

Overzicht ten aanzien van diagnostiek, behandeling en follow-up bij COVID-19 geassocieerd Multisysteem Inflammatoir Syndroom (MIS-C).

Versie: mei 2021

Verantwoording

Dit overzicht is opgesteld door Emmeline Buddingh (kinderinfectioloog/-immunoloog, LUMC) en Tom Witteveen (AIOS Kindergeneeskunde, LUMC). We hebben hiervoor gebruik gemaakt van de literatuur in de referentielijst, de lokale protocollen en input, zoals we die gekregen hebben van de volgende vakgroepen/personen:

LUMC: Daniëlle Brinkman en Petra Hissink Muller (kinderreumatologen), Ann Vossen (viroloog), Richard Klein (kinderintensivist), Nathan Hahurij (kindercardioloog).

EMC: Clementien Vermont (kinderinfectioloog/-immunoloog), Bas Rebel (kindercardioloog), Heleen van Ommen (kinderhematoloog, namens de landelijke werkgroep Pediatrische Trombose en Stroke van de NVK sectie kinderhematologie), Naomi Ketharanathan en Corinne Buyse (kinderintensivisten), Sylvia Kamphuis (kinderreumatoloog/-immunoloog).

Haaglanden Medisch Centrum: Jantien Bolt-Wieringa (kinderinfectioloog/-immunoloog)

WKZ-UMC: Tom Wolfs (kinderinfectioloog/-immunoloog), Bas Vastert (kinderreumatoloog) en Marc Lilien (kindernefroloog, namens NVK sectie kindernefrologie)

AUMC: Taco Kuijpers en Merlijn van den Berg (kinderreumatoloog/-immunoloog)

UMCG: Wineke Armbrust (kinderreumatoloog/-immunoloog) en Nicole Janssen (AIOS Kindergeneeskunde)

De verzamelde protocollen en input is te vinden in de volgende dropbox-map:

<https://www.dropbox.com/sh/f9he4l4h8ffmvwj/AABTrdcccguX5xDjTbXsXXmWaa?dl=0>

Vervolgens is dit document goedgekeurd door de richtlijnencommissie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK).

Inhoudsopgave

1. Achtergrond	4
Doel	4
Samenstelling	4
Verantwoording	4
2. Klinisch beeld	5
Casus definitie	5
Aandachtspunten anamnese	6
Aandachtspunten lichamelijk onderzoek	6
3. Diagnostiek bij verdenking MIS-C	7
Primaire evaluatie (bij eerste presentatie)	7
Op indicatie (afhankelijk van de kliniek/differentiaal diagnose)	7
Veel voorkomende laboratorium afwijkingen	8
4. Behandeling	9
Acute opvang	9
Antibiotica beleid	9
Immuun-modulatie	10
Antistolling en trombocytenaggregatieremming	11
5. Cardiologische evaluatie gedurende opname	13
6. Overige aandachtspunten gedurende opname	14
Nierfunctie	14
Voeding en mobilisatie	14
Neurologie	14
7. Adviezen ten aanzien van follow-up	15
Cardiaal	15
Trombocytenaggregatie	15
Corticosteroïden	15
Zorg na intensive care opname	15
Adviezen aan ouders	15
8. Referenties	17
Bijlagen	18

1. Achtergrond

Doel

Het doel van dit overzicht van de verschillende diagnostiek- en behandelopties is om tot een landelijke handreiking te komen voor de opvang en behandeling van kinderen met (verdenking) COVID-19 geassocieerd Multisysteem Inflammatoir Syndroom (MIS-C) / Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). Zie voor een overzicht van de casus-definities van MIS-C en PIMS-TS paragraaf 2. Voor de leesbaarheid spreken we in de rest van dit document over MIS-C.

Samenstelling

Voor dit overzicht hebben we geïnventariseerd bij de verschillende universitaire medische centra wat er actueel aan lokale MIS-C protocollen in omloop is. Deze protocollen zijn samengevoegd en indien beschikbaar aangevuld met de meest recente inzichten vanuit wetenschappelijke literatuur.

Verantwoording

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te spreken van een protocol of richtlijn. In dit document wordt aangegeven welke behandelopties er zijn. Dit zal ter bespreking aan de verschillende secties van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) worden aangeboden die zich met diagnostiek, behandeling en follow-up van MIS-C bezighouden. Daarnaast zal dit overzicht aan een viroloog worden voorgelegd als vertegenwoordiger van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Op het moment dat consensus is bereikt over de inhoud van de handreiking zal het ter publicatie aangeboden worden op de website van de NVK.

