van gerapporteerde eerste ziektedag en de verdeling van het generatie interval (de tijd tussen opeenvolgende infecties). Het gemiddelde generatie interval was 4 dagen voor alle SARS-CoV-2-varianten anders dan Omikron, en 3,5 dagen voor Omikron-varianten (Figuur 2).



Figuur 2 Tijdreeks van effectief reproductiegetal R_t in Nederland (gemiddelde en 95% betrouwbaarheidsinterval), gebaseerd op gegevens van 2 mei 2023. Het reproductiegetal van 17 februari 2020 tot en met 12 juni 2020 is gebaseerd op de ziekenhuisopnames die in Osiris zijn gemeld, van 13 juni 2020 tot en met 14 maart 2023 op de test-positieve gevallen die in Osiris zijn gemeld, en vanaf 15 maart 2023 op de ziekenhuisopnames die in NICE zijn gemeld. Hiervan beschouwen we het reproductiegetal op basis van test-positieve gevallen als het meest nauwkeurig. Aangezien er aan het begin van de pandemie geen testpositieve gevallen beschikbaar waren, gebruiken we testpositieve ziekenhuisopnames in de beginfase, zoals geregistreerd in Osiris. Omdat er op het einde geen test-positieve gevallen meer werden gemeld, gebruiken we voor de meest recente fase test-positieve ziekenhuisopnames zoals gerapporteerd door NICE.

4.3 Effectiviteit van niet-farmaceutische maatregelpakketten in het verminderen van virusoverdracht in Nederland

We gebruiken de tijdreeksen van het effectief reproductiegetal R_t om de effectiviteit van niet-farmaceutische interventies (NFI's) te onderzoeken. We gebruiken het basisreproductiegetal, $R_0(t)$, om uit te drukken hoeveel secundaire gevallen gemiddeld zouden zijn geïnfecteerd door een primair geval in een volledig vatbare populatie zonder enige bestrijdingsmaatregelen. Dit valt samen met de waargenomen waarde van R_t aan het begin van een epidemie voordat maatregelen werden geïmplementeerd. We willen graag kwantificeren in welke mate R_t door maatregelen wordt verlaagd ten opzichte van $R_0(t)$, en niet door veranderingen vanwege toenemende immuniteit door natuurlijke infectie en vaccinatie. Daartoe schatten we de effectieve vatbare fractie van de populatie (S^{eff}). Dit leidt tot een schatter van de effectiviteit van de NFI's:

$$\text{effectiveness}(t) = 1 - \frac{R(t)}{S^{\text{eff}}(t)R_0(t)}.$$

In deze definitie omvat de effectiviteit van NFI's ook de naleving van maatregelen.

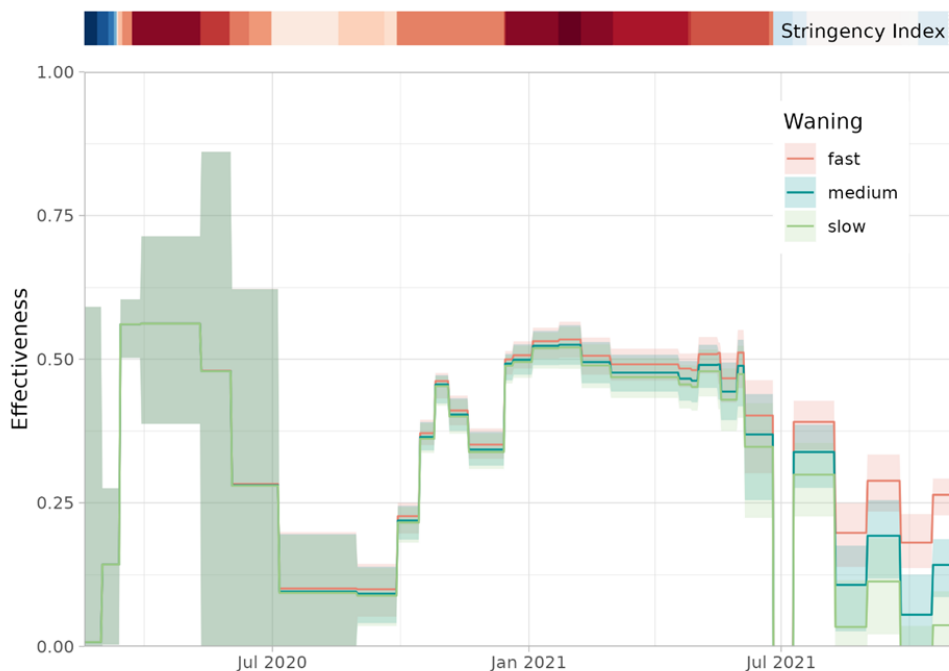
Het basisreproductiegetal $R_0(t)$ kan in de loop van de tijd veranderen. Seizoenseffecten kunnen de R_0 in de winter verhogen als gevolg van meteorologische omstandigheden die gunstig zijn voor de overleving van het virus en voor drukte (het samenkomen van mensen in afgesloten ruimtes). Voor SARS-CoV-2 is het basisreproductiegetal in de loop van de tijd ook toegenomen door de opkomst van nieuwe, beter overdraagbare varianten. Hierbij gaan we ervan uit dat de toename in groeisnelheid van de Alfa- en Delta-varianten volledig toe te schrijven waren aan een hogere overdraagbaarheid (dat wil zeggen aan een hogere waarde van het basisreproductiegetal R_0). De berekeningen houden geen rekening met de ontsnapping aan opgebouwde immuniteit van de Omikron-varianten. Daarom beperken we de analyse tot de periode voordat deze Omikron-varianten dominant werden.

In de loop van de pandemie is het aandeel immuun in de bevolking toegenomen door infectie, en vanaf begin 2021 ook door vaccinatie. We schatten het aandeel immune personen door infectie uit de Pienter Corona serologische studies die twee of drie keer per jaar werden uitgevoerd. Voor elke leeftijdsgroep rekenen we de cumulatieve incidentie van infectie voor de periode tussen opeenvolgende serologische studies uit op basis van het tijdsverloop van de gerapporteerde gevallen. Het aandeel immune personen als gevolg van vaccinatie wordt berekend op basis van de vaccinatiëgraad per leeftijdsgroep, vermenigvuldigd met de effectiviteit van het vaccin. We houden rekening met het afnemen van de immuniteit in de loop van de tijd (het verlies van bescherming tegen infectie) zowel na infectie als na vaccinatie. De effectieve vatbare fractie wordt berekend als een gewogen gemiddelde van het aandeel vatbare personen (degenen die niet immuun of besmet zijn). In een aanvullende gevoeligheidsanalyse hebben we ook rekening gehouden met het dynamische effect van heterogeniteit in het aandeel infecties naar leeftijdsgroep (resultaten niet getoond); dit veranderde de resultaten niet.

De resultaten (figuur 3) geven aan dat de effectiviteit van NFI's bij het terugdringen van de transmissie in Nederland hoog was tijdens de eerste golf (maart – mei 2020) en tijdens de winter van 2021 toen de Alfa-variant dominant werd. De negatieve waarden voor effectiviteit rond juli 2021 ('dansen met Janssen') suggereren dat het aantal risicocontacten voor overdracht hoger was dan vóór de implementatie van maatregelen. In het najaar van 2021 nam de effectiviteit van NFI's bij het terugdringen van de virusoverdracht af als gevolg van de hoge vaccinatiëgraad, en de mate van deze afname is sterk afhankelijk van de veronderstelde immuniteitsafname. Gelokaliseerde pieken in effectiviteit komen overeen met gelokaliseerde pieken in de Oxford Stringency-index.

Bij het interpreteren van deze resultaten is het belangrijk om rekening te houden met de gemaakte aannames. Immuniteit wordt bijvoorbeeld beschouwd als een alles-of-niets-respons, waarbij wordt aangenomen dat een persoon wiens immuniteit is afgenomen net zo vatbaar is voor infectie als een naïef individu, en - indien opnieuw geïnfecteerd - net zo besmettelijk is als een naïef individu. Ten tweede werd in de berekeningen wel rekening gehouden met de onzekerheid van het effectief reproductiegetal, de resultaten van het serologisch onderzoek

en de afnemende immuniteit, maar niet met de onzekerheid van het seizoenseffect en de overdraagbaarheid van nieuwe varianten.



Figuur 3 Effectiviteit van NFI's bij het verminderen van de overdracht vanaf het begin van de COVID-19-pandemie tot de opkomst van de Omikron-variant in Nederland (10 februari 2020 – 1 november 2021), voor drie verschillende scenario's van afname van de immuniteit in de loop van de tijd na infectie en vaccinatie (gemiddelde en 95% betrouwbaarheidsinterval). Ter vergelijking is de Oxford Stringency index van het Nederlandse COVID-19 beleid weergegeven. Lokale pieken van stringentie (donkerrood) komen overeen met lokale pieken in effectiviteit, en omgekeerd komen lokale dalen in stringentie (blauw) overeen met lokale dalen in effectiviteit.

5 Effectiviteit van bestrijdingsstrategieën in het verminderen van ernstige uitkomsten

Terwijl het invoeren van een maatregelpakket een bijna onmiddellijk effect heeft op het verminderen van de virusoverdracht, zal het effect van op andere uitkomstmaten, zoals het aantal infecties, of het aantal gevallen, het aantal ziekenhuisopnames en de sterfte, ook afhangen van de timing van de maatregelen. Hier illustreren we hoe verschillende maatregelpakketten met verschillende timing tot alternatieve uitkomsten in Nederland hadden kunnen leiden. We richten ons op maatregelen van andere West-Europese landen, omdat deze landen zich aan het begin van de COVID-19-pandemie in een vergelijkbare situatie bevonden als Nederland. We richten ons op sterfte als uitkomstmaat om de praktische reden dat tijdreeksen met sterfte voor meerdere landen beschikbaar zijn. We kiezen ervoor om een methode en code te gebruiken die is ontwikkeld en gepubliceerd door een ander onderzoeksteam buiten Nederland, en die nog niet eerder is toegepast op gegevens over Nederland. We richten ons op de eerste pandemische golf, met name de periode van februari 2020 tot juli 2020, om de impact van de timing van maatregelen te benadrukken; in de daarop volgende golven zou de impact van de timing van maatregelen ook beïnvloed worden door de eerdere maatregelen.

5.1 **Wat als we COVID-19-bestrijdingsstrategieën hadden geïmplementeerd zoals in België, Denemarken, Duitsland, Zweden of het Verenigd Koninkrijk?**

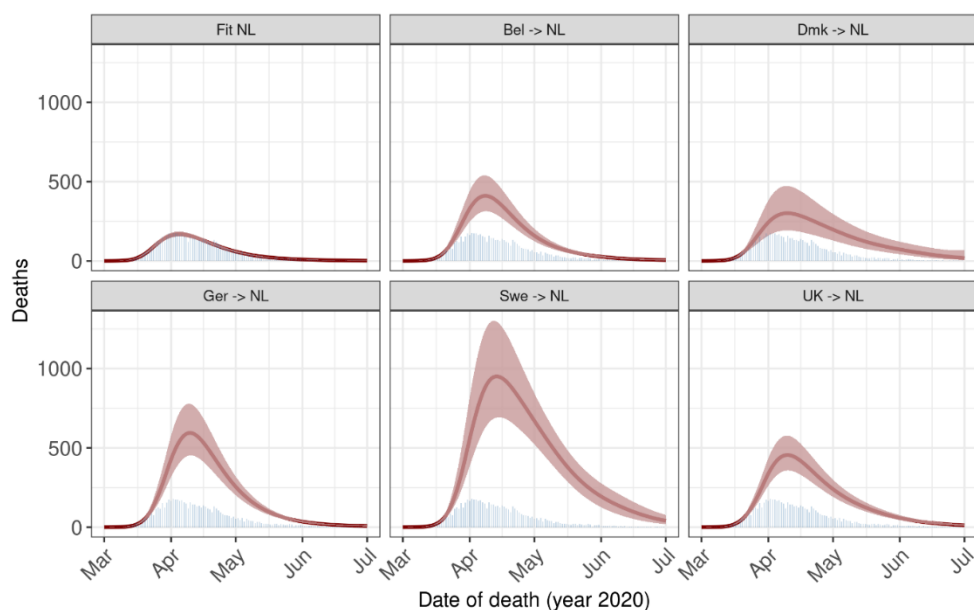
We onderzoeken hoe de impact van de eerste COVID-19-golf in Nederland anders had kunnen zijn als bestrijdingsstrategieën van andere West-Europese landen waren overgenomen. We bouwen voort op een eerdere studie van Mishra et al. (2020) en vergelijken bestrijdingsstrategieën van zes landen: Nederland, België, Denemarken, Duitsland, Zweden en het Verenigd Koninkrijk (VK). Het effectief reproductiegetal (R_t) tijdens de eerste pandemiegolf (februari 2020 tot en met juni 2020) werd voor elk land geschat aan de hand van tijdreeksen van dagelijkse laboratoriumbevestigde COVID-19-sterfgevallen naar overlijdensdatum. In dit onderzoek gebruiken we andere gegevens en een andere methode om het effectief reproductiegetal R_t te schatten in vergelijking met de vorige paragraaf. Hier wordt het basisreproductiegetal R_0 verkregen door het model aan te passen aan de eerste week van tijdreeksen van sterfgevallen nadat een land in totaal 10 cumulatieve sterftegevallen had waargenomen.

Tijdreeksen van laboratoriumbevestigde COVID-19 sterfte naar overlijdensdatum voor Nederland zijn gehaald uit de OSIRIS-database, het landelijke register voor laboratoriumbevestigde COVID-19-gevallen van het RIVM. Voor België werden soortgelijke tijdreeksgegevens verkregen van Sciensano, en voor Duitsland van het Robert Koch Instituut (persoonlijke communicatie, M. an der Heiden, 1 december 2022). Een gedetailleerde beschrijving van de sterftetijdreeksen voor de andere landen en hoe R_t werd berekend, is te vinden in Mishra et al

(2020). We nemen aan dat de verdeling van de tijdsduur van infectie tot dood tussen landen hetzelfde bleef. We beschrijven de verdeling van het generatie interval als een gammaverdeling met een gemiddelde van 4 dagen en een standaarddeviatie van 2 dagen, overeenkomstig met de waargenomen duur van het seriële interval van SARS-CoV-2-overdracht in Nederland en met de berekeningen hiervoor. Voor de nulmeting hebben we voor Nederland een groeiende epidemie gesimuleerd met een reproductiegetal R_t gelijk aan R_0 tot 13 maart 2020. Van 13 maart 2020 tot 1 juli 2020 hebben we de relatieve vermindering van het reproductiegetal (d.w.z. de verhouding tussen het effectieve en het basisreproductiegetal R_t/R_0) voor Nederland vervangen door die van een ander land (bijvoorbeeld België) op dezelfde kalenderdag. Deze aanpak stelde ons in staat om de waargenomen tijdsverloop van relatieve afname in virusoverdracht over te zetten naar een ander land.

Het mediane basisreproductiegetal R_0 was het hoogst voor België, Nederland en het Verenigd Koninkrijk, en het laagst voor Zweden en Denemarken. Na de invoering van strenge bestrijdingsmaatregelen na 13 maart daalde het effectief reproductiegetal R_t in alle landen snel en daalde uiteindelijk tot onder de waarde 1, wat erop duidt dat de epidemie onder controle is. Het tempo van deze daling van de R_t in maart verschilde van land tot land. Nederland en Denemarken waren de eerste landen die een R_t onder de 1 haalden. Zweden liet een minder snelle daling van het reproductiegetal R_t zien in vergelijking met de andere landen. In alle landen was er in de tweede helft van april sprake van een toename van het effectief reproductiegetal R_t .

We verkrijgen alternatieve, tegenfeitelijke ('counterfactual'), bestrijdingsstrategieën voor Nederland door de relatieve reductie van het reproductiegetal vanaf 13 maart over te zetten van andere landen naar Nederland. De subtiele verschillen in het effectief reproductiegetal R_t tussen landen leiden tot aanzienlijke verschillen in absolute sterftcijfers (figuur 7 en tabel 1). Als de R_t slechts enkele dagen later onder de 1 zou dalen, zoals te zien is in de tijdreeksen van reproductiegetallen zoals waargenomen in Denemarken, België, Duitsland en het Verenigd Koninkrijk, zou het hoogste dagelijks aantal sterfgevallen in Nederland tijdens de eerste golf zijn gestegen van ongeveer 170 per dag tot een range van 300 tot 600 per dag (figuur 4, op basis van mediane schattingen). Met een bestrijdingsstrategie zoals Zweden zou de piek in het aantal dagelijkse sterfgevallen in Nederland zijn opgelopen tot bijna duizend doden per dag. Met elke andere strategie zou het totale aantal sterfgevallen tijdens de eerste golf in Nederland aanzienlijk zijn toegenomen (tabel 1). Het overzetten van de bestrijdingsstrategieën van België en Denemarken naar Nederland zou hebben geleid tot een verdubbeling van het aantal sterfgevallen ten opzichte van het waargenomen aantal. De bestrijdingstrategieën van Duitsland en het VK zouden hebben geleid tot een verdrievoudiging van het aantal sterfgevallen, en de bestrijdingsstrategie van Zweden werd zelfs geassocieerd met een zevenvoudige toename van het aantal sterfgevallen.



Figuur 4 Geschat aantal dagelijkse sterfgevallen, als mediaan met 95% intervallen voor Nederland, met de fit voor gerapporteerde gegevens (blauwe balken), en de tegenfeitelijke scenario's (rode band) waarbij de relatieve vermindering van het reproductiegetal is overgezet naar Nederland (NL) vanuit België (Bel), Denemarken (Dmk), Duitsland (Duitsland), Zweden (Zweden) en het Verenigd Koninkrijk (VK) in de periode 13 maart 2020 tot 1 juli 2020.

Tabel 1 Geschatte relatieve verschillen in cumulatieve sterfgevallen tijdens de eerste COVID-19-golf, vergeleken met het waargenomen aantal sterfgevallen, wanneer de bestrijdingsstrategie van een ander land zou zijn overgezet naar Nederland. De analyse bestrijkt de periode februari 2020 tot en met juni 2020, met tegenfeitelijke scenario's waarbij de relatieve afname van het reproductiegetal vanaf 13 maart 2020 van verschillende landen naar Nederland wordt overgeheveld. Als de vermenigvuldigingsfactor hoger is dan 1, zou het aantal sterfgevallen in Nederland zijn toegenomen met de tegenfeitelijke bestrijdingsstrategie, en als het onder 1 zou zijn, zou het aantal sterfgevallen zijn afgenomen.

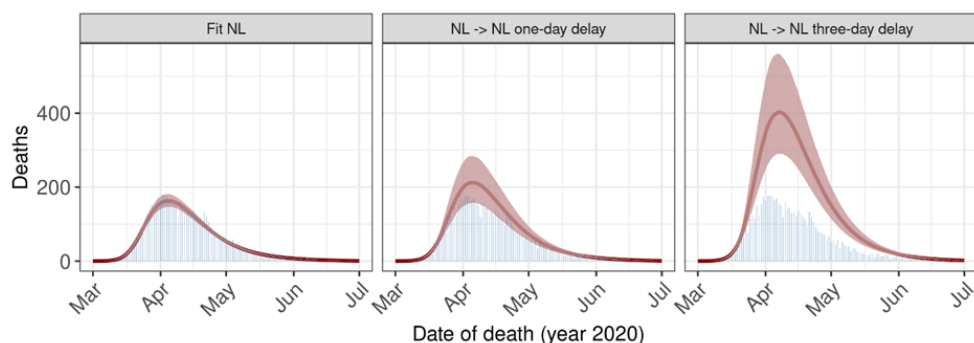
Bestrijdingsstrategie	Vermenigvuldigingsfactor van cumulatieve sterfgevallen, mediaan (95% interval)
Nederland	Referentie (=1)
België	2,4 (1,8-3,0)
Denemarken	2,5 (1,7-3,5)
Duitsland	3,4 (2,6-4,3)
Zweden	7,1 (5,6-8,9)
Verenigd Koninkrijk	3,0 (2,4-3,7)

5.2 Wat als de Nederlandse bestrijdingsstrategie een paar dagen later van start zou zijn gegaan?

Om te beoordelen of de uitkomsten mogelijk te wijten zijn aan verschillen in timing van implementatie van de strategieën, in plaats van het verschil in strategieën op zich, hebben we ook beoordeeld hoe de impact van de eerste COVID-19-golf zou kunnen verschillen als de bestrijdingsstrategie van Nederland met één dag of met drie dagen was vertraagd. Om de gevolgen van het uitstellen van de Nederlandse

bestrijdingsstrategie te beoordelen, hebben we de tijdreeksen van sterfgevallen die worden gebruikt voor het berekenen van het reproductiegetal R_t verschoven naar één dag of drie dagen later en de waarden van de relatieve reductie van het reproductiegetal (R_t/R_0) verwisseld zoals uitgelegd voor de internationale vergelijking.