2. Klinisch beeld

Casus definitie

Tabel 1. Definities van MIS-C / PIMS-TS¹

Criteria	MIS-C (WHO) ²	MIS-C (CDC) ³	PIMS-TS ⁴
Leeftijd	0-19 jaar	< 21 jaar	'Kind'
Koorts	≥ 3 dagen	Gedurende 24 uur >38.0°C (of een gevoel van koorts)	Persisterende koorts > 38.5 graden
Symptomen	En twee van de volgende: 1. Huiduitslag of bilaterale non-purulente conjunctivitis of mucocutane afwijkingen (mond, handen of voeten) 2. Hypotensie/shock 3. Tekenen van myocarddysfunctie, pericarditis, valvulitis, coronairafwijkingen (inclusief echografische bevindingen of verhoogd troponine/NT-proBNP) 4. Tekenen van coagulopathie (PT, APTT, verhoogde d-dimeren) 5. Acute gastro-intestinale verschijnselen (diarree, braken of buikpijn)	Klinisch dermate ernstig ziek waarvoor ziekenhuisopname. Bewijs van betrokkenheid van ≥2 orgaansystemen (cardiaal, renaal, respiratoir, hematologisch, gastro-intestinaal, dermatologisch of neurologisch).	Bewijs van betrokkenheid van (een of meerdere) orgaan dysfunctie (shock, cardiaal, respiratoir, renaal, gastro-intestinaal of neurologisch). Klinische kenmerken volgens lijst in Bijlage 1.
Aanvullend onderzoek	Verhoogde inflammatiemarkers (BSE, CRP of procalcitonine)	Een of meer van de volgende uitslagen: verhoogd CRP, neutrofielen, bezinking, fibrinogeen, pro-calcitonine, d-dimeren, ferritine, LDH, IL-6 en/of verlaagde lymfocyten/albumine.	Uitslagen aanvullend onderzoek volgens lijst in Bijlage 1.
Bewijs van COVID-19	Aangetoonde COVID-19 infectie (RT-PCR, antigeen test of serologie) of gedocumenteerd contact met COVID-19 patiënt.	Positief voor COVID-19 infectie (RT-PCR, antigeen test of serologie) of gedocumenteerd contact met COVID-19 (verdachte) patiënt binnen periode van 4 weken voor aanvang klachten.	Diagnostiek kan zowel positief als negatief zijn. Epidemiologische link is voldoende.
Voorwaarde(n)	Geen andere voor de hand liggende microbiële verwekker van inflammatie, zoals bacteriële sepsis, stafylokokken of streptokokken toxic shock syndroom.	Geen andere voor de hand liggende diagnose	Exclusie van andere microbiële oorzaken zoals sepsis, stafylokokken of streptokokken toxic shock syndromen of infecties geassocieerd met myocarditis zoals het enterovirus.
Opmerkingen	Patiënt moet voldoende aan alle bovenstaande criteria.	Patiënt moet voldoende aan alle bovenstaande criteria. Patiënten die voldoen aan definitie Kawasaki dienen ook gerapporteerd te worden indien ze ook aan de MIS-C definitie voldoen. Overweeg MIS-C bij mortaliteit en een bewijs van COVID-19 infectie.	Patiënten kunnen ook deels of volledig voldoen aan de definitie Kawasaki. In afwachting van microbiële uitslagen mag geen vertraging optreden in het zoeken van advies van een expert.

Bij landelijke inventarisatie lijkt de definitie volgens de WHO-criteria² het meest gebruikt:

Kinderen en adolescenten 0-19 jaar met koorts ≥ 3 dagen

EN twee van de volgende kenmerken:

1. Huiduitslag of bilaterale non-purulente conjunctivitis of mucocutane inflammatie (mond, handen of voeten)
2. Hypotensie/shock
3. Tekenen van myocarddysfunctie: pericarditis, valvulitis, coronairafwijkingen (inclusief echografische bevindingen of verhoogd troponine/NT-proBNP)
4. Tekenen van coagulopathie (PT, APTT, verhoogde d-dimeren)
5. Acute gastro-intestinale verschijnselen (diarree, braken of buikpijn)

EN verhoogde inflammatiemarkers (BSE, CRP of procalcitonine)

EN geen andere voor de hand liggende microbiële verwekker van inflammatie, zoals bacteriële sepsis, staphylococcen of streptococcen toxic shock syndroom

EN Aangetoonde COVID-19 infectie (RT-PCR, antigeen test of serologie), of gedocumenteerd contact met COVID-19 patiënt.