Kleine veranderingen in het reproductiegetal R_t leiden tot aanzienlijke verschillen in absolute sterfgevallen. Een vertraging van één dag in de maatregelen zou het aantal sterfgevallen tijdens de piek doen toenemen tot meer dan 200 per dag (figuur 5), terwijl een vertraging van drie dagen het aantal dagelijkse sterfgevallen tijdens de piek meer dan zou hebben verdubbeld tot 400. Het aantal sterfgevallen tijdens de eerste golf werd geschat op een toename met een factor 1,2 (95% interval [CrI]: 0,9-1,6) voor een vertraging van één dag (tabel 2). Bij een vertraging van drie dagen steeg het aantal sterfgevallen tijdens de eerste golf aanzienlijk met factor 2,3 (95% CrI: 1,7-3,1).



Figuur 5 Geschat aantal dagelijkse sterfgevallen voor Nederland, mediaan met 95% intervallen, met de fit met waargenomen gegevens (blauwe balken) en tegenfeitelijke analyses met maatregelen die één dag later of drie dagen later zijn genomen (rode band) in de periode van 13 maart 2020 tot 1 juli 2020.

Tabel 2 Geschatte relatieve verschillen in cumulatieve sterfgevallen tijdens de eerste COVID-19-golf, vergeleken met het waargenomen aantal sterfgevallen, als de respons van Nederland met één dag of met drie dagen zou zijn vertraagd. De analyse bestrijkt de periode februari 2020 tot en met juni 2020, met tegenfeitelijke scenario's waarbij de relatieve afname van het reproductiegetal vanaf 13 maart 2020 van verschillende landen naar Nederland wordt overgeheveld. Als de vermenigvuldigingsfactor hoger is dan 1, zou het aantal sterfgevallen in Nederland zijn toegenomen met de tegenfeitelijke bestrijdingsstrategie, en als het onder 1 zou zijn, zou het aantal sterfgevallen zijn afgenomen.

Bestrijdingsstrategie	Vermenigvuldigingsfactor van cumulatieve sterfgevallen, mediaan (95% interval)
Nederland	Referentie (=1)
Nederland, een dag vertraging van de reactie	1,2 (0,9-1,6)
Nederland, drie dagen vertraging van reactie	2,3 (1,7-3,1)

Deze analyse geeft een kwantitatief inzicht in de mogelijke impact die alternatieve COVID-19-bestrijdingsstrategieën zouden hebben gehad op de sterfte in Nederland tijdens de eerste pandemiegolf in de periode februari 2020 tot en met juni 2020. De analyse illustreert dat in een snelgroeiende epidemie relatief kleine verschillen in timing van maatregelen kunnen leiden tot grote verschillen in absoluut aantal sterfgevallen. In de beginfase van de epidemie, zonder bestrijdingsmaatregelen, verdubbelde de incidentie van nieuwe infecties elke 2-3 dagen. Het uitstellen van de respons met drie dagen zou daarom kunnen leiden tot meer dan een verdubbeling van de sterfte tijdens een enkele epidemische golf. Aangezien Nederland iets eerder bezig was met het onderdrukken van de epidemische golf (in de zin van het onder de kritische waarde van 1 brengen van het effectief reproductiegetal R_t), vergeleken met België, Denemarken, Duitsland, Zweden en het Verenigd Koninkrijk, zou het overnemen van de responsstrategieën van deze andere landen hebben geleid tot een verdubbeling van de sterfte in Nederland. Omdat de responsstrategie van Zweden ook minder stringent was, zou een dergelijke aanpak hebben geleid tot een verzevenvoudiging van de sterfte in Nederland.

De vraag is of deze uitkomst specifiek is voor de keuze van sterfte als uitkomstmaat, en of een vergelijkbare rangvolgorde in uitkomsten van strategieën zou resulteren als we tijdreeksen van ziekenhuisopname zouden hebben genomen. Bij het vergelijken van wekelijkse ziekenhuisopnames per opnamedatum tijdens de eerste golf tussen Nederland en België, was Nederland ook iets eerder in het bereiken van de piek en het verlagen van de incidentie van ziekenhuisopnames. Hoewel er verschillen zijn in opnamecriteria en ziekenhuisbedcapaciteit die de interpretatie van de incidentie van ziekenhuisopnames kunnen bemoeilijken, komt de rangvolgorde van strategieën waarin de piekincidentie van nieuwe ziekenhuisopnames bereikt wordt overeen met de rangvolgorde van strategieën waarin ze de piekincidentie van sterfte bereikt wordt. Dit suggereert dat de uitkomst van de tegenfeitelijke analyse met behulp van sterftetijdreeksen vergelijkbaar zou zijn geweest met de uitkomst van een tegenfeitelijke analyse met tijdreeksen voor ziekenhuisopnames.

Er moet grote zorgvuldigheid worden betracht bij het maken van een onderscheid tussen de tegenfeitelijke scenario's waarbij de tijdreeksen van de relatieve vermindering van het reproductiegetal van het ene land naar het andere worden overgebracht, en de feitelijke uitvoering van een andere strategie in een ander land. Zo kan een hoge incidentie van besmetting beleidsmakers aanzetten tot het invoeren van stringenter maatregelen, de gepercipieerde ernst van de besmetting en angst onder de bevolking kunnen van invloed zijn op de naleving. Ook het vertrouwen in de overheid kan een rol spelen bij het bepalen van de naleving en daarmee van invloed zijn op de uitkomst. Het maatschappelijk draagvlak voor strengere maatregelen kan groter zijn in een land als buurlanden stringente maatregelen invoeren of al hebben ingevoerd, in vergelijking met een situatie waar een land als eerste stringente maatregelen oplegt. De zes landen verschilden in de incidentie van infectie toen er meer informatie beschikbaar kwam over SARS-CoV-2, over de vereiste bestrijdingsinspanning, en over de ernst van de infectie. Landen met een hogere incidentie van infectie op de

startdatum van deze studie, alle andere omstandigheden gelijk blijvend, zullen een hoger aantal infecties en ernstige uitkomsten hebben over de gehele onderzoeksperiode.

6 Het effect van maatregelen op het verminderen van het aantal contacten per dag

Wanneer we de effectiviteit van maatregelen op overdracht beoordelen, suggereert dit impliciet dat de maatregel een oorzaak is en dat de verminderde overdracht een gevolg is. Voor vaccins leveren de gerandomiseerde klinische onderzoeken bewijs dat er een oorzakelijk verband is. Voor niet-farmaceutische interventies zijn er geen gerandomiseerde onderzoeken met controle groepen ('randomized controlled trials', RCT's); een experimentele studie met een NFI tijdens een pandemie kan als onethisch worden beschouwd. Omdat de effectiviteit van een pakket NFI's mede wordt bereikt door het verminderen van contacten, kunnen we zien of er bewijs is voor een verband tussen de maatregel en de vermindering van contacten, en tussen de vermindering van contacten en de vermindering van overdracht.

6.1 Niet-farmaceutische interventies (NFI's)

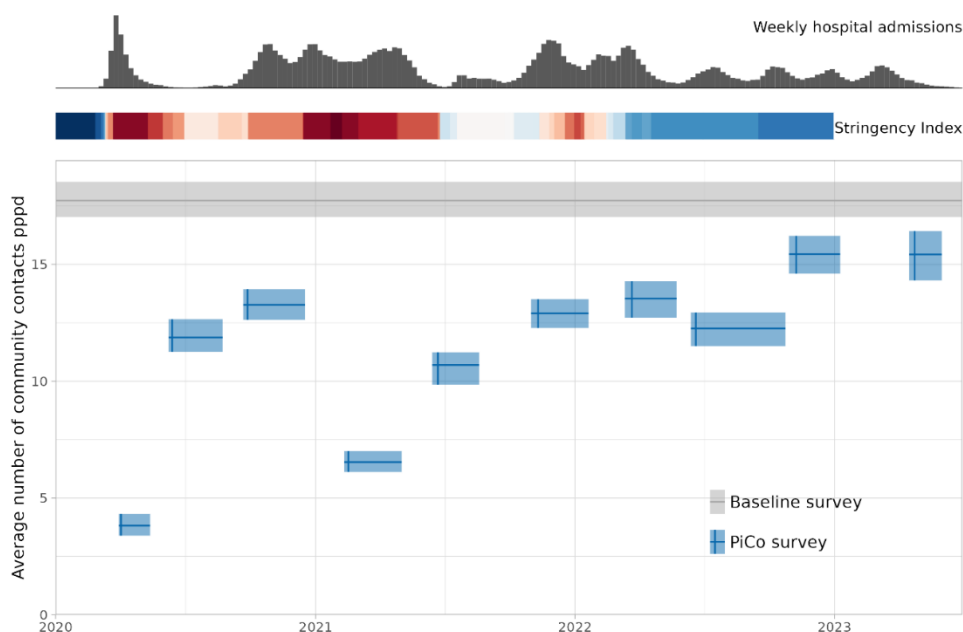
In tegenstelling tot vaccins ondergaan NFI's geen RCT's om hun effectiviteit te bewijzen voordat ze worden geïmplementeerd. De schattingen van hun effectiviteit zijn af te leiden uit observationele studies. De rationale van NFI's is om de virusoverdracht te verminderen door het aantal contacten tussen individuen te verminderen en de kans op virusoverdracht bij contact te verkleinen. Het is essentieel om te toetsen of de NFI's het aantal contacten daadwerkelijk verlagen, en of de NFI's de kans op virusoverdracht bij contact daadwerkelijk verlagen. In deze setting worden de contacten per dag 'mediërende variabelen' genoemd, omdat ze mediëren tussen oorzaak en gevolg. Het RIVM heeft studies opgezet om de effecten van maatregelen op contacten voor verschillende leeftijdsgroepen te observeren, als mediërende variabelen, en we rapporteren de resultaten hier. Als de vermindering van het aantal contacten van invloed is op de overdracht van SARS-CoV-2, mogen we ook verwachten dat dit van invloed is op de overdracht van andere infecties die een vergelijkbare transmissieroute hebben als SARS-CoV-2; we geven hier de uitkomsten van de surveillance van dergelijke infecties.

6.2 Uit contactonderzoek blijkt dat het aantal contacten is verminderd

6.2.1 *Pienter Corona contactonderzoek*

Het effect van maatregelpakketten op contactpatronen in de Nederlandse bevolking is met regelmatige tussenpozen gemonitord. Het RIVM voerde de Pienter Corona-studies uit, waarbij een representatieve steekproef van enkele duizenden personen uit de Nederlandse bevolking aangaf hoeveel contacten er de voorgaande dag waren gemaakt. De intervallen tussen de opeenvolgende studierondes waren enkele maanden, met de eerste ronde in april 2020 en op het moment van schrijven de meest recente ronde in het najaar van 2023.

De resultaten van dit onderzoek laten zien dat de maatregelpakketten de leeftijdsgroepen verschillend beïnvloedden. Tijdens de beginfase van de eerste golf werden de contacten van alle leeftijdsgroepen drastisch verminderd (gemiddeld 76%, Backer et al. 2020), maar terwijl de jongste kinderen snel terugkwamen in hun pre-pandemische gedrag, zijn volwassenen in het najaar van 2023 onder hun pre-pandemische niveau gebleven. In de studierondes van november 2022 en mei 2023 ligt het gewogen gemiddelde van het aantal contacten in de algemene bevolking ruim onder het niveau van voor de pandemie. Dit geeft aan dat er mogelijk een 'nieuw normaal' gedrag is ontstaan, dat van invloed kan zijn op het overdrachtspotentieel van niet alleen COVID-19, maar van alle overdraagbare luchtweginfecties (figuur 6).



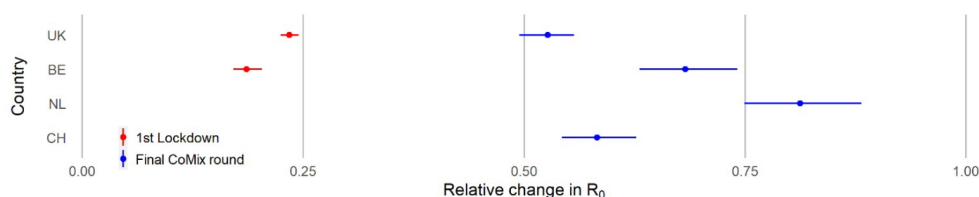
Figuur 6 Aantal gemeenschapscontacten (d.w.z. met personen buiten het huishouden) per deelnemer per dag (gewogen naar leeftijd, geslacht en week/weekend) in de loop van de COVID-19-pandemie, vergeleken met de pre-pandemische uitgangssituatie (Pienter3, 2016/2017). Getoond is het gemiddelde aantal contacten (horizontale lijn) en 95% bias-gecorrigeerd bootstrap-interval (gearceerd gebied). Studierondes worden getoond van de minimale tot maximale datum, met de mediane datum (verticale lijn). Ter referentie worden het wekelijkse aantal ziekenhuisopnames en de Oxford Stringency Index bovenaan weergegeven met dezelfde tijdlijn. Gelokaliseerde pieken van stringentie (donkerrood) komen overeen met gelokaliseerde dips in het aantal contacten in de gemeenschap per hoofd van de bevolking, en omgekeerd corresponderen gelokaliseerde dalen in stringentie (blauw) met gelokaliseerde pieken in het aantal contacten in de gemeenschap per hoofd van de bevolking. (1 januari 2020 – 30 juni 2023).

6.2.2

COMIX contactstudie

De CoMix-studie is uitgevoerd in het kader van het EU Horizon-project EpiPose, met als doel contactpatronen te monitoren volgens dezelfde methodologie in verschillende Europese landen. Een panel van Nederlanders rapporteerde elke twee weken hoeveel contacten zij op een dag maakten.

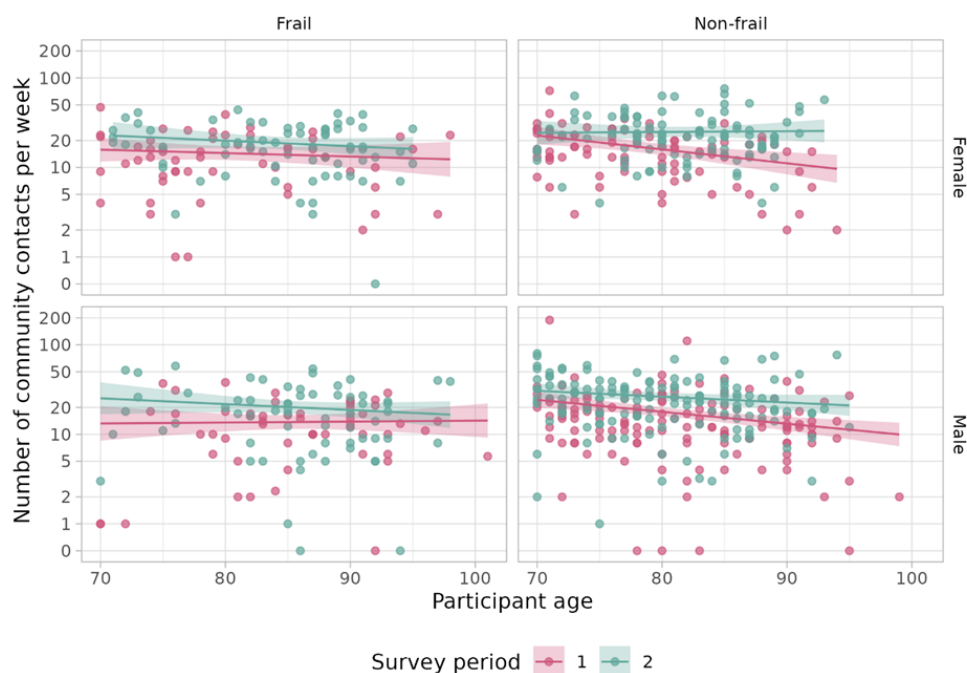
De studie omvatte 1659 deelnemers van april tot augustus 2020 en 2514 deelnemers van december 2020 tot september 2021. We hebben het aantal unieke gecontacteerde personen uitgezonderd huisgenoten, gerapporteerd per deelnemer per dag gecategoriseerd in zes activiteitsniveaus, gedefinieerd als 0, 1, 2, 3-4, 5-9 en 10 of meer gerapporteerde contacten. Na correctie voor leeftijd, vaccinatiestatus, risicostatus voor ernstige uitkomst van infectie en frequentie van deelname, namen de activiteitsniveaus in de loop van de tijd toe, wat samenviel met versoepeling van de COVID-19-bestrijdingmaatregelen. Door de Europese opzet van de CoMix-studie kunnen we een internationale vergelijking van contactpatronen maken. Hetzelfde studieprotocol en dezelfde vragenlijst werden gebruikt in 20 Europese landen, met de langste tijdreeksen van contactpatronen voor Engeland, België en Nederland. In deze drie landen is in november en december 2022 een laatste studieronde gehouden met 7.477 deelnemers. Ondanks dat het aantal contacten hoger was dan het niveau van de pandemie, waren ze niet terug op het niveau van vóór de pandemie (figuur 7).



Figuur 7 Relatieve verandering in het typische aantal contacten per persoon in de CoMix-studie in 2022 in vergelijking met een contactonderzoek in 2007, Polymod-studie, waarin contacten in West-Europese landen werden gemeten, waarbij de dominante eigenwaarden van contactmatrices werden gebruikt om een relatieve verandering in R_0 te schatten (naar Jarvis et al. 2023). Als er sinds 2007 geen verandering in contacten per persoon zou zijn geweest, zou de waarde één zijn geweest, de waargenomen waarden lager dan één duiden op een verminderd aantal contacten in 2022 ten opzichte van 2007.

6.2.3 SCONE-contactstudie

Een ander onderzoek naar contactpatronen was specifiek gericht op contacten van ouderen. In het SCONE-onderzoek, een ZonMw-project van het RIVM, is gekeken naar de invloed van kwetsbaarheid op het aantal contacten van personen van 70 jaar en ouder, in twee periodes in 2021. Tijdens de eerste periode in april 2021, toen er een meer stringent maatregelpakket van kracht was, hadden kwetsbare en niet-kwetsbare deelnemers significant minder contacten in vergelijking met de tweede studieperiode in oktober 2021 met een gematigde maatregelpakket. Tijdens deze tweede studieperiode hadden niet-kwetsbare deelnemers significant meer contacten buiten hun huishouden dan kwetsbare deelnemers. De verandering in het aantal contacten tussen de eerste en de tweede studieperiode was het grootst voor de oudste niet-kwetsbare deelnemers. Aangezien deze oudste niet-kwetsbare personen ook contact hebben met hoogbejaarde en zeer kwetsbare personen, zou een vermindering van het aantal van hun contacten kwetsbare ouderen indirecte bescherming kunnen bieden tegen blootstelling aan SARS-CoV-2 (figuur 8).



Figuur 8 Wekelijks aantal unieke personen dat buiten het huishouden wordt gecontacteerd per deelnemer naar leeftijd in studieperioden 1 (april 2021) en 2 (oktober 2021). De figuren tonen de gegevens waarbij elke punt een deelnemer weergeeft, en waarbij modelresultaten zijn weergegeven met gemiddelde als lijn en 95% betrouwbaarheidsinterval als gearceerd gebied, naar kwetsbaarheid (kolommen) en geslacht (rijen).

6.2.4

Neveneffect van COVID-19 NFI's: een afname van de overdracht van andere luchtweginfecties

Indirect bewijs voor de effectiviteit van NFI's wordt geleverd door een daling van het aantal gemelde infecties met andere seizoensgebonden respiratoire virussen terwijl er maatregelen van kracht waren tijdens de COVID-19-pandemie (Middeldorp et al. 2020; Jaarverslag Surveillance van COVID-19, influenza en andere luchtweginfecties in Nederland: winter 2021/2022 <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2022-0098.pdf>). Als de NFI's effectief zijn in het verminderen van de overdracht van SARS-CoV-2, zouden ze ook effectief moeten zijn in het verminderen van de overdracht van elke andere ziekteverwekker met een vergelijkbare transmissieroute als SARS-CoV-2. De vermindering van de overdracht zou dan aanzienlijk moeten zijn voor ziekteverwekkers met een transmissiepotentieel dat lager is dan SARS-CoV-2. Bovendien kan de typische seizoensgebonden dynamiek van dergelijke ziekteverwekkers veranderd worden door de aanwezigheid van NFI's. Voorbeelden van andere respiratoire pathogenen met een lagere gerapporteerde incidentie van gevallen en met een veranderde seizoensdynamiek zijn influenzavirus, RSV en metapneumovirus. De incidentie van gevallen met invasieve pneumokokkeninfecties was ook lager. Er is nauwelijks onderrapportage van gevallen met een invasieve pneumokokkeninfectie, aangezien de infectie ernstig is en resulteert in ziekenhuisopname. De daling van de gerapporteerde incidentie kan niet worden toegeschreven aan een veranderend gezondheidszoekgedrag tijdens de pandemie en weerspiegelt een verminderde overdracht. Dit

was niet alleen in Nederland het geval. Veel landen over de hele wereld meldden in de winters van 2020-2021 en 2021-2022 veel minder griep en RSV dan in voorgaande jaren. Het is moeilijk om aan te tonen dat maatregelen geen invloed hadden op infecties met andere transmissieroutes, aangezien maatregelen ook andere transmissieroutes en zorg-zoekgedrag kunnen hebben beïnvloed.

7 Bijdrage van individuele maatregelen aan de algehele effectiviteit

7.1 Niet-farmaceutische interventies (NFI's): bewijs uit de literatuur

Om de empirische effectiviteit van COVID-19-maatregelen te evalueren hebben we een literatuurstudie uitgevoerd. Hoewel er duizenden wetenschappelijke artikelen over het onderwerp zijn verschenen, zijn er slechts een handvol studies van acceptabele tot hoge kwaliteit, wat wijst op een gebrek aan synthese van resultaten. Het bewijs uit dit literatuuronderzoek laat zien dat COVID-19-maatregelen het risico op virusoverdracht en het risico op besmetting inderdaad hebben verminderd. Een precieze kwantificering van deze risicovermindering is methodologisch ingewikkeld. De meeste NFI's werden rond dezelfde tijd geïmplementeerd, gebundeld in maatregelpakketten, waardoor het moeilijk is om het effect van de verschillende maatregelen te onderscheiden, omdat individuele maatregelen elkaar beïnvloeden. Bovendien is het effect van de verschillende NFI's afhankelijk van de timing van de implementatie met betrekking tot de COVID-19-epidemiologie, evenals contextuele factoren zoals de demografische samenstelling van de bevolking (bijv. leeftijdsopbouw, maar ook de grootte van het huishouden en de bevolkingsdichtheid), de sociale en politiek-economische situatie en culturele factoren, waaronder vertrouwen in de overheid en de naleving van maatregelen.

We vonden de volgende resultaten voor de verschillende NFI's:

- Handhygiëne: De meeste geïncorporeerde onderzoeken toonden een beschermend effect van handen wassen. Het was echter niet duidelijk wanneer en hoe vaak handhygiëne moest worden uitgevoerd.
- Beperken van contacten: Maatregelen zoals fysieke afstand, thuisblijfmaatregelen, beperkingen op (massa)bijeenkomsten en lockdown bleken effectief te zijn in het verminderen van de virusoverdracht.
- Schoolsluiting: Dit was voornamelijk effectief in het verminderen van virusoverdracht en ziekte, maar de effectiviteit varieerde.
- Reisbeperkingen: De literatuur levert gemengd bewijs. Als het effectief is, is het in het vertragen van een epidemie in het land waar besmettingen binnenkomen uit een ander land met een uitbraak of een grote epidemie. Screening op basis van symptomen of blootstelling was waarschijnlijk niet effectief.
- Mond-neusmaskers: Meerdere onderzoeken vonden een beschermend effect van het dragen van mond-neusmaskers, terwijl andere onderzoeken een minder uitgesproken effect tot geen effect laten zien van het dragen van mond-neusmaskers in de gemeenschap op de incidentie van COVID-19. Studies, voornamelijk in de gezondheidszorg, suggereren dat maskers van hogere kwaliteit (bijv. N95-maskers) effectiever waren dan chirurgische maskers.
- (Digitale) Contactopsporing: Sommige onderzoeken wijzen erop dat apps voor contactopsporing virusoverdracht (gekwantificeerd

als R_t), incidentie en sterfte verminderen, terwijl andere geen effect vonden op de bestrijding van de COVID-19-epidemie.

Appendix B bevat de volledige tekst van het overzicht.

7.2 De uitsplitsing van effectiviteit in bijdragen van afzonderlijke maatregelen: internationale evaluatierapporten

Rapporten van verschillende nationale en internationale organisaties die de COVID-19-respons hebben geëvalueerd, vermelden methodologische problemen bij het vaststellen van de effecten van individuele maatregelen en stellen dat evaluatie van de individuele effecten van maatregelen niet mogelijk is. De Britse Chief Medical Officers schrijven in hun technisch rapport (Whitty et al, 2022) in Hoofdstuk 8: "It may never be possible fully to disentangle some of the effects of individual NPIs in this pandemic as many were used together". De Duitse Sachverständigenausschuss vermeldt op bladzijden 12 en 13 van hun rapport (2022) "Die genaue Wirksamkeit von Schulschließungen auf die Eindämmung der Ausbreitung des Coronavirus ist trotz biologischer Plausibilität und zahlreicher Studien weiterhin offen, auch, weil im schulischen Bereich eine Reihe von Maßnahmen gleichzeitig eingesetzt wurden und damit der Effekt von Einzelmaßnahmen nicht evaluiert werden kann." In het OESO-rapport (2023) staat op pagina 130: "Understanding the relative impact of different NPIs is of great interest to policy makers, as it provides a basis for calibrating the public health response throughout different stages of a shock such as a pandemic. Studies use advanced modelling and statistical techniques to evaluate the relative contribution of NPIs to containing the spread of COVID-19. However, such analyses are difficult for technical reasons – for example, the simultaneous implementation of multiple measures makes it difficult to disentangle the relative contribution of each." Hieronder bekijken we een studie met een aanpak om de effectiviteit uit te splitsen naar individuele NPI's, en we richten ons in detail op de technische moeilijkheden hierbij.

7.3 Uitsplitsing van de totale effectiviteit in bijdragen van individuele maatregelen: schattingen afgeleid van gecombineerde gegevens uit verschillende landen

Veel bestrijdingsmaatregelen werden tegelijkertijd ingevoerd en opgeheven, wat resulteert in een slechte identificeerbaarheid van de effectiviteit van individuele bestrijdingsmaatregelen. Het combineren van informatie uit verschillende landen waar verschillende maatregelpakketten werden gebruikt, lost dit identificeerbaarheidsprobleem gedeeltelijk op, maar vereist dat maatregelen in verschillende landen in categorieën worden gegroepeerd. De effectiviteit van gecategoriseerde individuele maatregelen bij het verminderen van het reproductiegetal kan vervolgens worden geschat met behulp van een regressiebenadering. Brauner et al. 2021 geven bijvoorbeeld schattingen van de effectiviteit voor de eerste pandemische golf, en Sharma et al. 2021 geven schattingen van de effectiviteit voor de tweede pandemische golf. In deze laatste publicatie wordt gebruik gemaakt van een groep Europese landen, waaronder Nederland, op regionaal niveau (voor Nederland zijn dit de veiligheidsregio's). Uit een

vergelijking van de schattingen over verschillende perioden blijkt dat de geschatte effectiviteit van individuele maatregelen dynamisch is, in die zin dat de geschatte waarden in de loop van de tijd veranderen naarmate de context verandert. Vooral de geschatte effectiviteit van schoolsluiting was in de eerste golf hoger dan in de tweede golf; de hoge effectiviteit in de eerste golf wordt eerder als een artefact dan als een echt effect beschouwd. In tabel 3 presenteren we de schattingen van de effectiviteit van maatregelen die Sharma et al. (2021) voor de tweede pandemiegolf hebben verkregen. Deze schattingen in de tweede golf presteerden beter in het voorspellen van de effectiviteit van maatregelen in de derde golf, in vergelijking met schattingen verkregen in de eerste golf. Maar zoals betoogd door de auteurs van deze schattingen, kunnen deze niet worden gegeneraliseerd voor toekomstig gebruik. De les die uit deze aanpak wordt getrokken, is dat de praktische waarde van het bestaande bewijs beperkt is vanwege methodologische problemen en het ontbreken van een gestandaardiseerde methoden voor het bepalen van effectiviteit (Lison et al. 2023).

Tabel 3 Schattingen van effectiviteit van maatregelen op basis van een multinationale dataset die Nederland omvat, als procentuele reductie van het reproductiegetal R_t , naar Sharma et al 2021, Figuur 2A. In de periode 1 augustus 2020 – 9 januari 2021 is de effectiviteit geschat van NFI's in 114 regio's van 7 Europese landen, waaronder Nederland (in veiligheidsregio's). De schattingen maken gebruik van dagelijkse openbare gegevens over dagelijks gemelde gevallen en sterfgevallen met een lage geografische resolutie. Merk op dat schattingen afwijken van eerdere schattingen met een vergelijkbare methode voor een andere reeks landen in de periode tussen januari 2020 en eind mei 2020 (Brauner et al 2021). De auteurs benadrukken dat deze schattingen beter presteerden dan eerdere, verschillende schattingen bij het voorspellen van de effectiviteit in de derde golf, en dat de resultaten over de effectiviteit van NFI dynamisch zijn in de tijd. Dit impliceert dat cruciale beleidsbeslissingen afhankelijk moeten zijn van real-time modellering van evoluerende NFI-effecten.

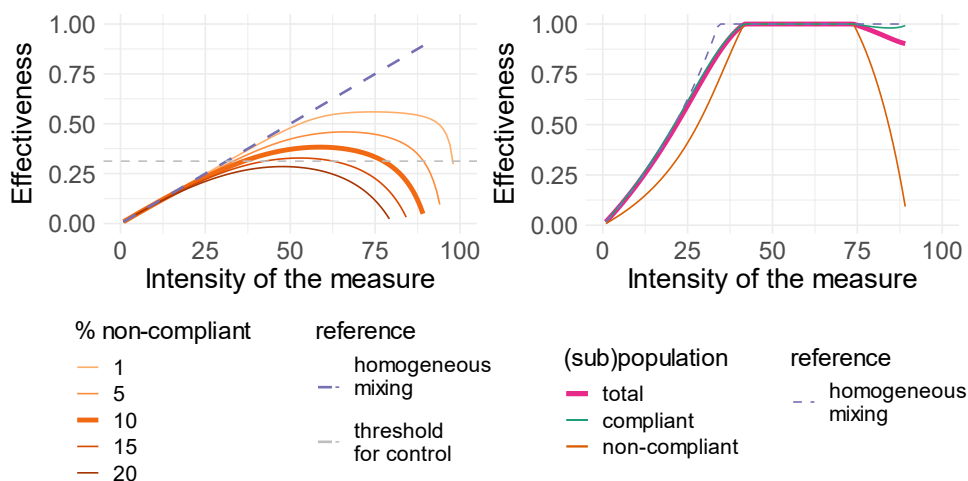
Maatregel	Reductie in R_t (%)	Onzekerheid (95% interval)
Alle niet-essentiële bedrijven gesloten	35	29 - 41
Alle bijeenkomsten verboden	26	18 - 32
Alle onderwijsinstellingen gesloten	7	4 - 10
Avondklok	13	6 - 20
Strenger beleid voor het dragen van maskers	12	7 - 17

De effectiviteit die wordt toegeschreven aan individuele maatregelen, zoals in tabel 3, wordt verkregen met behulp van een regressiebenadering. De belangrijkste aannames in dit regressiemodel zijn dat het effect van elke maatregel multiplicatief is, dat er geen interactie-effecten zijn tussen de maatregelen en dat alle relevante factoren die van invloed zouden zijn op het reproductiegetal worden verantwoord. Het regressiemodel houdt echter geen rekening met de effecten van naleving en de intensiteit van een maatregel, omvat geen effecten van contactopsporing of seizoensgebonden variatie in

overdracht. Het regressiemodel houdt geen rekening met mediërende variabelen zoals het dagelijkse aantal contacten of een proxy-maat zoals waargenomen mobiliteit. De regressiebenadering gaat ervan uit dat de maatregelen onafhankelijk zijn (er is geen multi-collineariteit). In de volgende paragrafen beoordelen we in hoeverre schending van deze aannames van invloed zou zijn op de geschatte effectiviteit van individuele bestrijdingsmaatregelen.

7.3.1 *Het effect van naleving op de effectiviteit*

De aanpak met het regressiemodel om de schattingen van de effectiviteit van individuele maatregelen te verkrijgen, zoals in tabel 3, houdt geen rekening met de naleving of de intensiteit van de maatregelen. In dit hoofdstuk analyseren we hoe naleving van invloed kan zijn op de resulterende schattingen van de effectiviteit. We richten ons op de thuisblijfmaatregelen, met name die welke het aantal bezoekers per huishouden beperken. We bestuderen de impact van de invoering van de maatregel "beperkt aantal bezoekers per huishouden" op het effectieve reproductiegetal en het aandeel van de bevolking dat besmet raakt tijdens een epidemische golf bij verschillende intensiteiten van de maatregel. We gebruiken een wiskundig transmissiemodel dat rekening houdt met verschillen in naleving: een deel van de bevolking zal zich aan de maatregelen houden en een ander deel van de bevolking zal ongeacht de maatregel hetzelfde contactgedrag voortzetten. Een vermindering van het aantal contacten voor het nalevende deel van de bevolking resulteert altijd in een lager gemiddeld aantal contacten in de gehele bevolking. Zoals verwacht is een maatregel van matige intensiteit effectiever in het verminderen van het reproductiegetal dan geen maatregel. Een tegen-intuïtieve bevinding is echter dat een maatregel met een hoge intensiteit minder effectief kan zijn in het verminderen van het reproductiegetal dan een maatregel met een matige intensiteit (Figuur 9, linker paneel). Deze verminderde effectiviteit bij hoge intensiteit ontstaat doordat niet-nalevende huishoudens bezocht worden door niet-nalevende personen, zodat de meeste infecties worden overgedragen onder de personen die de maatregelen niet naleven. Vergelijkbare resultaten voor het reproductiegetal worden verwacht voor andere NFI's waar contacten tussen mensen die maatregelen wel of niet naleven met een toenemende intensiteit van de maatregel veranderen. We zien een vergelijkbaar, maar minder uitgesproken, effect voor het deel van de bevolking dat besmet raakt (Figuur 9, rechterpaneel). Over het algemeen wordt de kans op besmetting voor het deel van de bevolking dat de maatregelen wel naleeft nauwelijks beïnvloed door het gedrag van het andere deel van de bevolking dat de maatregelen niet naleeft. De resultaten laten ook zien dat de effectiviteit van een maatregel bij het terugdringen van het aantal besmettingen in een epidemische golf veel hoger kan zijn dan de effectiviteit in het verlagen van het reproductiegetal. Deze bevindingen benadrukken het belang van het monitoren van de daadwerkelijke naleving van maatregelen en het opnemen ervan in de regressieanalyse, aangezien naleving een modulerend effect heeft op de epidemiologische uitkomsten van belang.



Figuur 9 Effectiviteit van de intensiteit van de beperkt-aantal-bezoekers-per-huishouden maatregel op het reproductiegetal (links) en het aandeel van de bevolking dat besmet raakt tijdens een epidemische golf (rechts). Resultaten worden verkregen met een epidemiologisch transmissiemodel waarbij individuen tot een huishouden behoren en alle individuen binnen een huishouden al dan niet de maatregelen naleven. De effectiviteit van de maatregel bij toenemende intensiteit wordt geëvalueerd op verschillende nalevingsniveaus (links, % non-compliant = percentage van de bevolking dat maatregel niet naleeft) en als 80% van de bevolking de maatregel naleeft (rechts).

7.3.2

Het effect van seizoensinvloeden op schattingen van de effectiviteit

De aanpak met het regressiemodel om de schattingen van de effectiviteit van individuele maatregelen te verkrijgen, zoals in tabel 3, hield geen rekening met een seizoensgebonden schommeling in waarden van het reproductiegetal. Het effect van deze seizoensfluctuaties was bij het uitvoeren van de analyse in 2020-2021 nog niet goed te bepalen. Sindsdien zijn er voldoende publicaties verschenen die ons in staat stellen de effectgrootte vast te stellen. Het seizoenseffect drukken we uit als de afname van het reproductiegetal in de zomer ten opzichte van de winter. In het begin van de pandemie bestudeerden Xu et al (2020) de relatie tussen R_t en meteorologische factoren door veel regio's in de wereld te vergelijken, wat resulteerde in een schatting van ongeveer 20% reductie in de zomer in Londen en Parijs in vergelijking met de winter. Latere studies keken naar waarnemingen gedurende een heel jaar. Gavenciak et al (2021) namen gegevens van 143 locaties in Europa en schatten een vermindering van 42% van de R_t in de zomer in vergelijking met de winter. Johnsen et al (2022) bepaalden de relatie tussen R_t en temperatuur in Denemarken, en schatten dat R_t met 27% was verminderd. Voor Nederland schatten we een reductie van 26% in het effectieve reproductiegetal R_t in de zomer ten opzichte van de winter. De omvang van dit seizoenseffect op het reproductiegetal R_t is groot in vergelijking met de toegeschreven effectiviteit van individuele maatregelen. Dit impliceert dat het seizoenseffect mee moet worden genomen in een statistisch regressiemodel om de effectiviteit te schatten, en dat het negeren van het effect kan leiden tot aanzienlijk vertekende resultaten.

7.3.3 *De effectiviteit van contactopsporing*

De aanpak met het regressiemodel om de schattingen van de effectiviteit van individuele maatregelen te verkrijgen, zoals in tabel 3, hield geen rekening met contactopsporing. We schatten de effectiviteit van contactopsporing in door een wiskundig model te maken dat deze bestrijdingsmaatregel in detail beschrijft. Zo hebben we de effectiviteit van de contactopsporings-app CoronaMelder geschat met een gedetailleerd simulatiemodel dat de beschikbare kennis en data over epidemiologie en gedrag combineerde. Het model bevatte bijvoorbeeld epidemiologische details over besmettelijkheid, incubatietijd, contactfrequenties, gedragsdetails over testbereidheid, quarantaine of gebruik van de contactsporings-app, en technische details over de logistiek van testen en traceren, zoals de tijd tussen het maken van een testafspraken en het ontvangen van de testresultaten. De effectiviteit van CoronaMelder werd gemeten als een vermindering van het reproductiegetal R_t , dat is het gemiddelde aantal secundaire infecties per primair geïnfecteerde. Het is de gemiddelde vermindering, gemeten in een populatie waar sommige mensen zich strikt aan alle maatregelen houden en anderen helemaal niet. Volgens dit model zorgde de CoronaMelder-app voor een reductie van 0,3% in het reproductiegetal, tot 0,8% in subgroepen met veel app-gebruikers. Contactopsporing, in het basisscenario, resulteerde in een vermindering van 6,5% van het reproductiegetal. De kleine omvang van dit effect van contactopsporing, in verhouding tot de toegeschreven effectiviteit van individuele maatregelen, impliceert dat het niet in aanmerking nemen van contactopsporing in statistische regressieanalyse zou kunnen leiden tot een beperkte vertekening van de resultaten.

7.3.4 *De complementariteit van maatregelen*

De aanpak met het regressiemodel om de schattingen van de effectiviteit van individuele maatregelen te verkrijgen, zoals in tabel 3, hield geen rekening met interacties tussen effecten van maatregelen. Aangezien dergelijke interacties te verwachten zijn, zou het schatten van de omvang van deze interacties nuttig zijn om individuele maatregelen samen te voegen tot effectieve pakketten. Het is echter statistisch uitdagend om zowel de effectiviteit als de interacties van individuele maatregelen in te schatten. De interacties bieden een manier om te kwantificeren hoe de effectiviteit van maatregelen wordt bepaald door de context (de andere maatregelen die tegelijkertijd worden geïmplementeerd). De variatie in de tijd in de geschatte omvang van de effectiviteit van individuele maatregelen suggereert dat dergelijke interacties bestaan en dat hun effect relevant is. Dat kwantificering moeilijk is, betekent nog niet dat interacties onbelangrijk zijn of dat context niet relevant is.