Aandachtspunten anamnese

- Contact met COVID19 of luchtwegklachten in gezin afgelopen weken (MIS-C treedt meestal op in de periode 2-6 weken na infectie)
- Doorgemaakte (luchtweg)infecties in de voorafgaande weken
- Exacte moment van ontstaan en duur van doorgemaakte klachten

Aandachtspunten lichamelijk onderzoek

- Zoek actief naar bijvoorbeeld: conjunctivitis, huiduitslag, oedemen (handen, voeten of gegeneraliseerd), lymfadenopathie, aardbeientong, mucosale laesies.
- Verricht adequaat abdominaal onderzoek in verband met frequente buikklachten
- Wees alert op een eventueel vergrote lever (mogelijk passend bij decompensatio cordis of andere tekenen van circulatoire insufficiëntie).

Noot: zie voor alle veel voorkomende symptomen bij MIS-C appendix 1 en [2^{4,5,6}](#).

3. Diagnostiek bij verdenking MIS-C

Primaire evaluatie (bij eerste presentatie) ^{7,8}

Klinische chemie:

- Volledig bloedbeeld, leukocyten differentiatie
- CRP, BSE, ferritine, procalcitonine (indien beschikbaar overwegen: soluble-IL2 receptor, IL-18, IL-6)
- Ureum, kreatinine, cystatine C
- ASAT, ALAT, AF, bilirubine, albumine, LDH, triglyceriden, CK
- Bloedgas, lactaat, glucose
- Troponine, NT-pro-BNP
- APTT, PT, fibrinogeen, D-dimeer
- Spijtplasma, spijtserum (**LET OP: afname serologie alvorens eerste gift IVIG!**)
- Urinesediment (op indicatie: urinekweek)

Microbiologie/virologie:

- Bloedkweek
- Nasopharynx uitstrijk (danwel BAL of diep uitzuigsel in geval van intubatie) op respiratoir PCR-panel inclusief SARS-COV-2
- Serologie uit (spijt)serum: SARS-COV-2
- Indien verdenking toxic shock syndrome: keelwat op banale kweek (inclusief GAS)
- Indien respiratoir PCR-panel en serologie negatief: feces PCR SARS-COV-2
- Indien hoge dosis prednisolon worden gegeven kan het raadzaam zijn van tevoren een IGRA (Quantiferon-test) af te nemen. Indien tevens biologicals nodig zijn is deze namelijk in later stadium niet meer betrouwbaar te interpreteren.

Overig aanvullend onderzoek:

- ECG: ST-elevatie/depressie, geleiding- en repolarisatiestoornissen
- X-thorax: infiltratieve afwijkingen, pleurale effusie
- Echo cor: aandacht voor ventrikel- en klepfunctie, aanwijzingen peri-/myocarditis, pericard effusie en de coronairen. Voor de beoordeling van coronair dimensies kan gebruik worden gemaakt van de Z-scores/criteria zoals deze ook worden gebruikt bij de Ziekte van Kawasaki.

Noot: over het algemeen is het raadzaam de cardiale evaluatie vroeg in de acute fase te verrichten, hier kan echter beargumenteerd van afgeweken worden.

Op indicatie (afhankelijk van de kliniek/differentiaal diagnose en eventueel uit spijsmateriaal)

Verdenking 'acute COVID-19' en/of respiratoire symptomen:

- CT-thorax: infiltratieve afwijkingen zoals beschreven bij COVID-19 (indien met contrast: coronair aneurysmata, bij volwassenen longembolieën)

Verdenking op (virale) myocarditis:

- Serologie: EBV/CMV, AST/anti-DNAse, Borrelia, Coxiella en Mycoplasma. Op indicatie: HHV-6, VZV, Rubella.
- Keelwat: PCR enterovirus, parechovirus (adenovirus indien niet in standaard respiratoir PCR-panel)
- Feces: PCR enterovirus, parechovirus

Verdenking 'acute buik':

- Amylase, lipase
- Echo-abdomen: lymfadenopathie, ascites, hepatosplenomegalie, tekenen van ileïtis/colitis/appendicitis.
- Consult Chirurgie

Verdenking op inflammatoire ziekte anderszins:

- Auto-antistoffen afhankelijk van klinisch beeld
- Bij visusklachten: consult oogarts (uveitis)

Veel voorkomende laboratorium afwijkingen

Hematologisch	- Anemie - Leukocytose (met name neutrofielen) - Lymfocytopenie
Inflammatie	- Verhoogd CRP, ferritine, procalcitonine - Verhoogde bezinking
Lever/nierfunctie	- Verlaagd albumine - Verhoogde transaminasen - Verhoogd creatinine kinase - Verhoogd kreatinine (of cystatine C)
Stolling	- Verhoogd fibrinogeen - Verhoogde D-dimeren
Cardiaal	- Verhoogd troponine - Verhoogd NT-proBNP

Noot: zie voor alle laboratorium afwijkingen bij MIS-C appendix 2 (inclusief bereik van getallen)⁵.