7.3.5 *Mediërende variabelen*

De aanpak met het regressiemodel om de schattingen van de effectiviteit van individuele maatregelen te verkrijgen, zoals in tabel 3, hield geen rekening met het aantal gerapporteerde contacten per dag. Een statistische benadering die geschikt kan zijn om het effect van maatregelen vast te stellen en tegelijkertijd rekening te houden met deze variabele, zou kunnen zijn in de lijn van een methode zoals path analysis. Dit is een op regressie gebaseerde aanpak die kan worden gebruikt om verklaarde variatie statistisch te scheiden en om de causale

verbanden te onderzoeken tussen maatregelen op het gebied van de volksgezondheid, gemeten mediërende variabelen (bijv. aantal contacten per dag) en het effectieve reproductiegetal, terwijl wordt gecorrigeerd voor mogelijke versturende factoren (bijv. seizoensinvloeden of temperatuur). De aanname van deze aanpak is dat de impact van interventie maatregelen op het verloop van de epidemie tot uitdrukking komt in het effectieve reproductiegetal (zoals berekend op basis van de tijdreeksen van gemelde positieve testen en/of ziekenhuisopnames voor COVID-19). Een groot probleem bij deze methode (en verwante methoden) blijft het uitsplitsen van de effecten van gelijktijdig ingevoerde maatregelen. Met andere woorden, het toewijzen van de mogelijke impact op de virusoverdracht door overlappende oorzaken blijft een grote uitdaging. Een dergelijke analyse is alleen haalbaar voor tijdsperioden voorafgaand aan de start van het vaccinatieprogramma, omdat effectieve vaccinatie groot en langdurig, direct en indirect, impact heeft gehad op het verloop van de epidemie, en voorafgaand aan de komst van virusvarianten die (gedeeltelijk) aan de immuniteit ontsnapten.

7.4 Vaccins: bewijs uit de literatuur

Vaccins doorlopen een uitgebreid testproces voordat ze gebruikt mogen worden in de bevolking. Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (randomized controlled trials, RCT's) maken onderdeel uit van dit testproces om te bewijzen dat beschermende effecten daadwerkelijk door het vaccin worden veroorzaakt. Voor persoonlijke bescherming kan de effectiviteit van vaccinatie worden uitgedrukt als effectiviteit tegen infectie, COVID-19-ziekte, ziekenhuisopname of overlijden als gevolg van COVID-19. De achterliggende gedachte van vaccinatie bij infectiebestrijding is om de overdracht van mens op mens te verminderen door het risico op infectie en daaropvolgende overdracht bij blootstelling te verminderen. Schattingen van de effectiviteit van vaccinatie tegen infectie en virusoverdracht zijn meestal hoger dan de effecten van NFI's, en de effectiviteit duurt aanzienlijk langer (bijv. Wu et al 2023).

We hebben het bewijs voor de effectiviteit van vaccins in de internationale literatuur gereviewed en schetsen hier kort de kwalitatieve patronen die uit deze beoordeling naar voren kwamen. Schattingen van de vaccineffectiviteit (VE) zijn verschillend voor de verschillende virusvarianten, vaccintypes, populaties en beoordeelde uitkomsten. Over het algemeen werd een zeer hoge vaccineffectiviteit (VE > 95%) gevonden tegen ernstige ziekte, vooral kort na vaccinatie, voor alle varianten, vaccins en populaties. Tegen milde ziekte of infectie was de VE iets lager maar nog steeds hoog (> 80%), hoewel de schatting voor de Omikron-variant aanzienlijk lager was (ongeveer 50%). De geschatte VE tegen transmissie voor niet-Omikron-varianten was iets lager dan de VE tegen ernstige of milde ziekte (50-70%). Voor alle uitkomsten daalde de VE binnen enkele weken of maanden na vaccinatie; afname was langzamer voor VE tegen ernstige ziekte in vergelijking met VE tegen de andere uitkomsten. Kort na de boostervaccinatie waren de schattingen van VE weer hoog. Bijlage B bevat de volledige tekst van het overzicht.

8 Discussie

We stelden de volgende vragen: Hoe effectief waren pakketten van COVID-19-maatregelen bij het verminderen van de overdracht van SARS-CoV-2? Hoe hebben individuele maatregelen bijgedragen aan deze effectiviteit? Hoe vertaalt zich dit in effectiviteit tegen ernstige uitkomsten, zoals ziekenhuisopnames of sterfgevallen? We beoordeelden de effectiviteit en stelden vast dat een toenemende effectiviteit tegen transmissie geassocieerd was met een toenemende stringentie van bestrijdingsmaatregelen, en omgekeerd was een afnemende effectiviteit tegen transmissie geassocieerd met een afnemende stringentie van bestrijdingsmaatregelen. We stelden vast dat de effectiviteit tegen ernstige uitkomsten zoals overlijden wordt bepaald door de effectiviteit tegen transmissie en de timing van maatregelen: het uitstellen van het pakket bestrijdingsmaatregelen in maart 2020 zou hebben geleid tot ernstigere uitkomsten. We toonden aan dat de totale effectiviteit tegen overdracht kan worden opgesplitst in bijdragen van individuele maatregelen onder specifieke aannames, maar dat niet altijd aan deze aannames wordt voldaan, wat betekent dat deze schattingen vertekend zijn en in de loop van de tijd kunnen veranderen.

We gaan kort in op de effectiviteit van maatregelen tegen COVID-19.

- Vaccinatie. Dit is de maatregel waarvoor we gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) en goede schattingen van de effectiviteit hebben, onafhankelijk van andere metingen. Van deze schattingen is de effectiviteit tegen ernstige uitkomsten zoals overlijden en ziekenhuisopname het best gedocumenteerd; de effectiviteit tegen overdracht van SARS-COV-2 is moeilijker te meten in RCT's, maar lijkt redelijk hoog te zijn.
- NFI's. We hebben geen RCT's, maar er zijn observationele studies die associaties laten zien tussen de implementatie van maatregelen en een verhoogde effectiviteit bij het verminderen van virusoverdracht. We tonen aan dat de maatregelen het beoogde contactgedrag in de populatie hebben beïnvloed en de overdracht van infecties met een vergelijkbare transmissieroute als SARS-COV-2 hebben verminderd.

We onthouden ons van het afwegen van de effectiviteit van maatregelen tegen de onbedoelde maatschappelijke gevolgen van deze maatregelen. Het Royal Society-rapport over de effectiviteit van NFI's (2023) stelt dat het afwegen van effectiviteit versus onbedoelde maatschappelijke gevolgen een politieke vraag is, geen wetenschappelijke. De wetenschap kan helpen bij het verduidelijken van welke beslissingen moeten worden genomen: als het doel is om het aantal infecties onder een bepaalde drempelwaarde te houden die door een beleidsmaker is vastgesteld, kan de wetenschap de gemiddelde effectiviteit leveren die een pakket maatregelen daartoe zou moeten bereiken, en deze gemiddelde effectiviteit wordt bepaald door eigenschappen van de ziekteverwekker en de populatie. De beleidsvraag is hoe het pakket aan maatregelen zo kan worden samengesteld dat de onbedoelde gevolgen beperkt blijven. Wetenschappelijke expertpanels (zoals de Gezondheidsraad, het MIT (Maatschappelijk Impact Team) en het Outbreak Management Team in

Nederland) kunnen helpen bij het in kaart brengen van afwegingen en het onder de aandacht brengen van gevolgen van maatregelen bij beleidsmakers. We zijn het eens met de Royal Society in die zin dat wetenschappers relevante expertise en onderbouwing moeten geven, en moeten oppassen dat ze niet in een rol komen waarbij ze waarden moeten afwegen. Dat is aan beleidsmakers.

We hebben het niet gehad over de effectiviteit van maatregelen in een specifieke omgeving, zoals verpleeghuizen, ziekenhuizen, restaurants, cafés, nachtclubs, concertzalen en winkels. Dat had te maken met een gebrek aan gegevens om effectiviteit aan te tonen. Dit wil niet zeggen dat maatregelen hier niet effectief waren.

We hebben resultaten gepresenteerd van observationele studies naar de effectiviteit van maatregelpakketten in het verminderen van transmissie, de effectiviteit in het verminderen van contacten, en de uitsplitsing naar individuele maatregelen. Deze resultaten tezamen geven duidelijk bewijs dat de maatregelpakketten, zowel NFI's en ook combinatie van vaccinatie en NFI's, effectief waren in het verminderen van de overdracht van SARS-CoV-2. De observationele studies tonen ook aan dat individuele NFI's effectief waren in het verminderen van de virusoverdracht. De vraag hoe effectief individuele maatregelen waren, en hoe effectief ze waren in combinatie met andere maatregelen, is moeilijk te beantwoorden, aangezien de effectiviteit bepaald wordt door de context waarin ze werden toegepast, zoals hun timing ten opzichte van de epidemie, de intensiteit van de maatregel, de naleving in de populatie en de mate waarin ze complementair zijn met andere maatregelen. Ondanks dergelijke problemen geven het literatuuroverzicht en de individuele studies die hier worden gepresenteerd aanvullende informatie over de effectiviteit van individuele maatregelen die tijdens de COVID-19-pandemie zijn genomen.

We hebben de nadruk gelegd op verschillende methodologische problemen die de waarde van bestaande schattingen van de effectiviteit van individuele maatregelen in een toekomstige pandemie beperken. Deze problemen worden ook al genoemd in de studies waar deze bestaande schattingen zijn verkregen met een regressiemodel en gegevens uit meerdere landen; bij de meeste van deze studies is uitgebreid onderzoek gedaan naar de aanzienlijke onzekerheid rond schattingen van individuele maatregelen, en gevoeligheidsanalyses vormen een essentieel onderdeel van deze studies (hoewel vaak gerapporteerd in online appendices). Informatie over de effectiviteit in subgroepen in de bevolking, op basis van etniciteit of sociaal-economische status of religie, is niet beschikbaar.

Samenvattend leveren we bewijs dat de toegepaste maatregelen, zowel vaccins als maatregelpakketten NFI's, effectief waren in het verminderen van de overdracht van SARS-CoV-2. Hoe deze vermindering van de overdracht zich vertaalt in een vermindering van het aantal gevallen, ziekenhuisopnames en sterfgevallen, hangt af van de timing van de maatregel en de periode waarover de effectiviteit wordt geëvalueerd. De effectiviteit van individuele maatregelen hangt af van de specifieke context waarin ze worden uitgevoerd. Het toeschrijven

van effectiviteit aan individuele maatregelen, indien mogelijk, is van beperkte waarde voor toekomstig gebruik.

9 Aanbevelingen

9.1 Samenstelling van effectieve maatregelpakketten

Bij het karakteriseren van een maatregel met een enkele waarde voor effectiviteit verliezen we andere belangrijke aspecten van deze maatregel uit het oog: communicatie over de maatregel, mate waarin maatregelen complementair zijn en het doel van de maatregel. We lichten kort drie aanbevelingen uit die hieruit volgen.

- Communicatie over maatregelen is een relevant element van effectiviteit dat verdere aandacht verdient. Duidelijke berichtgeving is essentieel om een goede naleving van NFI's te garanderen. Consistentie in de berichtgeving kan botsen met het voortdurend updaten van informatie op basis van lopend wetenschappelijk onderzoek naar een nieuwe ziekteverwekker. Een voorbeeld is quarantaine en isolatie bij contactopsporing: de contactopsporing genereert informatie over de incubatietijd, en die incubatietijd is een belangrijke factor bij het bepalen van de duur van isolatie of quarantaine; updates in de incubatietijd kunnen gemakkelijk tot verwarring leiden bij de uitvoer van quarantaine. Duidelijke en consistente berichtgeving moeten niet in de weg staan van het bijwerken van de informatie die wordt gecommuniceerd.
- De mate waarin maatregelen complementair zijn verdient meer aandacht. Een eerste stap bij het kwantificeren van de complementariteit van maatregelen is het statistisch testen van interacties tussen maatregelen in de regressieanalyse bij het uitsplitsen van effectiviteit naar de individuele maatregelen. Een andere aanpak zou zijn om de verschillende risicocontacten in een populatie per leeftijdsgroep en setting in kaart te brengen en met contactstudies, voor en na invoering van een bestrijdingsmaatregel, te achterhalen welke contacten werden voorkomen of vervangen door andere contacten. Inzicht in deze complementariteit is essentieel voor het samenstellen van effectieve maatregelpakketten.
- Het doel van individuele maatregelen verdient verdere aandacht. Maatregelen kunnen bedoeld zijn voor specifieke subpopulaties of risicogroepen en kunnen gericht zijn op verschillende delen van de transmissieketen. Ze kunnen bijvoorbeeld gericht zijn op het verminderen van het risico op introductie van infectie in een populatie, het verminderen van het risico van virusoverdracht in die populatie, en het verminderen van het risico op infectie tijdens een mogelijke blootstelling van personen die een verhoogd risico lopen op een ernstige uitkomst. Maatregelen zoals screening en triage zijn relevant om introductie te voorkomen, het gebruik van persoonlijke bescherming is relevant voor het verminderen van het risico op blootstelling. Bij het samenstellen van effectieve maatregelpakketten, gericht op specifieke populaties, helpt het benoemen van de specifieke doelstelling van elk van de individuele maatregelen.

9.2 Paraatheid van datastromen

Monitoring en surveillance van infectieziekten in de Nederlandse bevolking is nodig voor een betere real-time data voorziening om effectieve bestrijding uit te voeren en om aanpassingen te doen als de omstandigheden veranderen tijdens een pandemie of een regio-overstijgende uitbraak. Hierbij is het essentieel om informatie te verzamelen voor verschillende subpopulaties (op basis van bijvoorbeeld leeftijd, geslacht, etniciteit). Tijdens de COVID-19-pandemie is in Nederland gebruik gemaakt van gegevens over IC-opnames omdat alle opgenomen patiënten werden getest op SARS-CoV-2, de gegevens snel door werden gegeven, en het aantal bezette IC-bedden als een knelpunt in de zorg werd ervaren. Maar zo'n surveillance is niet standaard, en voor een andere infectie zou de surveillance gericht kunnen zijn op andere groepen.

- Gegevens voor het vaststellen van de incubatietijd en de tijdschaal van virusoverdracht zijn essentieel om het reproductiegetal te bepalen en de vereiste bestrijdingsinspanning bij een nieuwe ziekteverwekker te bepalen. Geschikte gegevens voor het schatten van de incubatietijd vereisen dat voor hetzelfde geval het geschatte moment van infectie en de begindatum van de symptomen worden gerapporteerd. Geschikte gegevens voor het schatten van de tijdschalen vereisen dat voor hetzelfde geval de meest waarschijnlijke besmetter, het moment van infectie of de begindatum van de symptomen worden gerapporteerd. Tijdens de COVID-19-pandemie konden deze variabelen worden afgeleid uit goed gedocumenteerde uitbraken, uit contactopsporingsgegevens en het OSIRIS-registratiesysteem. Dit moet routinematig worden ingebouwd in surveillance- en monitoringsystemen voor andere ziekteverwekkers.
- Contactpatronen bleken essentieel tijdens de COVID-19-uitbraak in Nederland om na te gaan hoe NFI's werkten, en ze waren van cruciaal belang om beleidsbeslissingen te onderbouwen. We hebben een nulmeting van contactpatronen nodig hoeveel risicocontacten er in de populatie zijn, bij voorkeur uitgesplitst naar demografie van degenen die bij de contacten betrokken zijn, de setting van het contact, de duur van het contact, de locatie van het contact. Dit is nuttig om erachter te komen welke van deze contacten kunnen worden voorkomen, of welke van deze contacten een lager risico op overdracht heeft, wanneer een bestrijdingsmaatregel zou worden geïmplementeerd. Studies naar contactpatronen moeten structureel worden gefinancierd en uitgevoerd om beschikking te hebben over een nulmeting bij het uitbreken van een regio-overstijgende uitbraak of een nieuwe pandemie.
- Mobiliteit, gemeten aan de hand van geaggregeerde en geanonimiseerde mobiele telefoongegevens, is in veel Europese landen gezien als een nuttige maat voor de reactie van de bevolking op NFI's. In Nederland is het niet mogelijk gebleken om deze informatie te verzamelen en te gebruiken. Als de zorgen over mogelijke inbreuk op privacygevoelige gegevens van de geanonimiseerde mobiele telefoongegevens zwaarder wegen dan de verwachte maatschappelijke baten in Nederland, moet er ruimte zijn voor een alternatieve aanpak (bijvoorbeeld mobiliteit

zoals gemonitord in het Nationaal Mobiliteitspanel met een app zodanig dat een deelnemer toestemming geeft voor het delen van informatie). Dergelijke monitoringsinstrumenten zijn nu niet structureel beschikbaar voor infectieziektesurveillance, ze zouden wel beschikbaar moeten zijn voor het uitbreken van een regio-overstijgende uitbraak of een nieuwe pandemie.

Literatuur

Backer JA, Mollema L, Vos ER, Klinkenberg D, van der Klis FR, de Melker HE, van den Hof S, Wallinga J. Impact of physical distancing measures against COVID-19 on contacts and mixing patterns: repeated cross-sectional surveys, the Netherlands, 2016-17, April 2020 and June 2020. *Euro Surveill.* 2021 Feb;26(8):2000994. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.8.2000994. PMID: 33632374; PMCID: PMC7908067.

Brauner JM, Mindermann S, Sharma M, Johnston D, Salvatier J, Gavenčiak T, Stephenson AB, Leech G, Altman G, Mikulik V, Norman AJ, Monrad JT, Besiroglu T, Ge H, Hartwick MA, Teh YW, Chindelevitch L, Gal Y, Kulveit J. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. *Science.* 2021 Feb 19;371(6531):eabd9338. doi: 10.1126/science.abd9338. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33323424; PMCID: PMC7877495.

Gavenčiak T, Monrad JT, Leech G, Sharma M, Mindermann S, Bhatt S, Brauner J, Kulveit J. Seasonal variation in SARS-CoV-2 transmission in temperate climates: A Bayesian modelling study in 143 European regions. *PLoS Comput Biol.* 2022 Aug 26;18(8):e1010435. doi: 10.1371/journal.pcbi.1010435. PMID: 36026483; PMCID: PMC9455844.

Jarvis CI, Coletti P, Backer JA, Munday JD, Faes C, Beutels P, Althaus CL, Low N, Wallinga J, Hens N, Edmunds WJ. Social contact patterns following the COVID-19 pandemic: a snapshot of post-pandemic behaviour from the CoMix study. *MedRxiv* 2023.08.29.23294767 <https://doi.org/10.1101/2023.08.29.23294767>

Johnsen MG, Christiansen LE, Græsbøll K. Seasonal variation in the transmission rate of covid-19 in a temperate climate can be implemented in epidemic population models by using daily average temperature as a proxy for seasonal changes in transmission rate. *Microb Risk Anal.* 2022 Dec;22:100235. doi: 10.1016/j.mran.2022.100235. Epub 2022 Oct 8. PMID: 36248679; PMCID: PMC9546506.

Lison A, Banholzer N, Sharma M, Mindermann S, Unwin HJT, Mishra S, Stadler T, Bhatt S, Ferguson NM, Brauner J, Vach W. Effectiveness assessment of non-pharmaceutical interventions: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Lancet Public Health.* 2023 Apr;8(4):e311-e317. doi: 10.1016/S2468-2667(23)00046-4. PMID: 36965985; PMCID: PMC10036127.

Middeldorp M, van Lier A, van der Maas N, Veldhuijzen I, Freudenburg W, van Sorge NM, Sanders EAM, Knol MJ, de Melker HE. Short term impact of the COVID-19 pandemic on incidence of vaccine preventable diseases and participation in routine infant vaccinations in the Netherlands in the period March-September 2020. *Vaccine.* 2021 Feb 12;39(7):1039-1043. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.12.080. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33478793; PMCID: PMC7787078.