4. Behandeling

Over het algemeen geldt ten aanzien van de behandeling van MIS-C dat laagdrempelig overleg dient plaats te vinden met een van de eerder genoemde specialisten betrokken bij het ziektebeeld.

Acute opvang

Opvang en stabilisatie volgens de Advanced Pediatric Life Support (APLS). Gedurende opvang is het belangrijk het volgende in acht te nemen:

- Beschouw de patiënt als COVID-verdacht, en pas isolatie- en persoonlijke beschermingsmaatregelen toe volgens lokaal geldende protocollen totdat besmettelijke COVID-19 is uitgesloten.
- Wees alert op de mogelijkheid van een linker-ventrikeldysfunctie, een te liberaal vullingsbeleid kan bij deze patiënten een averechts effect hebben. Vul met 10 ml/kg per keer.
- Bij vitaal bedreigde patiënten geldt de verwijzing voor PICU zorg conform geldende regionale afspraken.
- Ten aanzien van de hemodynamische toestand dient laagdrempelig overleg plaats te vinden met een kindercardioloog of kinderintensivist.
- Inotrope ondersteuning is nodig bij ongeveer 50% van de MIS-C patiënten. Eventueel kan inotropie in overleg met een kinderintensivist alvast perifeer gestart worden. Indien dit niet nodig is, en adequate cardiologische evaluatie/follow-up is gewaarborgd, kan de behandeling na overleg met de betrokken sub specialisten plaatsvinden in een algemeen ziekenhuis.

Antibiotica beleid

- Het klinisch beeld van MIS-C kan veel overeenkomsten tonen met ziektebeelden zoals een sepsis of het toxic shock syndrome.
- Bij twijfel over de diagnose dient adequate diagnostiek te worden ingezet naar andere ziektebeelden en therapie gestart te worden op basis van lokale antibiotica protocollen of SWABID kinderen richtlijn.
- Indien het klinisch beeld lijkt op een toxic shock syndrome, is aanvullende behandeling met clindamycine aangewezen.

Immuun-modulatie

Gebaseerd op lokale protocollen, NYC guideline, American College of Rheumatology Clinical Guidance, Britse consensus guideline⁹⁻¹¹.

MIS-C zonder hemodynamische problemen of risicofactoren*
IVIGs 2 g/kg in 1 gift in 16-24 uur
<i>EN</i>
Bepaal indicatie LMWH en/of dosering carbasalaatcalcium (zie pagina 11-12)
<i>EN</i>
Overweeg prednisolon 2 mg/kg/dag (zie noot).
MIS-C met hemodynamische problemen of risicofactoren*
Methylprednisolon IV 15-30 mg/kg in 2 uur (max 1 gram/dag) gedurende 3 dgn OF prednisolon IV 2 mg/kg per dag gedurende 5 tot 7 dgn (daarna geleidelijk afbouwen)
<i>EN</i>
IVIGs 2 g/kg in 1 gift in 16-24 uur (indien sprake van verminderde volumebelasting kan de totale dosering in 2 of 4 dagen worden gegeven en/of een meer geconcentreerde oplossing IVIGs worden overwogen)
<i>EN</i>
Bepaal indicatie LMWH en/of dosering carbasalaatcalcium (zie pagina 11-12)
Indien persisterende koorts na 24-48 uur therapie en/of progressief ziek
Overwegingen in overleg met een sub specialist: - Prednisolon indien nog niet gehad - Tweede gift IVIGs 2 g/kg - Anticytokine therapie (afhankelijk van lokale afspraken en meest recente inzichten): ○ infliximab indien overwegend Kawasaki kenmerken <i>OF</i> ○ anakinra indien overwegend cytokine storm / macrofaag activatie syndroom kenmerken <i>OF</i> ○ tocilizumab, met name ter overweging bij PCR-positieve patiënten

* Risicofactoren: ernstig zieke patiënt, beeld gelijkend op toxic-shock syndrome, myocardi-dysfunctie, coronair afwijkingen of zuigeling <12 maanden.

Noot: er is geen harde aanbeveling mogelijk over de keuze van alleen IVIGs versus IVIGs plus prednisolon. Er zijn echter aanwijzingen dat behandeling met prednisolon plus IVIGs tot betere uitkomsten leidt dan IVIGs alleen (retrospectief cohort onderzoek)¹².

Antistolling en trombocytenaggregatieremming

Patiënten met MIS-C hebben een verhoogd risico op trombotische complicaties, bijvoorbeeld wanneer er sprake is van ernstige myocarddysfunctie. Daarnaast hebben zij mogelijk ook een risico op veneuze trombo-embolische events zoals een longembolie als gevolg van de hypercoagulabiliteit geassocieerd met COVID-19.

Profylactische antistolling met laag-moleculairgewicht heparine (LMWH)

Dit gedeelte is opgenomen in het overzicht volgens het advies van de landelijke werkgroep Pediatrische Trombose en Stroke van de NVK sectie Kinderhematologie. Zie over pediatrische SARS-CoV-2/COVID-19 en coagulopathie ook Del Borello et al en Goldberg et al ^{13,14}.

Hierbij is het belangrijk het volgende in acht te nemen:

- Let op bij trombocytopenie: overleg met een kinderhematoloog ten aanzien van een trombocytentransfusie danwel aanpassen van de antistollingsdosering.
- Voorzichtigheid bij ernstige lever- of nierinsufficiëntie (overweeg bij slechte nierfunctie doserings aanpassing of over te gaan op dalteparine in overleg met een kinderhematoloog).

Tabel 4. Profylactisch antistollingsadvies per patiënt categorie

Let op: indien geen indicatie LMWH is er wel een indicatie voor trombocytenaggregatie remming!

Categorie	Advies
Leeftijd <12 jaar op de kinderafdeling	Geen standaard indicatie voor LMWH. Bij risicofactoren* overleg met een kinderhematoloog.
Leeftijd >12 jaar op kinderafdeling	1dd LMWH in profylactische dosering volgens kinderformularium met een maximale dosering van 2850 E nadroparine /2500 E dalteparine.
Alle kinderen op intensive care	1dd LMWH in profylactische dosering volgens kinderformularium met een <u>hogere maximale dosering</u> van 5700 E nadroparine /5000 E dalteparine.

* Risicofactoren: trombotische complicaties zoals trombose in voorgeschiedenis, centraal veneuze lijn, slechte linker ventrikel functie, beademing, obesitas, positieve familie anamnese of bekende trombofilie.

Duur antistolling: staken bij ontslag, tenzij multiële risicofactoren aanwezig (prednisolon, overgewicht, immobiel, slechte linker ventrikel functie, bekende trombofilie, trombose in VG). Dan staken in overleg met kinderhematoloog.

Trombose: Indien ondanks bovenstaand advies toch trombose optreedt, dan therapeutisch behandelen met 2dd LMWH (dosering volgens kinderformularium). Aangezien nierfunctieverlies vaker voorkomt, is monitoring (2x per week) van de anti-Xa spiegels bij een therapeutische dosering nodig om overdosering te voorkomen.

Verminderde ventrikelfunctie: Bij kinderen met een verminderde ventrikelfunctie wordt geadviseerd het antistollingsbeleid samen met zowel een kinderhematoloog als een kindercardioloog te maken.

Trombocytenaggregatie

Aangezien er onvoldoende literatuur beschikbaar is met betrekking tot dit onderwerp zijn de indicatiestelling en doseringsadviezen met betrekking tot carbasalaatcalcium overgenomen uit de huidige ziekte van Kawasaki behandel adviezen.

Indicatie: voorkomen van trombotische complicaties bij coronair afwijkingen.

Middel: carbasalaatcalcium.

Dosering: als trombocytenaggregatie-remmer (1dd 3-5 mg/kg/dag).

Duur: minimaal 6 weken, voorafgaande aan staken in principe echo-cor herhalen.

Relatieve contra-indicatie: bij patiënten die nog LMWH krijgen kan de lage dosis carbasalaatcalcium achterwege blijven tot de LMWH gestaakt is

NB 1:

Indien er **geen prednisolon** wordt gegeven, dan wordt conform de behandelprotocollen voor de ziekte van Kawasaki **gestart met een hoge dosis carbasalaatcalcium** 30 tot 50 mg/kg/dag (tot temperatuur genormaliseerd en CRP gedaald, daarna carbasalaatcalcium 1dd 3-5 mg/kg/dag)

NB 2:

Overweeg maagbescherming indien de patiënt prednisolon en carbasalaatcalcium krijgt.

5. Cardiologische evaluatie gedurende opname

Cardiologische betrokkenheid komt relatief veel voor bij patiënten met MIS-C en kan zeer snel progressief zijn ^{5,6}. Met name linkerventrikel dysfunctie (20-55%), dilatatie van de coronair arteriën (20%) en geleidingsstoornissen worden beschreven. Klepdysfunctie en pericardeffusie wordt minder vaak gezien.