Mishra S, Scott JA, Laydon DJ, Flaxman S, Gandy A, Mellan TA, Unwin HJT, Vollmer M, Coupland H, Ratmann O, Monod M, Zhu HH, Cori A, Gaythorpe KAM, Whittles LK, Whittaker C, Donnelly CA, Ferguson NM, Bhatt S. Comparing the responses of the UK, Sweden and Denmark to COVID-19 using counterfactual modelling. *Sci Rep.* 2021 Aug 11;11(1):16342. doi: 10.1038/s41598-021-95699-9. PMID: 34381102; PMCID: PMC8358009.

OECD (2023), Ready for the Next Crisis? Investing in Health System Resilience, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/1e53cf80-en>.

The Royal Society. COVID-19: examining the effectiveness of non-pharmaceutical interventions. August 2023. <https://royalsociety.org/topics-policy/projects/impact-non-pharmaceutical-interventions-on-covid-19-transmission/>

Sachverständigenausschuss. Evaluation der Rechtsgrundlagen und Maßnahmen Evaluation der Pandemiopolitik. Published June 2022 <https://www.tagesschau.de/gutachten-sachverstaendigenrat-corona-101.pdf>

Sharma M, Mindermann S, Rogers-Smith C, Leech G, Snodin B, Ahuja J, Sandbrink JB, Monrad JT, Altman G, Dhaliwal G, Finnveden L, Norman AJ, Oehm SB, Sandkühler JF, Aitchison L, Gavenčiak T, Mellan T, Kulveit J, Chindelevitch L, Flaxman S, Gal Y, Mishra S, Bhatt S, Brauner JM. Understanding the effectiveness of government interventions against the resurgence of COVID-19 in Europe. *Nat Commun.* 2021 Oct 5;12(1):5820. doi: 10.1038/s41467-021-26013-4. PMID: 34611158; PMCID: PMC8492703.

Whitty C et al. Technical report on the COVID-19 pandemic in the UK: A technical report for future UK Chief Medical Officers, Government Chief Scientific Advisers, National Medical Directors and public health leaders in a pandemic. Published 1 December 2022 https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1128099/Technical-report-on-the-COVID-19-pandemic-in-the-UK-PRINT.pdf

Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PAB, Vieira AM, Stojanovic J, Sanuade C, Yip D, Bacon SL. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. *Lancet Respir Med.* 2023 May;11(5):439-452. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00015-2. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36780914; PMCID: PMC9917454. Middeldorp et al 2020

Xu R, Rahmandad H, Gupta M, DiGennaro C, Ghaffarzagdegan N, Amini H, Jalali MS. Weather, air pollution, and SARS-CoV-2 transmission: a global analysis. *Lancet Planet Health.* 2021 Oct;5(10):e671-e680. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00202-3. PMID: 34627471; PMCID: PMC8497024.

10 Bijlage A studies waarop dit rapport is gebaseerd

10.1 Publicaties in peer-reviewed wetenschappelijke tijdschriften

Backer JA, Bogaardt L, Beutels P, Coletti P, Edmunds WJ, Gimma A, van Hagen CCE, Hens N, Jarvis CI, Vos ERA, Wambua J, Wong D, van Zandvoort K, Wallinga J. Dynamics of non-household contacts during the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021 in the Netherlands. *Sci Rep*. 2023 Mar 30;13(1):5166. doi: 10.1038/s41598-023-32031-7. PMID: 36997550; PMCID: PMC10060924.

<https://www.nature.com/articles/s41598-023-32031-7>

Backer JA, van de Kastelee J, El Fakiri F, Hens N, Wallinga J. Contact patterns of older adults with and without frailty in the Netherlands during the COVID-19 pandemic. *BMC Public Health*. 2023 Sep 20;23(1):1829. doi: 10.1186/s12889-023-16725-1. PMID: 37730628; PMCID: PMC10510272

<https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-023-16725-1> .

Leung KY, Metting E, Ebberts W, Veldhuijzen I, Andeweg SP, Luijben G, de Bruin M, Wallinga J, Klinkenberg D. Effectiveness of a COVID-19 contact tracing app in a simulation model with indirect and informal contact tracing. *Epidemics* 2024 Volume 46, 100735, <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2023.100735> .

Jantien A Backer, Cheyenne C. E. van Hagen, Eric R. A. Vos, Hester E. de Melker, Fiona R. M. van der Klis, Jacco Wallinga. Contact behaviour before, during and after the COVID-19 pandemic in the Netherlands: evidence from contact surveys in 2016-2017 and 2020-2023. medRxiv 2024.03.06.24303851; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.03.06.24303851>

10.2 Manuscripten in voorbereiding

Pieter de Boer, Fuminari Miura, Jacco Wallinga. Counterfactual modelling of COVID-19 Response Strategies: A comparison between the Netherlands and Five European Countries. Manuscript in preparation.
Jantien A Backer. Effect of non-pharmaceutical measures in reducing SARS-CoV-2 reproduction numbers in the Netherlands, 2020-2022. Manuscript in preparation.

Ka Yin Leung, Jacco Wallinga. Unintended outcomes of non-pharmaceutical interventions for pandemic control: how they may arise, and how they can be prevented. Manuscript in preparation.

11 Bijlage B Evaluatie van de epidemiologische effectiviteit van COVID-maatregelen: een literatuurstudie

RIVM/CiB/EPI

Versie 6 februari 2024

Manon Haverkate, Loek Stokx, Mirjam Knol, Susan van den Hof, Jacco Wallinga

11.1 Literatuuronderzoek

11.1.1 *Niet-farmaceutische interventies*

Sinds het begin van de COVID-19-pandemie is er een groot aantal artikelen gepubliceerd. Bij het zoeken naar wetenschappelijke medische literatuur naar COVID-19 en niet-farmaceutische interventies (NFI's) werden ongeveer 8.500 artikelen gevonden. Bij het toevoegen van de farmaceutische interventie 'vaccination' aan de zoektermen werden zo'n 60.000 extra artikelen gevonden. Om een overzicht te krijgen van dit immense onderzoeksveld, beperkte de zoekstrategie zich tot reviews en meta-analyses over NFI's, in het Engels en Nederlands, met een focus op Noord-, West- en Zuid-Europese landen. NFI's en uitkomsten die in het onderzoek zijn opgenomen, zijn te vinden in bijlage C. Op 8 juni 2023 is in Embase een literatuuronderzoek uitgevoerd door een ervaren bibliotheekinformatiespecialist. De volledige zoekopdracht is op aanvraag beschikbaar. Aan de hand van strikte zoektermen voor de op te nemen maatregelen en uitkomsten zijn 140 overzichtsartikelen over NFI's geïdentificeerd die tijdens de COVID-19-pandemie in Nederland ingevoerd zijn geweest. Een nieuwe zoekopdracht op 11 oktober 2023 leverde 7 extra overzichtsartikelen over NFI's op. Daarnaast werd de Cochrane-bibliotheek doorzocht op het trefwoord 'COVID', wat resulteerde in 96 artikelen. Tevens werden de zes overzichtsartikelen beoordeeld die de basis vormden voor het rapport over de effectiviteit van NFI's door The Royal Society in het Verenigd Koninkrijk¹. Selectiecriteria waren onder meer het gebruik van empirische gegevens over COVID-19 en het rapporteren van kwantitatieve resultaten. Er werd geen formele kwaliteitsbeoordeling gedaan, maar de kwaliteit van de gevonden artikelen werd als variabel beschouwd. Na zorgvuldige beoordeling van titels, samenvattingen en volledige teksten van deze 249 artikelen, werden er 16 opgenomen in de uiteindelijke selectie, beoordeeld als van matige tot hoge kwaliteit en voldoen aan de selectiecriteria. Door het nalopen van referenties werden nog eens drie artikelen toegevoegd, resulterend in een totaal van 19 overzichtsartikelen (tabel 1).

11.1.2 *Vaccinatie*

Vaccinatie is een farmaceutische interventie. De vaccineffectiviteit (VE) van COVID-19 vaccinatie wordt door het RIVM uitgebreid onderzocht voor de Nederlandse situatie. VE is een maat die de bescherming aangeeft die door vaccinatie wordt geboden; door het optreden van bijvoorbeeld infectie, ziekenhuisopname of overlijden door COVID-19 in een gevaccineerde groep te vergelijken met een niet-gevaccineerde groep. Het RIVM gebruikt vaccinatiegraadgegevens, surveillancedata en specifieke onderzoeken om de effectiviteit van

vaccins tegen SARS-CoV-2-infectie, virusoverdracht en ernstige COVID-19 (d.w.z. ziekenhuisopname en opname op de intensive care (IC) en overlijden) te monitoren.^{2, 3} Het RIVM houdt ook structureel de wetenschappelijke literatuur bij met betrekking tot de VE van COVID-19 vaccinatie. Een doorlopende wekelijkse systematische zoekstrategie door het International Vaccine Access Center van de Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, de Wereldgezondheidsorganisatie en de Coalition for Epidemic Preparedness Innovations werd bekeken en samengevat voor intern gebruik.⁴ Bovendien werden in het begin van de pandemie regelmatig online bronnen zoals LitCovid (met artikelen van PubMed gecategoriseerd per onderzoeksonderwerp)⁵, EPPIcentre (een 'living map' van onderzoeksartikelen over COVID-19)⁶ en de 'COVID-19 rapid reviews' uitgevoerd door de UK Health Security Agency (UKHSA)⁷ regelmatig gecontroleerd. Daarnaast werd Embase wekelijks doorzocht door ervaren bibliotheekinformatiespecialisten van het RIVM. In deze review wordt een samenvatting gegeven van de resultaten van onderzoeken naar VE in Nederland, gecombineerd met resultaten uit internationale literatuur.

11.2 Resultaten

11.2.1 NFI's

11.2.1.1 Handhygiëne

Bij het samenvoegen van de resultaten van 3 observationele onderzoeken naar de effectiviteit van handen wassen met behulp van een random effects model en gecorrigeerd voor heterogeniteit, vonden Talic et al.⁸ een niet-statistisch significante vermindering van 53% op de incidentie van SARS-CoV-2-infecties (relatief risico (RR) 0,47, 95% BI 0,19; 1,12).¹ Het niet-gecorrigeerde model vertoonde een vergelijkbare, maar significante reductie (0,49, 95% BI 0,33; 0,72). De geïnccludeerde onderzoeken verschilden in onderzoeksopzet (twee case-controle studies en één dwarsdoorsnede studie) en definitie van handen wassen (vaak vs. soms, ja vs. nee, handen wassen na specifieke activiteiten), waardoor het moeilijk was om resultaten te combineren. Het risico op bias van de geïnccludeerde onderzoeken varieerde van matig tot ernstig of kritiek. Er zou bijvoorbeeld rekening gehouden moeten worden met ander (risico)gedrag van geïnccludeerde personen om confounding te voorkomen. Een review van Gozdzielewska et al.⁹, die een samenvatting geeft van de resultaten van acht observationele studies (voornamelijk uit het jaar 2020) over handen wassen en COVID-19, sluit hierbij aan, waarbij de meeste geïnccludeerde studies een (statistisch significant) beschermend effect laten zien. Vergelijkbare beperkingen als hierboven beschreven gelden echter en alle onderzoeken werden beoordeeld met een onduidelijk of hoog risico op bias. Ook was het niet duidelijk wanneer en hoe vaak handhygiëne moest worden uitgevoerd. Desalniettemin is het beschermende effect van handen wassen in de gemeenschap goed onderbouwd voor andere respiratoire en gastro-intestinale infectieziekten.^{9 tot 12}

¹ Relatief risico (RR): verhouding tussen de kans op een uitkomst (bijv. SARS-CoV-2-infectie) in een blootgestelde groep (bijv. degenen die hun handen wassen volgens de richtlijnen) en de waarschijnlijkheid van een uitkomst in een niet-blootgestelde groep (bijv. degenen die hun handen niet wassen volgens de richtlijn). Een RR lager dan 1 duidt op een beschermend effect van de 'blootstelling' of NPI. Een RR van 0,47 betekent dus dat de interventie (handen wassen) het risico op SARS-CoV-2-infectie met $((1 - 0,47) * 100\%)$ met 53% vermindert.

11.2.1.2 Social distancing/Afstand houden

Social distancing is een term die wordt gebruikt om meerdere maatregelen te beschrijven. Alle maatregelen die tot doel hebben contacten tussen mensen te beperken vallen onder deze definitie, bijv. fysieke afstand, thuisblijven, lockdown, schoolsluiting, sluiting van de werkplek, beperkingen op de grootte van bijeenkomsten, enz. Sommige van de geïncludeerde studies richten zich op individuele maatregelen, terwijl andere social distancing in brede zin evalueerden.

Murphy et al.¹³ concluderen in hun evaluatie dat social distancing-maatregelen het meest effectief waren van alle NFI's, waarbij strengere maatregelen grotere effecten hadden. Hoewel er geen gepoolde maat beschikbaar is, rapporteren Sun et al.¹⁴ een lager overdrachtsrisico bij het houden van fysieke afstand en het verbod op massabijeenkomsten door de resultaten van zeven observationele studies te combineren. Liu et al.¹⁵ analyseerden gegevens uit zeven observationele studies waarbij contactpatronen voor en tijdens de eerste mitigatie (gedefinieerd als nationale en/of regionale afkondiging van lockdown en de strengste maatregelen in het voorjaar van 2020) werden gebruikt om te extrapoleren naar veranderingen in het effectieve reproductiegetal (R_t).² Ze vonden een vermindering van 62-83% in R_t als gevolg van veranderde contactpatronen. Opgemerkt moet worden dat de contactpatronen die voor de pre-COVID-periode werden gebruikt, in verschillende gevallen van vele jaren eerder waren.

Fysieke afstand houden

In de review en meta-analyse van Talic et al.⁸ bleek het houden van fysieke afstand effectief te zijn in het verminderen van de incidentie van SARS-CoV-2-infecties, met een gepoolde RR van 0,75 (95% BI 0,59; 0,95) op basis van vijf observationele studies. Er wordt niet vermeld welke fysieke afstanden zijn onderzocht. Drie studies die niet in de meta-analyse waren opgenomen, rapporteerden allemaal een afnemend effect op transmissie, R_t en mortaliteit. Chu et al.¹⁶ poolden gegevens van 5 observationele onderzoeken naar fysieke afstand en risico op COVID-19-infectie met behulp van een random-effects model met en vonden een RR van 0,15 (95% BI 0,03; 0,73). De afstanden verschilden tussen de verschillende studies, variërend van 0 tot 1,8 meter. In een verdere analyse door Chu et al., die ook artikelen over andere ziekteverwekkers (MERS, SARS en COVID-19) omvatte, werd de bescherming hoger naarmate de afstand groter werd. Murphy et al.¹³ namen 34 artikelen op in hun review over fysieke afstand (waarvan 19 observationeel), en op één studie na vonden ze het allemaal effectief. Er was echter geen gepoolde kwantitatieve maat beschikbaar.

Beperkingen op massabijeenkomsten

Achtentwintig studies werden opgenomen in Murphy et al.¹³ die gericht waren op beperkingen voor massabijeenkomsten, waarvan op twee na alle een substantiële vermindering van de impact van COVID-19 meldden. Hoe kleiner de maximale omvang van de bijeenkomst, hoe groter de vermindering van de transmissie. Bovendien leek de effectiviteit van de maatregel in de loop van de tijd toe te nemen. De

² Effectief reproductiegetal (R_t): gemiddeld aantal secundaire gevallen per indexgeval op een bepaald tijdstip, d.w.z. hoeveel mensen gemiddeld besmet zijn door iemand die besmet is met SARS-CoV-2.

beoordelingsperiode was echter relatief kort (eerste helft van 2020), zodat geen rekening werd gehouden met het feit dat de naleving had kunnen afnemen als de beperkingen voor langere perioden waren toegepast, bijvoorbeeld in volgende golven.

Thuisblijfmaatregelen

Thuisblijf- of isolatiemaatregelen werden bekeken in de review van Talic et al.⁸ Alle vier de observationele studies die in de review zijn opgenomen, meldden een vermindering van de overdracht van SARS-CoV-2. In een observationele studie in de Verenigde Staten bleken deze maatregelen bijvoorbeeld te hebben bijgedragen aan een vermindering van R_t met 51% (95% BI 46; 57). In een observationele studie in het Verenigd Koninkrijk was de R_t pre-interventie 3,6 en daalde tot 0,6 (95% BI 0,37; 0,89) na de interventie. In Iran werden vergelijkbare resultaten gevonden: 2,70 en 1,13 (95% BI 1,03; 1.25), respectievelijk. Het effect van quarantaine op incidentie en virusoverdracht werd bekeken in twee geïncludeerde onderzoeken.⁸ Een daling van 4.9% in de incidentie van COVID-19 acht weken na de implementatie werd gemeld in een observationele studie uit Saoedi-Arabië. Een observationele studie uit India rapporteerde een 14 keer hoger risico op overdracht van SARS-CoV-2 bij geen quarantaine in vergelijking met strikte quarantaine.

Lockdown

Een algemene lockdown bleek een afnemend effect te hebben op de incidentie van COVID-19 in drie observationele onderzoeken die zijn opgenomen in de review van Talic et al.⁸, met een reductie variërend van 11 % tot 14 %. Drie observationele studies beoordeelden het effect op de mortaliteit en rapporteerden allemaal een afname, hoewel één niet statistisch significant was. In vier observationele studies die naar het effect op transmissie keken, varieerde de (absolute) afname van R_t van 1,27 tot 3,97 in drie studies, en een relatieve afname van R_t van 11% werd gevonden in de vierde. Sun et al.¹⁴ geven een overzicht van artikelen over de effectiviteit van een lockdown en rapporteren vergelijkbare reducties van R_t en incidentie, maar er is geen gepoolde maat beschikbaar. Hetzelfde geldt voor Vardavas et al.¹⁷ Murphy et al.¹³ hebben 151 onderzoeken geïncludeerd, waarvan 119 een substantiële vermindering van R_t , incidentie van SARS-CoV-2 en mortaliteit van thuisblijfmaatregelen of lockdowns vonden. De geïncludeerde studies verschilden in opzet, populatie en definities en striktheid van thuisblijfmaatregelen. De afname van de R_t werd geschat op ongeveer 50%, maar de schattingen varieerden sterk (6% tot 81%). Ook bleek uit verschillende onderzoeken dat het extra effect van lockdown bovenop andere maatregelen (zoals school- en bedrijfssluitingen en beperkingen op de grootte van bijeenkomsten) klein was, waarbij in één onderzoek werd geschat dat de R_t met 13% zou dalen (95% BI 5; 31). De effectiviteit van thuisblijfmaatregelen op incidentie en mortaliteit was meer gemengd, waarbij meer dan een derde van de geïncludeerde onderzoeken geen significant verband rapporteerde.

Sluiting van scholen, bedrijven en werkplekken

Schoolsluiting als individuele maatregel werd onderzocht in slechts één artikel uit Zweden dat was opgenomen in de Cochrane-review van Krishnaratne et al.¹⁸ Ze ontdekten dat blootstelling aan open in plaats

van gesloten scholen resulteerde in een kleine tot matige toename van het aantal infecties onder ouders en leerkrachten, en hun partners. Kwantitatieve resultaten worden niet gerapporteerd in de review. Sun et al.¹⁴ beschrijven een overwegend afnemend effect van schoolsluitingen en werkplekmaatregelen op de incidentie en mortaliteit van COVID-19. De sluiting van scholen werd ook bekeken in vijf observationele studies die zijn opgenomen in de review van Talic et al.⁸ Een Amerikaanse studie meldde een daling van 62% van de incidentie van COVID-19-infecties en een afname van 58% van de COVID-19-sterfte na sluiting van basis- en middelbare scholen in de hele staat, terwijl in een studie in Japan geen effect van schoolsluiting op de incidentie werd gezien. Twee andere onderzoeken in de VS vonden een vermindering van 10-13% in R_t na sluiting van scholen. De review van Murphy et al.¹³ omvat 104 onderzoeken naar schoolsluiting, en meer dan de helft van deze onderzoeken toonde bewijs voor de effectiviteit. De impact varieerde echter als gevolg van verschillen in onderzoekspopulaties, studieperiode, de timing van implementatie en de interactie met andere NFI's. Dertien studies onderzochten de impact van het heropenen van scholen, waarvan er negen een stijgende trend toonden in het dagelijkse aantal nieuwe bevestigde COVID-19-gevallen, groeipercentage of R_t . In de andere vier studies werd geen substantiële toename van de virusoverdracht waargenomen wanneer andere maatregelen van kracht waren.