Het doel van snelle uitgebreide cardiale evaluatie is: 1). Het beoordelen van de mate van cardiale betrokkenheid en 2) het creëren hemodynamische stabiliteit in geval van shock.

Na de acute fase en bij een met voldoende zekerheid gestelde diagnose MIS-C wordt geadviseerd onderstaande aanvullend onderzoek gedurende opname uit te voeren.

Kliniek:

Frequente evaluatie van de circulatoire toestand zoals bijvoorbeeld: cardiale klachten, lichamelijk onderzoek, vitale parameters, gewicht, vochtbalans en diurese.

Laboratoriumonderzoek:

Initieel dagelijks bepalen van troponine T en NT-proBNP. Bij opknappen van het klinisch beeld en/of dalen van deze parameters kan dit minder frequent.

ECG:

Na diagnose elke 24-48 uur herhalen aangezien hartritmestoornissen kunnen ontstaan.

Echo-cor:

Indien de patiënt nog opgenomen is wordt standaard 7-14 dagen na presentatie een echo-cor herhaald. Dit zal eventueel eerder en frequenter zijn afhankelijk van de (mate van) cardiale betrokkenheid.

Overige beeldvorming:

Afhankelijk van het klinisch beeld kan in overleg met een kindercardioloog overwogen worden om aanvullende beeldvorming in de vorm van een CT of MRI-scan te verrichten.

Antistolling:

Indien er cardiale afwijkingen zijn dient het antistollingsbeleid in overleg met een kindercardioloog en/of kinderhematoloog te worden gemaakt.

Opmerking: indien een MIS-C verdachte patiënt opgenomen is op een algemene kinderafdeling, hemodynamisch volledig in kaart is gebracht en vervolgens geen aanwijzingen zijn op cardiale betrokkenheid kan worden overwogen een aantal evaluaties minder frequent te laten plaatsvinden.

6. Overige aandachtspunten gedurende opname

Nierfunctie

Gezien het risico op acute nierinsufficiëntie (ANI) wordt geadviseerd actief de diurese en eventueel het serum kreatinine (en/of cystatine C) te vervolgen.

Er is sprake van ANI indien (een van onderstaande):

- er sprake is van een verminderde diurese van $< 0,5$ ml/kg/u gedurende 6-12 uur.
- het serum kreatinine 1,5 maal (of meer dan $26 \mu\text{mol/L}$ binnen 48 uur) is gestegen ten opzichte van de baseline concentratie.
- het serum cystatine C hoger is dan 1.11 mg/L .

Indien er sprake is van ANI is aanvullend onderzoek geïndiceerd:

- Dagelijks het serum kreatinine vervolgen
- Urineportie: eiwit/kreatinine ratio, natrium, kreatinine (samen met gelijktijdige serum afname voor bepalen fractionele natrium excretie).
- Bij kinderen met lisdiuretica zal een fractionele ureum excretie bepaald moeten worden.

Bij twijfel dient laagdrempelig te worden overlegd met een kindernefroloog. Indien er sprake is van AKI dient vlak voor ontslag een serum kreatinine en een urine eiwit/kreatinine ratio te worden bepaald aangezien deze uitslag voorspellend is voor de prognose op de lange termijn.

Voeding en mobilisatie

Gedurende opname dient er aandacht zijn voor een eventueel verminderde voedingstoestand met als gevolg 'muscle waisting' (o.a. spierpijn, laag albumine). Indien hier aanwijzingen voor zijn is het raadzaam vroegtijdig sondevoeding te starten. Mede in dit kader dient er ook aandacht te zijn voor mobilisatie bijvoorbeeld samen met een fysiotherapeut.

Neurologie

In de literatuur wordt neurologische betrokkenheid beschreven bij MIS-C, zoals bijvoorbeeld hoofdpijn, meningisme en een 'veranderde mentale toestand'. Aangezien hier nog weinig over bekend is wordt geadviseerd bij een afwijkend neurologisch onderzoek laagdrempelig een kinderneuroloog in consult te vragen.

7. Adviezen ten aanzien van follow-up

Naast de standaard cardiologische follow-up wordt geadviseerd de patiënt te vervolgen door een kinderimmunoloog of kinderreumatoloog. In perifere ziekenhuizen kan dit ook verricht worden door een algemeen kinderarts met kennis van het ziektebeeld.

Cardiaal

Echo-cor dient standaard te worden herhaald 7-14 dagen en 6-8 weken na eerste presentatie. Eerder en frequenter afhankelijk van de (mate van) cardiale betrokkenheid. Indien sprake is geweest van cardiale betrokkenheid wordt geadviseerd om ook na 6 maanden en 1 jaar na presentatie een echo-cor te herhalen.

Overige lange termijn follow-up dient gewaarborgd te zijn naar inzicht en afhankelijk van het beloop. Bijvoorbeeld bij patiënten met (status na) linker ventrikeldysfunctie (ejectiefractie <50%) kan na enkele maanden een MRI hart worden overwogen ter beoordeling van hartfunctie en aanwezigheid van fibrose (LGE opname). Bij symptomen van palpaties dient een holter en/of inspanningstest te worden overwogen.

Bij MIS-C patiënten met een verminderde linker ventrikel functie/myocarditis beeld wordt een tijdelijk sportverbod / inspanningsbeperking geadviseerd van 4-6 maanden.

Trombocytenaggregatie

Indien er geen cardiale complicaties zijn opgetreden kan na 6-8 weken de therapie met carbasalaatcalcium in overleg met de kindercardioloog worden gestaakt. Echter wanneer wel cardiovasculaire afwijkingen zijn vastgesteld, wordt geadviseerd dit te continueren tot een stabiele situatie is ontstaan of de vaatafwijkingen zijn verdwenen.

Corticosteroïden

Prednisolon kan worden afgebouwd bijvoorbeeld volgens onderstaand schema:

Stap 1: Prednisolon 1 mg/kg/d twee keer daags 5 dagen

Stap 2: Prednisolon 0,5 mg/kg/d eenmaal daags (in de ochtend) 5 dagen

Stap 3: Prednisolon 0,25 mg/kg/d eenmaal daags (in de ochtend) voor 5 dagen

Stap 4: Stop

Overweeg hier wederom het continueren van maagprotectie bij prednisolon in combinatie met carbasalaatcalcium.

Zorg na intensive care opname

Voor de poliklinische follow-up van ernstig zieke kinderen met MIS-C wordt verwezen naar de landelijke NVK richtlijn voor gestructureerde en gestandaardiseerde zorg van kinderen na opname op een PICU ([NVK Website: 'Richtlijn follow-up van kinderen na opname op een intensive care', 2017](#)).

Adviezen aan ouders

De huidige aanbeveling van het RIVM is om minimaal 3 maanden na toediening van IVIG levend verzwakte vaccins uit te stellen (in verband met mogelijk onvoldoende bescherming door interferentie). In enkele Nederlandse klinieken wordt hierin een termijn van 6-9 maanden

aangehouden. Het is raadzaam om ouders zelf contact te laten opnemen met het consultatiebureau om dit te bespreken en indien nodig het vaccinatieschema aan te passen.

Aan ouders wordt daarnaast de instructie gegeven om contact op te nemen bij:

- Koorts >38 graden (eventueel i.c.m. andere MIS-C klachten)
- Palpitaties of syncope
- Verminderde inspanningsintolerantie of benauwdheid.

8. Referenties

- 1 Jiang, L. *et al.* COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious Diseases* **20**, e276–e288, doi:10.1016/S1473-3099(20)30651-4 (2020).
- 2 *Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 WHO case definition*, <<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>> (
- 3 Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) CDC case definition.
- 4 Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19.
- 5 Ahmed, M. *et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine* **26**, doi:10.1016/j.eclinm.2020.100527 (2020).
- 6 Abrams, J. Y. *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2: A Systematic Review. *J Pediatr*, doi:10.1016/j.jpeds.2020.08.003 (2020).
- 7 DeLaroche, A. M. *et al.* Emergency department screening for multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in children. *The American Journal of Emergency Medicine*, doi:10.1016/j.ajem.2020.09.076.
- 8 CHOP Emergency Department, ICU and Inpatient Clinical Pathway for Evaluation of Possible Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C).
- 9 Harwood, R. *et al.* A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *The Lancet Child & Adolescent Health*, doi:10.1016/S2352-4642(20)30304-7.
- 10 Henderson, L. A. *et al.* American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis & Rheumatology* **72**, 1791–1805, doi:<https://doi.org/10.1002/art.41454> (2020).
- 11 Hennon, T. R. *et al.* COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*, 101232–101232, doi:10.1016/j.ppedcard.2020.101232 (2020).
- 12 Ouldali, N. *et al.* Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*, doi:10.1001/jama.2021.0694 %J JAMA (2021).
- 13 Del Borrello, G. *et al.* SARS-COV-2–associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **19**, 522–530, doi:<https://doi.org/10.1111/jth.15216> (2021).
- 14 Goldenberg, N. A. *et al.* Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19–related illness. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **18**, 3099–3105, doi:<https://doi.org/10.1111/jth.15073> (2020).