De sluiting van bedrijven werd bekeken in twee observationele studies uit de VS die zijn opgenomen in de review van Talic et al.⁸. Ze constateerden een vermindering van 12-16% in de virusoverdracht na sluiting van het bedrijf. Zevenendertig studies werden opgenomen in de review van Murphy et al.¹³ over de sluiting van werkplekken en bedrijven. De meeste studies (92%) constateerden een gunstig effect van werkplekssluitingen alleen of in combinatie met andere maatregelen om de incidentie te verminderen. De omvang van deze effecten wordt echter niet gerapporteerd.

11.2.1.3 Reisbeperkingen

Reisbeperkingen werden bestudeerd in een Cochrane-review door Burns et al.¹⁹ Screening aan de grenzen op basis van symptomen en/of blootstelling was waarschijnlijk niet effectief, aangezien acht van de negen observationele studies rapporteerden dat het percentage gedetecteerde gevallen minder dan 54 % zou zijn. Vijf studies rapporteerden dat het percentage gevallen dat werd opgespoord door middel van op tests gebaseerde screening varieerde van 58% tot 90%. Een observationele studie opgenomen in de review van Talic et al.⁸ kwam tot een vergelijkbare conclusie dat screening op koorts niet gevoelig was (variërend van 18% tot 24%) bij het opsporen van mensen met een SARS-CoV-2-infectie. Vier observationele studies onderzochten de impact van quarantaine en screening aan de grenzen en vonden dat het percentage ontdekte gevallen varieerde van 68% tot 92%.¹⁹ Een andere Cochrane-review²⁰ gaf aan dat het bewijs van empirische studies schaars is, maar de geïncludeerde (empirische en modellerings-) studies wijzen op een vermindering van de incidentie en mortaliteit van COVID-19 als gevolg van reisbeperkingen, met name voor quarantaine van personen die reizen vanuit een land met een COVID-19-uitbraak. De omvang van het effect is echter onzeker.

Soortgelijke conclusies werden getrokken door Grepin et al.²¹ Hoewel er geen kwantitatieve maten zijn genoemd, concluderen zij dat screening op basis van symptomen en blootstelling geen significant effect heeft gehad op de vermindering van het binnenkomen van het virus of de virusoverdracht. Gerichte beperkingen, zoals het verbieden van toegang uit specifieke landen, hadden waarschijnlijk een matig effect op de virusoverdracht, vooral in het begin van de pandemie, terwijl quarantaine aan de toegangsgrenzen als het meest effectief werd bevonden.

Twee observationele studies opgenomen in de review van Talic et al.⁸ hadden tegengestelde resultaten met betrekking tot de impact van grenssluitingen op R_t : in Afrikaanse landen hadden grenssluitingen een minimaal effect op de incidentie van COVID-19, terwijl in de Verenigde Staten beperkingen op reizen tussen staten de overdracht van SARS-CoV-2 naar schatting met ongeveer 11% verminderden. Bou-Karroum et al.²² includeerden 15 observationele studies naar de effectiviteit van reisbeperkingen. Reisbeperkingen omvatten onder meer het sluiten van grenzen, het screenen van reizigers, het in quarantaine plaatsen van reizigers en het beperken van internationale of regionale bewegingen. Hoewel kwantitatieve uitkomsten nauwelijks werden gerapporteerd en het onduidelijk was welke resultaten waren afgeleid van empirische studies (in tegenstelling tot modelleringsstudies), leken reismaatregelen overwegend effectief om de COVID-19-pandemie onder controle te krijgen. Over het algemeen is er gemengd bewijs en zal het hoogstwaarschijnlijk alleen effectief zijn bij het vertragen van het begin van een epidemie in het land dat infecties ontvangt uit een ander land waar de ziekteverwekker al is verspreid. Het effect van reisbeperkingen wordt beïnvloed door vele factoren en hangt onder meer af van de mate van virusoverdracht in de gemeenschap, het aantal en de duur van de reizen, andere maatregelen op het gebied van de volksgezondheid en de timing van de maatregelen.

11.2.1.4 Mond-neusmaskers

De effectiviteit van het dragen van mond-neusmaskers in de gemeenschap werd beoordeeld in de Cochrane-review van Jefferson et al.¹² Op basis van de resultaten van 9 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's; waarvan er één werd uitgevoerd tijdens de COVID-19-pandemie) concluderen ze dat het dragen van medische/chirurgische maskers in de gemeenschap waarschijnlijk weinig of geen verschil maakt voor de uitkomst van griepachtige ziekte/COVID-19-achtige ziekte in vergelijking met het niet dragen van maskers (RR 0,95, 95% BI 0,84; 1,09). Ook werd weinig tot geen resultaat gezien voor de uitkomst van laboratoriumbevestigde influenza/SARS-CoV-2 (RR 1,01, 95% BI 0,72; 1,42) bij het combineren van de resultaten van 6 RCT's (waarvan er één werd uitgevoerd tijdens de COVID-19-pandemie).

Boulos et al.²³ includeerden 24 onderzoeken naar de effectiviteit van maskers versus geen maskers op SARS-CoV-2-overdracht in de gemeenschap, waarvan twee RCT's en 22 observationeel. Verder werden 23 observationele studies in zorginstellingen geïncludeerd. Vanwege sterk variërende onderzoeksdesigns en timing tijdens de pandemie werd er niet gepoold, maar van de observationele studies bleek uit 39 (87%) onderzoeken dat het dragen van maskers significant geassocieerd was

met een vermindering van de overdracht, met effectgroottes (OR) variërend van 0.08 tot 0.80. Vijf (11%) onderzoeken vonden geen significant verband, en één (2%) onderzoek uitgevoerd in de gemeenschap gaf de voorkeur aan de controlegroep (geen masker). Eén RCT concludeerde dat het dragen van een masker significant geassocieerd was met een vermindering van de overdracht (OR 0,88; 95% BI 0,85; 0,90), terwijl de andere geen effect vond (OR 0,82, 95% BI 0,54; 1.23). Meerdere van deze studies zijn ook opgenomen in de andere reviews die hier zijn beschreven. Gebruikmakend van grotendeels dezelfde studies kwam een levende review van Chou et al.²⁴, die in 2023 zijn laatste update had, tot een vergelijkbare conclusie dat in de gemeenschap het gebruik van maskers in verband kan worden gebracht met een klein verminderd risico op SARS-CoV-2-infectie versus geen maskergebruik. Verder vonden Boulos et al.²³ dat het dragen van maskers van hogere kwaliteit in vergelijking met maskers van lagere kwaliteit gunstig was in die onderzoeken waar een significant effect werd gevonden, in overeenstemming met Chu et al.¹⁶ Ook bleek uit de meeste geïnccludeerde onderzoeken dat het verplichten van een masker (in vergelijking met het vrijwillig dragen van maskers) de overdracht van SARS-CoV-2 verminderde.²³ In de meeste studies waren echter kritieke risico's op bias aanwezig.

Talic et al.⁸ gecombineerde gegevens uit 6 onderzoeken om de effectiviteit van mond-neusmaskers op de incidentie van SARS-CoV-2 in de gemeenschap te schatten. De onderzoeken hadden verschillende opzet, waaronder een RCT en observationele studies. De gepoolde RR werd geschat op 0,47 (95% BI 0,29; 0,75), wat wijst op een beschermend effect. Het type masker werd niet gespecificeerd. De schatting is in lijn met de review van Chu et al.¹⁶ die een beschermend effect van maskers op infectie vonden, met een gepoolde niet-gecorrigeerde RR van 0,34 (95% BI 0,26; 0,45, 29 observationele studies), en een gecorrigeerde RR van 0,18 (95% BI 0,08; 0,38, 10 observationele studies). Ze vonden ook dat er sterkere associaties waren met N95 of soortgelijke maskers in vergelijking met chirurgische wegwerpmaskers of vergelijkbaar. De meeste onderzoeken die de laatste review omvatte, werden echter uitgevoerd in de gezondheidszorgsetting en er moet worden opgemerkt dat naast COVID-19 ook onderzoeken naar MERS en SARS werden opgenomen. Vijf andere observationele studies opgenomen in de review van Talic et al.⁸ (maar niet opgenomen in de meta-analyse) laten allemaal een vermindering zien van incidentie, virusoverdracht en/of mortaliteit na het verplicht dragen van een masker of bij het vergelijken van landen of regio's met en zonder verplicht dragen van een masker. De twee observationele studies die zijn opgenomen in de review van Vardavas et al.¹⁷, beide in de gemeenschapssetting, tonen een minder uitgesproken tot geen effect op de incidentie van COVID-19. Zij concluderen echter dat de timing van de implementatie een cruciale rol kan hebben gespeeld.

11.2.1.5 Digitale contactopsporing

Vijf observationele studies opgenomen in een levende review van Jenniskens et al.^{25, 26} wijzen op een afnemend effect van apps voor het traceren van contacten op R_t , incidentie van COVID-19-infecties en mortaliteit. De gegevens waren echter beperkt en het risico op bias

werd als onduidelijk of hoog beoordeeld. Pozo-Martin et al.²⁷ geven een overzicht van twaalf observationele studies, waarvan er twee resultaten van contactopsporing rapporteren in combinatie met een andere NFI. Twee studies werden ook opgenomen in Jenniskens et al.²⁶ Van de overige twee studies die zich uitsluitend richtten op het traceren van contacten, vond er één een afnemend effect van contactopsporing op de mortaliteit, terwijl de andere studie geen effect vond. De andere zes artikelen onderzochten de effectiviteit van contactopsporing in de context van de implementatie van andere NFI's en vonden een marginaal zwak (1 studie) of geen effect (5 studies) op de bestrijding van de COVID-19-epidemie. De review van Littlecott et al.²⁸ omvatte zeven artikelen over de impact van contactopsporing, waarvan er drie ook werden opgenomen in Jenniskens et al.²⁶ Van de overige studies concludeerden drie studies dat het traceren van contacten leidde tot een significante daling van de incidentie, R_t of mortaliteit, met een vermindering van de mortaliteit van 48 tot 68%, terwijl één studie geen verband vond.

11.2.1.6 Coronabewijs; Zelftesten

Er zijn geen reviews van voldoende kwaliteit over deze onderwerpen gevonden in onze zoekopdracht.

11.2.2 Vaccinatie

Hier beschrijven we de vaccineffectiviteit (VE)³ van COVID-19-vaccinatie voor verschillende uitkomsten. Eerst wordt een overzicht gegeven van de resultaten uit Nederland, en aan het eind van elke paragraaf wordt een vergelijking gemaakt met resultaten uit de internationale literatuur. Onderstaande tekst is een samenvatting van de hoofdstukken over VE in de jaarverslagen van het Rijksvaccinatieprogramma in Nederland.^{2, 3} Een meer gedetailleerd overzicht is daar te vinden.

11.2.2.1 Vaccineffectiviteit tegen ziekenhuisopname en IC-opname

Door de ziekenhuisregistergegevens van Nederland (NICE) te verrijken met gegevens uit het centrale COVID-19 vaccinatie Informatie en Monitoring Systeem (CIMS), kon VE van COVID-19 vaccins tegen ziekenhuis- en IC-opname worden geschat. Schattingen van VE van volledige primaire vaccinatie tegen ziekenhuisopname en IC-opname waren zeer hoog in de periode dat de Delta-variant domineerde (juli-november 2021): 93% (95% BI 93; 94) en 97 % (95 % BI 96; 97), respectievelijk.^{29, 30} Na november 2021 werd een afname van VE tegen ziekenhuisopname en IC-opname gezien met toenemende tijd sinds vaccinatie.³¹

Omikron BA.1 en BA.2 domineerden vanaf februari 2022 en de VE was veel lager voor deze varianten. De VE van volledige primaire vaccinatie tegen ziekenhuisopname was 35% (95% BI 30; 39) in de periode februari-maart 2022, en 45% (95% BI 34; 55) tegen opname op de IC. VE nam echter aanzienlijk toe na boostervaccinatie tot 81% (95% BI 80; 82) tegen ziekenhuisopname en 90% (95% BI 88; 92) tegen opname op de IC. Afname ('waning') van VE in de loop van de tijd werd ook waargenomen na boostervaccinatie.³² Daarom werd sinds eind

³ De vaccineffectiviteit (VE) wordt uitgedrukt als $(1-RR) * 100\%$. Een VE van 93% tegen ziekenhuisopname betekent dus dat vaccinatie het risico op ziekenhuisopname na SARS-CoV-2-infectie met 93% vermindert.

februari 2022 een tweede booster dosis aangeboden aan kwetsbare groepen (bv. personen van 60 jaar en ouder en personen jonger dan 60 jaar met chronische ziekten). Na deze booster nam de VE toe tot 88% (95% BI 73; 92) tegen ziekenhuisopname bij personen van 70 jaar en ouder.³³

In de loop van de pandemie werden immuniteit na infectie en hybride immuniteit (als gevolg van zowel infectie als vaccinatie) belangrijkere factoren bij het bepalen van het risico op ernstige uitkomsten. VE-schattingen werden in toenemende mate beïnvloed door eerdere infecties. Daarom rapporteert het RIVM sinds augustus 2022 niet meer over de VE tegen ziekenhuisopname, maar over de RRD ('relative risk difference'). In juni-juli 2022, toen Omikron BA.5 domineerde, was de RRD voor de eerste booster vs. primaire vaccinatie -51% (95% BI -56;-46), d.w.z. personen die de eerste booster hadden ontvangen, hadden een 51% lager risico op ziekenhuisopname in vergelijking met personen die alleen de volledige vaccinatie uit de primaire serie hadden gehaald.³⁴ Personen van 60 jaar en ouder die een tweede booster hadden ontvangen, hadden een 25% lager risico op ziekenhuisopname in vergelijking met personen die alleen de eerste booster hadden gehaald (RRD -25%, 95% BI -32;-18). De RRD's daalden in juli-september 2022 tot respectievelijk -47% (95% BI -53;-39) en -22% (95% BI -30;-12).³⁵

Sinds september 2022 worden bivalente boostervaccinaties aangeboden. In oktober-november 2022 bedroeg de RRD voor een bivalente boostervaccinatie in vergelijking met het ontvangen van ten minste één COVID-19-vaccinatie maar geen bivalente vaccinatie voor personen van 60 jaar of ouder -63% (95% BI -68;-58) tegen ziekenhuisopname en -55% (95 BI -76;-14) tegen IC-opname, wat daalde tot -42% (95% BI -46;-37) en -45% (95% BI -61;-22), respectievelijk in maart-mei 2023.³⁶

Bovenstaande bevindingen van het RIVM voor de Nederlandse situatie komen overeen met resultaten uit internationaal onderzoek, waaruit ook blijkt dat de VE lager was in de periode waarin Omikron-varianten dominant waren, vergeleken met de periode waarin de deltavariant domineerde.^{37, 38} Bovendien werd ook een afname van de VE waargenomen met toenemende tijd sinds vaccinatie. Een boostervaccinatie verhoogde de VE tot 80-90%, maar na ongeveer vier maanden was opnieuw een afname zichtbaar.³⁷⁻³⁹ Internationale studies toonden aan dat het ontvangen van een vierde monovalente dosis COVID-19-vaccinatie de effectiviteit tegen ziekenhuisopname herstelde tijdens de overheersende Omikron-periode.⁴⁰⁻⁵⁰ Studies over VE van een bivalente booster tegen ernstige ziekte toonden een beschermend effect aan, met schattingen variërend van 50% tot 81%.⁵⁰⁻⁵⁷ Afname van de effectiviteit werd aangetoond 10+ weken na ontvangst van de bivalente booster.⁵⁸

11.2.2.2 Vaccineffectiviteit tegen overlijden

Door koppeling van het CIMS-vaccinatie register aan doodsoorzaken en andere registergegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) is de VE tegen COVID-19-sterfte geschat voor de periode januari 2021-januari 2022.⁵⁹ Voor alle circulerende SARS-CoV-2-varianten van

dat jaar (wildtype, Alpha, Delta, Omikron) werd een samengevoegde schatting gemaakt, aangezien stratificatie in variantperioden vanwege de kleine aantallen niet tot informatieve schattingen leidde. De VE tegen COVID-19-sterfte – gecorrigeerd voor onder meer medische risicogroep, geslacht, geboortjaar en land van herkomst – was twee maanden na afronding van de primaire serie >90% voor alle leeftijdsgroepen. De VE nam daarna geleidelijk af, tot ongeveer 80% 7-8 maanden na de primaire serie voor de meeste groepen, en ongeveer 60% voor ouderen die een hoog niveau van langdurige zorg ontvingen en voor mensen van 90+ jaar. Na een eerste booster dosis steeg de VE in alle groepen tot >85%.⁵⁹

Vergelijkbare resultaten werden gevonden in de internationale literatuur, met een hoge VE tegen COVID-19-sterfte na voltooiing van de primaire serie (>90%, hoewel lager in de hoogste leeftijdsgroepen)⁶⁰⁻⁶², maar in de loop van de tijd werd een afname gezien.⁶¹⁻⁶⁵ VE na boostervaccinatie werd geschat op ongeveer 90%.^{66, 67} In een studie van de WHO op basis van gegevens uit 33 Europese landen werd geschat dat 51% van de verwachte sterfgevallen bij personen van 60 jaar en ouder werd voorkomen door vaccinatie van december 2020 tot november 2021. De impact van vaccinatie op de sterfte per land varieerde van 6% tot 93%, met de grootste impact in landen met een hoge vroege vaccinatieopkomst.⁶⁸ Opgemerkt moet worden dat in deze studie geen gegevens uit Nederland zijn opgenomen.

11.2.2.3 Vaccineffectiviteit tegen milde ziekte/infectie

De VE tegen infectie werd geschat met behulp van testgegevens van de gemeenschap in een test-negatief case-controle ontwerp. Tijdens de Delta-dominante periode was de VE tegen infectie hoog (>80%), met een lagere VE bij ouderen, nauwe contacten van bevestigde gevallen en mensen die vectorvaccins hadden gekregen. De bescherming van de primaire vaccinatie tegen Omikron-varianten was veel lager (35% op >=7 maanden na vaccinatie). Boostervaccinatie verhoogde de VE tegen Omikron-infectie tot ongeveer 65% een maand na vaccinatie.^{69 okt.}

In het VAccine Study COvid-19 (VASCO) cohort werd gevonden dat tijdens de Delta-periode de VE daalde van 80% (95% BI 69; 87) <6 weken na voltooiing van de primaire serie tot 71% (95% BI 65; 77) 18-23 weken na voltooiing van de primaire serie, en verhoogd tot 96% (95% BI 86; 99) <6 weken na boostervaccinatie. In de Omikron-periode waren deze schattingen 46% (95% BI 22; 63), 25% (95% BI 8; 39) en 57% (95% BI 52; 62), respectievelijk; de VE daalde tot 31% (95% BI 17; 44) 18-23 weken na boostervaccinatie. De VE was lager bij personen die tot medische risicogroepen behoorden.⁷⁰ Bovendien bleek dat hybride immuniteit meer bescherming bood tegen infectie met SARS-CoV-2 Omikron dan door vaccins geïnduceerde immuniteit.⁷¹

De effectiviteit van bivalente original/Omikron BA.1-vaccinatie ten opzichte van het ontvangen van de primaire vaccinatierreeks en een of twee monovalente boostervaccinaties was 31% (95% BI 18; 42) bij 18-59-jarigen en 14% (95% BI 3; 24) bij 60-85-jarigen in september-december 2022. In beide leeftijdsgroepen was de relatieve bescherming van een eerdere Omikron-infectie met of zonder bivalente vaccinatie aanzienlijk hoger (80-83%).^{72.}

Vergelijkbare resultaten werden gevonden in de internationale literatuur. De VE tegen infectie met de Omikron BA.1- en BA.2-variant bleek lager te zijn in vergelijking met eerdere varianten en de bescherming nam in de loop van de tijd af.⁷³ Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor de VE tegen infectie met de Omikron BA.4 en BA.5 variant.⁵⁸ De UK Health Security Agency geeft VE-consensus-schattingen op basis van schattingen van het Verenigd Koninkrijk gecombineerd met internationale gegevens. Ze ontdekten dat 0-3 maanden na de eerste booster-dosis de VE-schattingen tegen infectie met Omikron BA.1 of BA.2 ongeveer 50% waren (95% BI 40; 60%). Na 4-6 maanden was dit ongeveer 30% (95% BI 20; 40%).⁷⁴ VE-schattingen tegen infectie met Omikron BA.4, BA.5, BQ.1 en CH1.1 0-1 maand na een monovalente of bivalente booster-dosis waren ongeveer 30% (95% BI 20; 40). Na 2-3 maanden daalden de VE-schattingen tot ongeveer 20% (95% BI 10; 30) en na 4-6 maanden tot ongeveer 10% (95% BI 0; 20).⁵⁸ Wanneer specifiek wordt gekeken naar bivalente boostervaccins, varieerden de schattingen van de VE 7 dagen of langer na vaccinatie tussen 8% en 29%.^{75 - 78}

11.2.2.4 Vaccineffectiviteit tegen overdracht in geval van infectie

Een schatting van de VE tegen transmissie in geval van infectie in de Nederlandse situatie was mogelijk dankzij uitgebreide bron- en contacttraceringgegevens. In de periode dat de Alpha-variant domineerde (februari-mei 2021) werd de VE tegen transmissie geschat op 71% (95% BI 63; 77).⁷⁹ In augustus en september 2021, toen de Delta-variant domineerde, bedroeg de VE tegen overdracht naar niet-gevaccineerde huishoudelijke contacten 63% (95% BI 46; 75), terwijl de VE tegen overdracht naar volledig gevaccineerde huishoudelijke contacten 40% bedroeg (95% BI 20; 54).⁸⁰ Met een alternatieve methode, vergelijkbaar met de screeningsmethode, vonden onderzoekers van het RIVM vergelijkbare resultaten: in alle leeftijdsgroepen daalde VE tegen transmissie van 59-72% in april-juni 2021 naar 32% in oktober 2021.

In het VASCO-cohort was de VE van primaire vaccinatie tegen transmissie 64% (95% BI 15; 84) in de Delta-dominante periode en 49% (95% BI -4; 75) in de Omikron-dominante periode. In de Omikron-periode was de VE tegen transmissie hoger bij elke extra booster: 64% (95% BI 32-81) voor de eerste booster, 67% (95% BI 35; 84) voor de tweede booster en 70% (95% BI 33-86) voor de derde booster. De VE van de boostervaccinatie in de Delta-dominante periode was zeer onzeker vanwege de lage aantallen.⁷⁰⁻⁷²

In de internationale literatuur wordt de VE tegen overdracht van de Alfa-variant geschat tussen 35% en 88%.^{79, 81-84} VE-schattingen tegen overdracht van de Delta-variant variëren tussen 24% en 82%.^{80-82, 85-87} Beschikbare gegevens wijzen op een klein, maar significant effect van een boostervaccinatie tegen Omikron-transmissie, met VE-schattingen variërend van 1-12% voor overdracht naar huishoudelijke contacten^{85, 88} en 24-44% naar nauwe contacten in een niet-huishoudelijke omgeving.⁸⁸⁻⁹¹ De UK Health Security Agency vermeldde echter in hun COVID-19-vaccinsurveillancerapport van januari 2023 dat er onvoldoende gegevens zijn voor een consensus-schatting van VE tegen overdracht voor een booster-dosis.⁵²

11.3 Discussie

De meeste maatregelen tijdens de COVID-19-pandemie werden voorgesteld, geadviseerd en ingevoerd vanwege hun biologische of epidemiologische plausibiliteit om het risico van overdracht van het ene individu op het andere te verminderen. Deze literatuurstudie geeft aan dat er inderdaad aanwijzingen zijn dat deze maatregelen het risico op overdracht of het oplopen van een infectie verminderden. In die zin waren ze effectief. De precieze kwantificering van deze reductie is methodologisch veel ingewikkelder. De meeste NFI's werden in pakketten geïmplementeerd, waardoor het methodologisch moeilijk was om het effect van individuele maatregelen te onderscheiden. De interactie tussen de effecten van afzonderlijke maatregelen, het ontbreken van factoren die van invloed kunnen zijn op de uitkomsten (zoals seizoensinvloeden) en de moeilijkheden bij het opnemen van intermediaire variabelen (zoals mobiliteitsstatistieken) maken het moeilijk om een precieze effectiviteit van individuele maatregelen vast te stellen. Landen rondom Nederland, zoals Duitsland⁹² en het Verenigd Koninkrijk^{1, 93} komen tot vergelijkbare conclusies in hun rapporten waarin de COVID-19-pandemie wordt geëvalueerd, waarin staat dat "It may never be possible fully to disentangle some of the effects of individual NPIs in this pandemic as many were used together".⁹³ De OESO heeft soortgelijke conclusies getrokken.⁹⁴

Bovendien is het effect van de verschillende NFI's afhankelijk van de timing van de implementatie met betrekking tot de epidemiologische situatie van COVID-19, evenals contextuele factoren zoals de demografische samenstelling van de bevolking (bijv. leeftijdsopbouw, maar ook de grootte van de huishoudens en de bevolkingsdichtheid), de sociale en politiek-economische situatie en culturele factoren, waaronder vertrouwen in de overheid en naleving.^{1, 95} Soortgelijke beperkingen gelden voor de implementatie van COVID-19-vaccinatie.

Vergelijkingen tussen landen van de effectiviteit van NFI's zijn nog moeilijker, omdat verschillen in de effectiviteit aan meerdere factoren kunnen worden toegeschreven. Combinaties van NFI's die in verschillende landen worden geïmplementeerd, kunnen leiden tot verschillende effectschattingen. Naast de bovengenoemde aspecten zijn factoren zoals de veerkracht van het gezondheidszorgsysteem, de kenmerken van het gezondheidssysteem, de nationale uitgaven per hoofd van de bevolking voor gezondheidszorg en eerdere ervaringen met nieuwe epidemieën van invloed op de effectiviteit.^{1, 94} Daarom moeten de in de voorgaande paragrafen genoemde (diversiteit van) effectgroottes voor verschillende landen met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en kunnen ze niet direct worden vertaald naar andere situaties (bijvoorbeeld de Nederlandse situatie in dezelfde periode, of de effectgrootte in toekomstige golven van COVID-19, of de effectgrootte in een toekomstige pandemie veroorzaakt door een andere ziekteverwekker).

Uit ons eerste literatuuronderzoek (zonder beperkingen) bleek dat er enorm veel wetenschappelijke artikelen zijn gepubliceerd met betrekking tot COVID-19. Maar zelfs met onze beperkte zoekopdracht kwamen we uit op een groot aantal waarvan veel artikelen van lage

kwiteit waren. Er werden slechts een handvol reviews van acceptabele tot hoge kwaliteit gevonden, wat wijst op een gebrek aan synthese van de resultaten. Naast de eerdergenoemde beperkingen met betrekking tot de kwantificering van het effect van NFI's en vaccinatie, zijn er nog andere methodologische uitdagingen, die een beoordeling van de effecten van NFI's verder bemoeilijken.⁹⁶ Veel van de reviews die we vonden en includeerden, waren een beschrijving van individuele onderzoeken, zonder een gepoolde maat of meta-analyse. Dit was niet altijd mogelijk vanwege bijvoorbeeld het lage aantal (kwalitatief goede) studies, of heterogeniteit in opgenomen populaties, bestudeerde uitkomsten, definitie van NFI's of onderzoeksopzet.^{8, 96} Veel evaluaties rapporteren echter nog steeds gepoolde maten, ondanks methodologische belemmeringen. De validiteit ervan kan in sommige gevallen twijfelachtig zijn. Een innovatieve manier om deze problemen te omzeilen werd gebruikt in de review van Mendez-Brito et al.⁹⁷ die de resultaten van de verschillende geïnccludeerde studies weergeven met behulp van heatmaps, door de NFI's te rangschikken op impact en niet door het poolen van kwantitatieve resultaten, vanwege de overeenkomstige beperkingen. Meerdere reviews stellen dat er een gebrek was aan empirische, 'real-world' gegevens; er waren bijvoorbeeld heel weinig gegevens over de daadwerkelijke implementatie van maatregelen.¹⁸⁻²⁰ Toch is het te verwachten dat er de komende jaren meer reviews beschikbaar zullen komen.

Bij het beoordelen van de opgenomen reviews moet rekening worden gehouden met verschillende zaken. Publicatiebias kan een rol hebben gespeeld, aangezien het waarschijnlijk is dat vooral studies die een (statistisch significant) effect vonden werden gepubliceerd, terwijl studies die geen effect vonden dat niet werden. Verder verschilde de definitie van de geïnccludeerde NFI's per studie. Zo wordt 'social distancing' op veel verschillende manieren geïnterpreteerd. Terwijl voor sommigen de fysieke afstand tussen personen het belangrijkste aandachtspunt was, d.w.z. een enkele interventie^{8, 16}; zouden in andere studies meerdere maatregelen onder deze definitie kunnen vallen. In die studies wordt 'social distancing' eigenlijk bestudeerd als een pakket van maatregelen.^{14, 15} Ook moet worden opgemerkt dat de meeste onderzoeken plaatsvonden tijdens het eerste jaar van de COVID-19-pandemie. Dit kan het gevolg zijn van de vertraging bij de publicatie van reviews, maar het is ook waarschijnlijk dat het ontrafelen van het effect van de verschillende maatregelen later in de pandemie methodologisch nog uitdagender wordt. Effecten van NFI's raken steeds meer met elkaar verweven, waaronder het effect van vaccinatie die eind 2020/begin 2021 is gestart.

De effectiviteit van COVID-19-vaccinatie kon relatief goed worden bekeken voor de Nederlandse situatie, aangezien dit door het RIVM uitgebreid is onderzocht. Het is een van de weinige maatregelen waarbij het mogelijk is geweest om de effectiviteit op een betrouwbare manier te kwantificeren met een kleine bias. De resultaten van deze review tonen aan dat COVID-19-vaccinatie zeer effectief is in het voorkomen van SARS-CoV-2-infectie, overdracht en ernstige COVID-19. De internationale literatuur sluit hierbij aan. De VE-schattingen verschillen voor de verschillende virusvarianten, vaccintypes, populaties en uitkomsten. Onderzoek naar de VE in de Nederlandse situatie werd

bemoelijk door het feit dat toestemming van de gevaccineerde nodig is voor registratie in het Nederlandse nationale COVID-19 vaccinatieregister (CIMS). Dit leidt tot een verkeerde classificatie van gevaccineerde personen die geen toestemming hebben gegeven als niet-gevaccineerd. Uit een analyse van het RIVM blijkt dat een bescheiden deel niet-toestemming voor registratie van vaccinatiegegevens kan leiden tot substantiële bias in de VE (bijvoorbeeld het onderschatten van de VE), zeker bij een hoge vaccinatiegraad.⁹⁸ Deze resultaten benadrukken het belang van vaccinatieregisters met nationale dekking en adequate waarborging van privacy die volledig zijn en niet lijden aan non-consent bias, om een adequate monitoring en evaluatie van huidige en toekomstige vaccinatieprogramma's te faciliteren.

Gezien het grote aantal reeds gepubliceerde artikelen en de snelheid waarmee nieuwe publicaties verschijnen, kan niet worden gesteld dat een literatuuronderzoek volledig is. De beperkingen die we hebben toegepast op ons literatuuronderzoek hebben mogelijk enkele relevante studies weggelaten, omdat onze zoektermen mogelijk niet alle artikelen bevatten die relevante NFI's en uitkomsten bespreken. Verder hebben we alleen reviews opgenomen en geen individuele studies. Dit leidde ertoe dat enkele individuele onderzoeken in meerdere reviews waren geïncorporeerd. We hebben geprobeerd dit er zoveel mogelijk uit te filteren. Er moet ook worden opgemerkt dat sommige van de geïncorporeerde papers pre-prints zijn en nog niet door vakgenoten zijn beoordeeld. Hun resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Nieuwe technieken, zoals kunstmatige intelligentie en machine learning, kunnen het proces van het uitvoeren van een systematisch literatuuronderzoek veel efficiënter en transparanter maken.⁹⁹ Als pilot importeerden we de 8.500 artikelen over COVID-19 en NFI's die we vonden met onze brede zoekopdracht in ASReview.¹⁰⁰ We hebben niet het volledige selectieproces van de artikelen overgedaan, maar we hebben wel ervaren dat al snel na de start vooral relevant ogende artikelen door het algoritme aan ons werden gepresenteerd. Deze algoritmen zijn veelbelovende hulpmiddelen voor toekomstig literatuuronderzoek; niet alleen door het proces te versnellen, maar ook door het mogelijk te maken om meer artikelen (d.w.z. minder beperkingen) op te nemen in de eerste zoekopdracht.

De focus van deze evaluatie lag op de effectiviteit van de maatregelen, niet op de kosten. De meeste NFI's kunnen een negatieve impact hebben op het algemeen welzijn van mensen, het functioneren van de samenleving en de economie.^{1, 94, 101, 102} In de toekomst moet, op basis van de lessen die zijn getrokken uit de COVID-19-pandemie, de effectiviteit van NFI's zorgvuldig worden afgewogen tegen de kosten voor de samenleving.

11.4 Conclusie

We concluderen dat vaccinatie een belangrijke en effectieve interventie is om de bevolking te beschermen tegen SARS-CoV-2-infectie en de gevolgen hiervan, maar schattingen van de effectiviteit van vaccins verschillen voor de verschillende virusvarianten, vaccintypes, populaties

en uitkomsten. NFI's waren ook effectief in het verminderen van transmissie en (ernstige) ziekte, maar de effectiviteit varieerde. De meeste geïnccludeerde onderzoeken naar handen wassen toonden een beschermend effect aan. Toch was het niet duidelijk wanneer en hoe vaak handhygiëne moest worden uitgevoerd. Social distancing maatregelen zoals (fysieke) afstand houden, thuisblijfmaatregelen, beperkingen op (massa)bijeenkomsten en lockdown bleken effectief te zijn in het verminderen van de overdracht. Schoolsluiting was voornamelijk effectief op het verminderen van overdracht en ziekte, maar de effectiviteit varieerde. De literatuur levert gemengd bewijs over het effect van reisbeperkingen. Als het effectief is, is het in het vertragen van een epidemie in het land dat infecties ontvangt uit een ander land dat een uitbraak of een grote epidemie heeft, niet in het voorkomen ervan. Dit zou quarantaine bij binnenkomst vereisen. Screening op basis van symptomen/blootstelling was waarschijnlijk niet effectief. Meerdere onderzoeken vonden een beschermend effect van het dragen van maskers, terwijl andere onderzoeken een minder uitgesproken tot geen effect laten zien van het dragen van mond-neusmaskers in de gemeenschap op de incidentie van COVID-19. Studies, voornamelijk in de gezondheidszorg, suggereren dat maskers van hogere kwaliteit (bijv. N95-maskers) effectiever waren dan chirurgische maskers. De resultaten van sommige onderzoeken wijzen op een kleine vermindering van apps voor het traceren van contracten op R_t , incidentie en mortaliteit, terwijl andere geen effect vonden op de bestrijding van de COVID-19-epidemie. Hoewel een nauwkeurige kwantificering van de effecten methodologisch ingewikkeld, zo niet onmogelijk is, en voorzichtigheid geboden is bij het vertalen van de effecten van de ene context naar de andere, is het achteraf duidelijk dat de gebundelde maatregelen effectief waren in het verminderen van de overdracht van SARS-Cov-2. Tevens zijn reviews van goede kwaliteit over de effectiviteit van NFI's schaars. Een betere en meer volledige synthese van de resultaten in dit enorme onderzoeksveld is noodzakelijk.

11.5 Tabel 1 Geïnccludeerde reviews

Auteur	Tijdschrift	Jaar van publicatie	Einddatum literatuuronderzoek	Onderzochte NFI	Aantal geïnccludeerde studies
Bou-Karroum et al. ²²	Journal of Infection	2021	december 2020	Reisbeperkingen	69 waarvan 19 observationeel
Boulos et al. ²³	Philosophical Transactions of the Royal Society A	2023	27 januari 2023	Mond-neusmaskers	75 waarvan 35 in de gemeenschap (3 RCT's en 32 observationeel)
Burns et al. ¹⁹	Cochrane Database of Systematic Reviews	2021	13 november 2020	Reisbeperkingen	62 waarvan 13 observationeel
Chou et al. ²⁴	Annals of Internal Medicine	2023	2 juni 2022	Mond-neusmaskers	24 waarvan 13 in e gemeenschap (2 RCT's en 11 observationeel)
Chu et al. ¹⁶	Lancet	2020	26 maart 2020	Fysieke afstand houden Mond-neusmaskers	172 observationeel, waarvan 44 geïnccludeerd in de meta-analyse*
Gozdzielewska et al. ⁹	BMC Public Health	2022	februari 2022	Handhygiëne	22 (6 RCT's en 16 observationeel)*
Grepin et al. ²¹	Philosophical Transactions of the Royal Society A	2023	begin 2023	Reisbeperkingen	5 reviews die 43 observationele studies bevatten
Jefferson et al. ¹²	Cochrane Database of Systematic Reviews	2023	oktober 2022	Mond-neusmaskers Handhygiëne	78 RCT's*
Jenniskens et al. ^{25, 26^}	F1000Research (previous version: BMJ Open)	2022	9 juni 2021	Contactopsporing	27 waarvan 5 observationeel
Krishnaratne et al. ¹⁸	Cochrane Database of Systematic Reviews	2022	9 december 2020	Schoolsluiting	38 waarvan 4 observationeel

Auteur	Tijdschrift	Jaar van publicatie	Einddatum literatuuronderzoek	Onderzochte NFI	Aantal geïncludeerde studies
Littlecott et al. ²⁸	Philosophical Transactions of the Royal Society A	2023	6 januari 2023	Contactopsporing	25 observationeel
Liu et al. ¹⁵	Epidemiology	2021	15 februari 2021	Fysieke afstand houden	12 observationeel
Murphy et al. ¹³	Philosophical Transactions of the Royal Society A	2023	1 december 2022	Social distancing/afstand houden	338 (vooral observationeel)
Nussbaumer-Streit et al. ²⁰	Cochrane Database of Systematic Reviews	2020	23 juni 2020	Quarantaine	51 waarvan 8 observationeel*
Pozo-Martin et al. ²⁷	European Journal of Epidemiology	2023	7 juli 2021	Contactopsporing	78 v 12 observationeel
Sun et al. ¹⁴	BMJ Open	2022	30 september 2020	Social distancing/afstand houden	41 (observationeel en modellering, allemaal gebaseerd op empirische data)
Talic et al. ⁸	BMJ	2021	7 juni 2021	Hand wassen Mond-neusmaskers Fysieke afstand houden Thuisblijven/Isolatie Quarantaine Schoolsluiting Bedrijfssluiting Lockdown Reisbeperkingen	72 observationeel
Vardavas et al. ¹⁷	medRxiv	2021	15 april 2021	Lockdown Mond-neusmaskers	45 waarvan 15 observationeel

11.6 Referenties

1. The Royal Society. COVID-19: examining the effectiveness of non-pharmaceutical interventions. 2023.
2. Pluijmaekers AJM and de Melker HE. The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2021-2022. 2022. DOI: 10.21945/RIVM-2022-0042
3. Pluijmaekers AJM and de Melker HE. The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2022-2023 (unpublished). 2023.
4. International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health and World Health Organization and Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies. An Ongoing Systematic Review, <https://view-hub.org/resources>.
5. National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, National Institutes of Health, US. LitCovid, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>.
6. EPPI Centre, University College London. COVID-19: a living systematic map of the evidence, <https://eppi.ioe.ac.uk/cms/Projects/DepartmentofHealthandSocialCare/%20Publishedreviews/COVID-19Livingssystematicmapoftheevidence/tabid/3765/Default.aspx>.
7. UK Health Security Agency. UKHSA COVID-19 Rapid Reviews, <https://ukhsalibrary.koha-ptfs.co.uk/covid19rapidreviews/>.
8. Talic S, Shah S, Wild H, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021; 375: e068302. DOI: 10.1136/bmj-2021-068302.
9. Gozdzielewska L, Kilpatrick C, Reilly J, et al. The effectiveness of hand hygiene interventions for preventing community transmission or acquisition of novel coronavirus or influenza infections: a systematic review. *BMC Public Health* 2022; 22: 1283. DOI: 10.1186/s12889-022-13667-y.
10. MacLeod C, Braun L, Caruso BA, et al. Recommendations for hand hygiene in community settings: a scoping review of current international guidelines. *BMJ Open* 2023; 13: e068887. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-068887.
11. Aiello AE, Coulborn RM, Perez V and Larson EL. Effect of hand hygiene on infectious disease risk in the community setting: a meta-analysis. *Am J Public Health* 2008; 98: 1372-1381. DOI: 10.2105/AJPH.2007.124610.
12. Jefferson T, Dooley L, Ferroni E, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 1: CD006207. DOI: 10.1002/14651858.CD006207.pub6.
13. Murphy C, Lim WW, Mills C, et al. Effectiveness of social distancing measures and lockdowns for reducing transmission of COVID-19 in non-healthcare, community-based settings. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2023; 381: 20230132. DOI: 10.1098/rsta.2023.0132.