Bijlagen

Appendix 1 van de casus definitie PIMS-TS

Clinical and laboratory features:

Clinical

All:

- Persistent fever >38.5°C

Most:

- Oxygen requirement
- Hypotension

Some:

- Abdominal pain
- Confusion
- Conjunctivitis
- Cough
- Diarrhoea
- Headache
- Lymphadenopathy
- Mucus membrane changes
- Neck swelling
- Rash
- Resp symptoms
- Sore throat
- Swollen hands and feet
- Syncope
- Vomiting

Imaging and ECG

- Echo and ECG – myocarditis, valvulitis, pericardial effusion, coronary artery dilatation
- CXR – patchy symmetrical infiltrates, pleural effusion
- Abdo USS – colitis, ileitis, lymphadenopathy, ascites, hepatosplenomegaly
- CT chest – as for CXR – may demonstrate coronary artery abnormalities if with contrast

Laboratory

All:

- Abnormal Fibrinogen
- Absence of potential causative organisms (other than SARS-CoV-2)
- High CRP
- High D-Dimers
- High ferritin
- Hypoalbuminaemia
- Lymphopenia
- Neutrophilia in most – normal neutrophils in some

Some:

- Acute kidney injury
- Anaemia
- Coagulopathy
- High IL-10 (if available)*
- High IL-6 (if available)*
- Neutrophilia
- Proteinuria
- Raised CK
- Raised LDH
- Raised triglycerides
- Raised troponin
- Thrombocytopenia
- Transaminitis

*These assays are not widely available. CRP can be used as a surrogate marker for IL-6.

Appendix 2. Veel voorkomende symptomen bij MIS-C ^{5,6}

Persisterende koorts >38.5	Hoofdpijn
Buikpijn, braken en/of diarree	Verwardheid
Conjunctivitis	Collaps
Hoesten, keelpijn en/of respiratoire klachten	Lymfadenopathie
Lage zuurstofsaturatie	Huiduitslag
Pijn op de borst	Roodheid van de tong, lippen en/of pharynx
Hypotensie (cardiogene en/of vasoplege shock)	Vervellingen en/of zwelling extremititeiten

Appendix 3. Veel voorkomende laboratorium afwijkingen bij MIS-C

	# Patients	Mean $\pm$ SD	Ref. range
HEMATOLOGY			
White blood cell count ($10^3/\mu\text{L}$)	395	13.2 ± 0.8	4.0–12.0
Neutrophil (%)	276	80.7 ± 7.8	54–62
Lymphocyte (%)	306	9.8 ± 0.8	25–33
Hemoglobin (g/dL)	211	10.2 ± 0.8	11.5–14.5
Platelets ($10^3/\mu\text{L}$)	394	215 ± 11.4	150–450
LIVER and RENAL FUNCTION			
Albumin (g/dL)	337	2.8 ± 0.2	4.0–5.3
Creatinine (mg/dL)	158	0.9 ± 0.1	0.22–0.59
Alanine transaminase (U/L)	226	59.8 ± 4.1	5–45
Aspartate aminotransferase (U/L)	145	57.3 ± 5.3	15–50
INFLAMMATORY MARKERS			
C-reactive protein (mg/L)	439	160 ± 7.0	Male 0.6–7.9 Female 0.5–10.0
Ferritin (ng/mL)	303	977 ± 55.8	10–60
Procalcitonin (ng/mL)	312	30.5 ± 2.1	≤ 0.15
Lactate dehydrogenase (U/L)	300	478 ± 45.4	150–500
Interleukin-6 (pg/mL)	257	184 ± 15.6	≤ 1.8
Creatine kinase (U/L)	49	135 ± 46.0	5–130
COAGULATION			
D-dimer (mg/L)	349	3.5 ± 0.4	< 0.4
Fibrinogen (mg/dL)	267	499 ± 58.3	220–440
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	191	59.4 ± 9.1	0–20
CARDIAC*			
Troponin (ng/L)	281	494 ± 38.3	< 10
Brain natriuretic peptide (pg/mL)	147	3604 ± 352	0–100
Prohormone of brain natriuretic peptide (ng/L)	164	5854 ± 743	0–450

Reference (Ref.) ranges were obtained from Nelson Textbook of Pediatrics (we chose eight years as the age category provided the overall mean of included patients). *Data from Kaushik et al. was used for the normal cardiac values.

Pesce, M. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In: Kliegman RM, Behrman R, Jenson H, Stanton B, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2011. pp. 2943–2949.

Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Multi-institutional Study from New York City [published online ahead of print, 2020 Jun 14]. J Pediatr. 2020;S0022–3476(20)30,747–2. doi:10.1016/j.jpeds.2020.06.045.

Referentie: tabel afkomstig uit Ahmed, M. et al⁵.