14. Sun KS, Lau TSM, Yeoh EK, et al. Effectiveness of different types and levels of social distancing measures: a scoping review of global evidence from earlier stage of COVID-19 pandemic. *BMJ Open* 2022; 12: e053938. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053938.
15. Liu CY, Berlin J, Kiti MC, et al. Rapid Review of Social Contact Patterns During the COVID-19 Pandemic. *Epidemiology* 2021; 32: 781-791. DOI: 10.1097/EDE.0000000000001412.
16. Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020; 395: 1973-1987. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
17. [preprint] Vardavas CI, Nikitara K, Aslanoglou K, et al. Effectiveness of non-pharmaceutical measures (NPIs) on COVID-19 in Europe: A systematic literature review. *medRxiv* 2021. DOI: 10.1101/2021.11.11.21266216.
18. Krishnaratne S, Littlecott H, Sell K, et al. Measures implemented in the school setting to contain the COVID-19 pandemic. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 1: CD015029. DOI: 10.1002/14651858.CD015029.
19. Burns J, Movsisyan A, Stratil JM, et al. Travel-related control measures to contain the COVID-19 pandemic: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10: CD013717. DOI: 10.1002/14651858.CD013717.
20. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 9: CD013574. DOI: 10.1002/14651858.CD013574.pub2.
21. Grepin KA, Aston J and Burns J. Effectiveness of international border control measures during the COVID-19 pandemic: a narrative synthesis of published systematic reviews. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2023; 381: 20230134. DOI: 10.1098/rsta.2023.0134.
22. Bou-Karroum L, Khabsa J, Jabbour M, et al. Public health effects of travel-related policies on the COVID-19 pandemic: A mixed-methods systematic review. *J Infect* 2021; 83: 413-423. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.07.017.
23. Boulos L, Curran JA, Gallant A, et al. Effectiveness of face masks for reducing transmission of SARS-CoV-2: a rapid systematic review. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2023; 381: 20230133. DOI: 10.1098/rsta.2023.0133.
24. Chou R and Dana T. Major Update: Masks for Prevention of SARS-CoV-2 in Health Care and Community Settings-Final Update of a Living, Rapid Review. *Ann Intern Med* 2023; 176: 827-835. DOI: 10.7326/M23-0570.
25. Jenniskens K, Bootsma MCJ, Damen J, et al. Effectiveness of contact tracing apps for SARS-CoV-2: a rapid systematic review. *BMJ Open* 2021; 11: e050519. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-050519.
26. [preprint] Jenniskens K, Bootsma MCJ, Damen JAAG, et al. Effectiveness of contact tracing apps for SARS-CoV-2: an updated systematic review. *F1000Research* 2022. DOI: 10.12688/f1000research.110668.1.

27. Pozo-Martin F, Beltran Sanchez MA, Muller SA, et al. Comparative effectiveness of contact tracing interventions in the context of the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Eur J Epidemiol* 2023; 38: 243-266. DOI: 10.1007/s10654-023-00963-z.
28. Littlecott H, Herd C, O'Rourke J, et al. Effectiveness of testing, contact tracing and isolation interventions among the general population on reducing transmission of SARS-CoV-2: a systematic review. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2023; 381: 20230131. DOI: 10.1098/rsta.2023.0131.
29. RIVM. COVID-19 ziekenhuisopnames per vaccinatiestatus, <https://www.rivm.nl/covid-19-vaccinatie/covid-19-ziekenhuisopnames-per-vaccinatiestatus> (2023).
30. RIVM. Effectiviteit van COVID-19 vaccinatie tegen ziekenhuis en intensive-care-opname in Nederland (opnames 11 juli – 23 november 2021). 30 November 2021.
31. RIVM. Effectiviteit van COVID-19 vaccinatie tegen ziekenhuis en intensive-care-opname in Nederland (opnames 11 juli – 7 december 2021). 14 December 2021.
32. RIVM. Effectiviteit van COVID-19 vaccinatie tegen ziekenhuis en intensive-care-opname in Nederland (opnames 01 februari 2022 – 05 april 2022). 12 April 2022.
33. RIVM. Effectiviteit van COVID-19 vaccinatie tegen ziekenhuis en intensive-care-opname in Nederland (opnames 01 februari 2022 – 03 mei 2022). 10 May 2022.
34. RIVM. COVID-19 ziekenhuis en intensive-care-opnames per vaccinatiestatus in Nederland (opnames 15 maart 2022 – 26 juli 2022). 2 August 2022.
35. RIVM. COVID-19 ziekenhuis en intensive-care-opnames per vaccinatiestatus in Nederland (opnames 15 maart 2022 – 18 september 2022). 27 September 2022.
36. RIVM. COVID-19 ziekenhuis en intensive-care-opnames per vaccinatiestatus in Nederland (opnames 3 oktober 2022 – 2 november 2022). 8 November 2022.
37. Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 255-263. DOI: 10.15585/mmwr.mm7107e2.
38. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, et al. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 139-145. DOI: 10.15585/mmwr.mm7104e3.
39. Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, et al. Durability of BNT162b2 vaccine against hospital and emergency department admissions due to the omicron and delta variants in a large health system in the USA: a test-negative case-control study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 689-699. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00101-1.
40. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine quarterly surveillance reports (September 2021 to June 2023). 2023.

41. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 2022; 386: 1603-1614. DOI: 10.1056/NEJMoa2201688.
42. Amir O, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection against Omicron BA.1/BA.2 severe disease 0-7 months after BNT162b2 booster. *Commun Biol* 2023; 6: 315. DOI: 10.1038/s42003-023-04669-6.
43. Muhsen K, Maimon N, Mizrahi AY, et al. Association of Receipt of the Fourth BNT162b2 Dose With Omicron Infection and COVID-19 Hospitalizations Among Residents of Long-term Care Facilities. *JAMA Intern Med* 2022; 182: 859-867. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.2658.
44. Link-Gelles R, Levy ME, Gaglani M, et al. Effectiveness of 2, 3, and 4 COVID-19 mRNA Vaccine Doses Among Immunocompetent Adults During Periods when SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2/BA.2.12.1 Sublineages Predominated - VISION Network, 10 States, December 2021-June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 931-939. DOI: 10.15585/mmwr.mm7129e1.
45. Moller Kirsebom FC, Andrews N, Stowe J, et al. Effectiveness of the COVID-19 vaccines against hospitalisation with Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5 in England. *Lancet Reg Health Eur* 2022; 23: 100537. DOI: 10.1016/j.lanepe.2022.100537.
46. Gazit S, Saciuk Y, Perez G, et al. Short term, relative effectiveness of four doses versus three doses of BNT162b2 vaccine in people aged 60 years and older in Israel: retrospective, test negative, case-control study. *BMJ* 2022; 377: e071113. DOI: 10.1136/bmj-2022-071113.
47. Fabiani M, Mateo-Urdiales A, Sacco C, et al. Relative effectiveness of a 2nd booster dose of COVID-19 mRNA vaccine up to four months post administration in individuals aged 80 years or more in Italy: A retrospective matched cohort study. *Vaccine* 2023; 41: 76-84. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.11.013.
48. Carazo S, Skowronski DM, Brisson M, et al. Effectiveness of previous infection-induced and vaccine-induced protection against hospitalisation due to omicron BA subvariants in older adults: a test-negative, case-control study in Quebec, Canada. *Lancet Healthy Longev* 2023; 4: e409-e420. DOI: 10.1016/S2666-7568(23)00099-5.
49. Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, et al. BNT162b2 vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 omicron BA.4 and BA.5. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 1663-1665. wDOI: 10.1016/S1473-3099(22)00692-2.
50. Grewal R, Nguyen L, Buchan SA, et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccine booster doses against Omicron severe outcomes. *Nat Commun* 2023; 14: 1273. DOI: 10.1038/s41467-023-36566-1.
51. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report - Week 48. 2022.
52. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report - Week 2. 2023.
53. Andersson NW, Thiesson EM, Baum U, et al. Comparative effectiveness of bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA booster vaccines among adults aged ≥ 50 years in Nordic countries: nationwide cohort study. *BMJ* 2023; 382: e075286. DOI: 10.1136/bmj-2022-075286.

54. [preprint] Poukka E, Goebeler S, Nohynek H, et al. Bivalent booster effectiveness against severe COVID-19 outcomes in Finland, September 2022 – January 2023. medRxiv 2023. DOI: 10.1101/2023.03.02.23286561.
55. [preprint] Chatzilena A, Hyams C, Challen R, et al. Relative vaccine effectiveness (rVE) of mRNA COVID-19 boosters in people aged at least 75 years in the UK vaccination programme, during the Spring-Summer (monovalent vaccine) and Autumn-Winter 2022 (bivalent vaccine) booster campaigns: a prospective test negative case-control study. medRxiv 2023. DOI: 10.1101/2023.03.16.23287360.
56. Lin DY, Xu Y, Gu Y, et al. Effectiveness of Bivalent Boosters against Severe Omicron Infection. *N Engl J Med* 2023; 388: 764-766. DOI: 10.1056/NEJMc2215471.
57. Kirsebom FCM, Andrews N, Stowe J, et al. Duration of protection of ancestral-strain monovalent vaccines and effectiveness of bivalent BA.1 boosters against COVID-19 hospitalisation in England: a test-negative case-control study. *Lancet Infect Dis* 2023; 23: 1235-1243. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00365-1.
58. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report - Week 14. 2023.
59. de Gier B, van Asten L, Boere TM, et al. Effect of COVID-19 vaccination on mortality by COVID-19 and on mortality by other causes, the Netherlands, January 2021-January 2022. *Vaccine* 2023; 41: 4488-4496. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.06.005.
60. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021; 397: 1819-1829. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8.
61. Nunes B, Rodrigues AP, Kislaya I, et al. mRNA vaccine effectiveness against COVID-19-related hospitalisations and deaths in older adults: a cohort study based on data linkage of national health registries in Portugal, February to August 2021. *Euro Surveill* 2021; 26. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.38.2100833.
62. Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PAB, et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 439-452. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00015-2.
63. Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med* 2022; 386: 340-350. DOI: 10.1056/NEJMoa2115481.
64. Horne EMF, Hulme WJ, Keogh RH, et al. Waning effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1 covid-19 vaccines over six months since second dose: OpenSAFELY cohort study using linked electronic health records. *BMJ* 2022; 378: e071249. DOI: 10.1136/bmj-2022-071249.

65. Nordstrom P, Ballin M and Nordstrom A. Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet* 2022; 399: 814-823. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00089-7.
66. Lin DY, Gu Y, Xu Y, et al. Association of Primary and Booster Vaccination and Prior Infection With SARS-CoV-2 Infection and Severe COVID-19 Outcomes. *JAMA* 2022; 328: 1415-1426. DOI: 10.1001/jama.2022.17876.
67. Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, et al. BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385: 2413-2420. DOI: 10.1056/NEJMoa2115624.
68. Mesle MM, Brown J, Mook P, et al. Estimated number of deaths directly averted in people 60 years and older as a result of COVID-19 vaccination in the WHO European Region, December 2020 to November 2021. *Euro Surveill* 2021; 26. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.47.2101021.
69. Andeweg SP, de Gier B, Eggink D, et al. Protection of COVID-19 vaccination and previous infection against Omicron BA.1, BA.2 and Delta SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun* 2022; 13: 4738. DOI: 10.1038/s41467-022-31838-8.
70. Huiberts AJ, de Gier B, Hoeve CE, et al. Vaccine effectiveness of primary and booster COVID-19 vaccinations against SARS-CoV-2 infection in the Netherlands from July 12, 2021 to June 6, 2022: A prospective cohort study. *Int J Infect Dis* 2023; 133: 36-42. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.04.401.
71. de Gier B, Huiberts AJ, Hoeve CE, et al. Effects of COVID-19 vaccination and previous infection on Omicron SARS-CoV-2 infection and relation with serology. *Nat Commun* 2023; 14: 4793. DOI: 10.1038/s41467-023-40195-z.
72. Huiberts AJ, de Gier B, Hoeve CE, et al. Effectiveness of bivalent mRNA booster vaccination against SARS-CoV-2 Omicron infection, the Netherlands, September to December 2022. *Euro Surveill* 2023; 28. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.7.2300087.
73. ECDC. Public health considerations and evidence to support decisions on the implementation of a second mRNA COVID-19 vaccine booster dose. 28 April 2022.
74. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccine surveillance report - Week 17. 2022.
75. Link-Gelles R, Ciesla AA, Fleming-Dutra KE, et al. Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection - Increasing Community Access to Testing Program, United States, September-November 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 1526-1530. DOI: 10.15585/mmwr.mm7148e1.
76. Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS, et al. Effectiveness of the Coronavirus Disease 2019 Bivalent Vaccine. *Open Forum Infect Dis* 2023; 10: ofad209. DOI: 10.1093/ofid/ofad209.
77. Auvigne V, Tamandjou Tchuem CR, Schaeffer J, et al. Protection against symptomatic SARS-CoV-2 infection conferred by the Pfizer-BioNTech Original/BA.4-5 bivalent vaccine compared to the mRNA Original monovalent vaccines - A matched cohort study in France. *Vaccine* 2023; 41: 5490-5493. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.07.071.

78. Lin DY, Xu Y, Gu Y, et al. Durability of Bivalent Boosters against Omicron Subvariants. *N Engl J Med* 2023; 388: 1818-1820. DOI: 10.1056/NEJMc2302462.
79. de Gier B, Andeweg S, Joosten R, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission and infections among household and other close contacts of confirmed cases, the Netherlands, February to May 2021. *Euro Surveill* 2021; 26. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.31.2100640.
80. de Gier B, Andeweg S, Backer JA, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission to household contacts during dominance of Delta variant (B.1.617.2), the Netherlands, August to September 2021. *Euro Surveill* 2021; 26. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.44.2100977.
81. [preprint] Clifford S, Waight P, Hackman J, et al. Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1 against SARS-CoV-2 household transmission: a prospective cohort study in England. medRxiv 2021. DOI: 10.1101/2021.11.24.21266401.
82. Eyre DW, Taylor D, Purver M, et al. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants. *N Engl J Med* 2022; 386: 744-756. DOI: 10.1056/NEJMoa2116597.
83. Braeye T, Cornelissen L, Catteau L, et al. Vaccine effectiveness against infection and onwards transmission of COVID-19: Analysis of Belgian contact tracing data, January-June 2021. *Vaccine* 2021; 39: 5456-5460. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.08.060.
84. Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, et al. Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England. *N Engl J Med* 2021; 385: 759-760. DOI: 10.1056/NEJMc2107717.
85. Jalali N, Brustad HK, Frigessi A, et al. Increased household transmission and immune escape of the SARS-CoV-2 Omicron compared to Delta variants. *Nat Commun* 2022; 13: 5706. DOI: 10.1038/s41467-022-33233-9.
86. Ng OT, Koh V, Chiew CJ, et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccination and Pediatric Age on Delta Variant Household Transmission. *Clin Infect Dis* 2022; 75: e35-e43. DOI: 10.1093/cid/ciac219.
87. Lyngse FP, Molbak K, Denwood M, et al. Effect of vaccination on household transmission of SARS-CoV-2 Delta variant of concern. *Nat Commun* 2022; 13: 3764. DOI: 10.1038/s41467-022-31494-y.
88. Allen H, Tessier E, Turner C, et al. Comparative transmission of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variants and the impact of vaccination: national cohort study, England. *Epidemiol Infect* 2023; 151: e58. DOI: 10.1017/S0950268823000420.
89. Braeye T, Catteau L, Brondeel R, et al. Vaccine effectiveness against transmission of alpha, delta and omicron SARS-COV-2-infection, Belgian contact tracing, 2021-2022. *Vaccine* 2023; 41: 3292-3300. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.03.069.
90. Tan ST, Kwan AT, Rodriguez-Barraquer I, et al. Infectiousness of SARS-CoV-2 breakthrough infections and reinfections during the Omicron wave. *Nat Med* 2023; 29: 358-365. DOI: 10.1038/s41591-022-02138-x.

91. Wang K, Guo Z, Zeng T, et al. Transmission Characteristics and Inactivated Vaccine Effectiveness Against Transmission of SARS-CoV-2 Omicron BA.5 Variants in Urumqi, China. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e235755. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.5755.
92. Sachverständigenausschusses nach § 5 Absatz 9 Infektionsschutzgesetz. Evaluation der Rechtsgrundlagen und Maßnahmen der Pandemiepolitik. 2022.
93. Department of Health and Social Care. Technical report on the COVID-19 pandemic in the UK. 2022.
94. OECD. Ready for the Next Crisis? Investing in Health System Resilience. 2023.
95. Williams SN, Dienes K, Jaheed J, et al. Effectiveness of communications in enhancing adherence to public health behavioural interventions: a COVID-19 evidence review. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2023; 381: 20230129. DOI: 10.1098/rsta.2023.0129.
96. Banholzer N, Lison A, Ozelik D, et al. The methodologies to assess the effectiveness of non-pharmaceutical interventions during COVID-19: a systematic review. *Eur J Epidemiol* 2022; 37: 1003-1024. DOI: 10.1007/s10654-022-00908-y.
97. Mendez-Brito A, El Bcheraoui C and Pozo-Martin F. Systematic review of empirical studies comparing the effectiveness of non-pharmaceutical interventions against COVID-19. *J Infect* 2021; 83: 281-293. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.06.018.
98. [preprint] van Werkhoven CH, de Gier B, McDonald S, et al. Information bias of vaccine effectiveness estimation due to informed consent for national registration of COVID-19 vaccination: estimation and correction using a data augmentation model. *medRxiv* 2023. DOI: 10.1101/2023.05.23.23290384.
99. van de Schoot R, de Bruin J, Schram R, et al. An open source machine learning framework for efficient and transparent systematic reviews. *Nature Machine Intelligence* 2021; 3: 125-133. DOI: 10.1038/s42256-020-00287-7.
100. ASReview, <https://asreview.nl/> (accessed November 13, 2023).
101. ECDC. Guidelines for non-pharmaceutical interventions to reduce the impact of COVID-19 in the EU/EEA and the UK. 24 September 2020.
102. The European Observatory on Health Systems and Policies. Health systems resilience during COVID-19: Lessons for building back better. 2021.

12 Bijlage C

12.1 NFI's opgenomen in het literatuuronderzoek

Handhygiëne

Social distancing/Afstand houden

- Fysieke afstand houden
- Thuisblijfmaatregelen
 - o Isolatie
 - o Quarantaine
 - o Thuiswerken
- Sluiting van niet-essentiële bedrijven
 - o Sluiting van horeca
 - o Werkverbod voor (niet-medische) contactberoepen
 - o Sluiting van niet-essentiële winkels
 - o Sluiting van uitgaansgelegenheden
- Sluiting van scholen en kinderopvang
- Restricties op het aantal bezoekers per huishouden
- Restricties op samenkomsten
 - o Restricties op het aantal bezoekers
 - o Sluiting van publiek toegankelijke locaties/publieke evenementen
- Avondklok
- Restricties voor sporten

Reisrestricties

Mondneusmaskers

(Digitaal) Contactonderzoek

Corona certificaat

- Vaccinatiebewijs
- Bewijs van positieve test
- Bewijs van negatieve test

Zelftesten

12.2 Uitkomsten meegenomen in het literatuuronderzoek

- Reproductiegetal/ R_t
- Infectie rate
- Virustransmissie
- Mortaliteit
- Intensive care opname
- Ziekenhuisopname
- Levensverwachting

Additionele (brede) zoektermen:

- Wiskundig model
- Kwantitatieve analyse

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

mei 2024

De zorg voor morgen
begint vandaag