

# Starten en aanpassen van immuunsuppressie voor nefrologische aandoeningen bij kinderen tijdens SARS-CoV2 pandemie; versie 20200401

## Sectie Kindernefrologie, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

### Afbakening van adviezen:

- Vanwege de huidige SARS-CoV2 pandemie heeft de Sectie Kindernefrologie enkele adviezen van de Richtlijnencommissie van de Nederlandse Federatie van Nefrologie (NFN) aangepast over starten en aanpassen van immunosuppressieve behandeling bij kinderen met primaire nierziekten of renale betrokkenheid bij systemische auto-immuunziekten en vasculitiden. Deze adviezen komen deels overeen met de (minder gedetailleerde) adviezen van de ERA-EDTA: <https://www.era-edta.org/en/covid-19-news-and-information/#toggle-id-4>
- Dit advies geldt **niet** voor kinderen met **auto-immuunziekten** (systemische auto-immuunziekten en vasculitiden) **zonder renale betrokkenheid**. Voor zover hier een NVK advies voor is wordt verwezen naar de website van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (<https://www.nvk.nl/over-nvk/vereniging/dossiers-en-standpunten/covid-19?dossierid=26542080>)
- Uitgangspunt bij niertransplantatie-patiënten is dat aanpassing van immuunsuppressie in principe **niet** geïndiceerd is en alleen plaats kan vinden in nauw overleg met het desbetreffende transplantatiecentrum
- Behandeling van Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) verandert snel en wisselt per centrum zodat het niet zinvol werd geacht om dit in deze richtlijn te beschrijven

### Inleiding:

- Covid-19 bij kinderen lijkt aanzienlijk minder ernstig te verlopen dan bij volwassenen. Voor algemene regels ten aanzien van beleid bij kinderen met een chronische ziekte, waaronder een chronische nierziekte, wordt verwezen naar het document "**Coronavirus (COVID-19) en kinderen en adolescenten met een chronische ziekte**" op de NVK website (<https://www.nvk.nl/over-nvk/vereniging/dossiers-en-standpunten/covid-19/document-covid-19?dossierid=26542080>)
- Tot op heden zijn er geen gevallen beschreven van kinderen behandeld met immuunsuppressie die een Covid-19 pneumonie doormaken. Door de vooralsnog zeer beperkte kennis van beloop van COVID-19 bij patiënten met immuunsuppressie zijn onderstaande adviezen voornamelijk gebaseerd op expert-opinion en zullen zij reeds op korte termijn aan verandering onderhevig zijn. Het is derhalve raadzaam om regelmatig de nieuwste versie van dit document te raadplegen
- Aangezien het zeker in dit Covid-19 tijdperk moeilijke beslissingen betreft bij zeldzame (renale) aandoeningen is het raadzaam om beslissingen zo veel mogelijk in teamverband te nemen en in overleg met landelijke expertisecentra. Uiteraard dient patiënt uitgebreid geïnformeerd te worden en betrokken te worden bij de keuze voor het uiteindelijke beleid
- 
- Als besloten wordt om immunosuppressieve medicatie aan te passen, is het raadzaam om laagdrempelig serologisch onderzoek naar activiteit van de onderliggende nierziekte en/of een nierbiopsie te verrichten/herhalen om beleid zo veel mogelijk te bepalen op basis van serologische activiteit en/of histologisch beeld van de nierziekte.
- Het is ook nog onduidelijk of er verschillen zullen zijn in beloop van Covid-19 tussen de verschillende immuunsuppressiva. In vitro wordt remming van virale replicatie gezien bij onder andere mycophenolaat mofetil (MMF) en calcineurineremmers (CNI's) maar het is de vraag of dit ook in vivo gebeurt. Daardoor is het volstrekt onvoorspelbaar wat het netto effect is in de patiënt. Uitgangspunt voor patiënten behandeld met immuunsuppressie zonder Covid-19 is om de immuunsuppressie niet aan te passen.
- Voor de adviezen wordt waar mogelijk onderscheid gemaakt in patiënten die naast het verhoogde risico door hun nierziekte en hypertensie op beloop van Covid-19 geen andere risicofactoren hebben en patiënten die op basis van comorbiditeit vermoedelijk een hoger risico hebben op een ongunstig beloop van Covid-19, naar analogie van de situatie bij volwassenen:

# Starten en aanpassen van immuunsuppressie voor nefrologische aandoeningen bij kinderen tijdens SARS-CoV2 pandemie; versie 20200401

## Sectie Kindernefrologie, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

- Diabetes mellitus
- Chronische longziekte
- Cardiovasculaire ziekte
- Hartfalen
- Actieve maligniteit
- Er is helaas nog geen commerciële ELISA bepaling voor antistoffen tegen SARS-CoV-2 routinematig beschikbaar die onderstaande beslissingen eenvoudiger zouden maken.

### Starten van immunosuppressie in het algemeen (inductiefase):

- Het is risicovol om immunosuppressie te starten bij patiënten met een actieve infectie, waaronder mogelijk (nog) asymptomatische Covid-19. Het is daarom raadzaam om vóór start van inductiefase met immunosuppressie laagdrempelig een PCR op SARS-CoV-2 in neusuitstrijk te verrichten bij patiënten met klachten verdacht voor Covid-19 en patiënten met recent contact met personen met (verdenking op) Covid-19. Het risico van progressie van en het ontstaan van irreversibele orgaanschade door de onderliggende ziekte door het niet starten van immunosuppressie moet worden meegewogen in het besluit om geen immunosuppressie te starten.
- Bij keuze voor type behandeling is er op dit moment nog geen enkel bewijs dat rituximab minder kans op problemen bij Covid-19 zou geven dan cyclofosfamide omdat studies zoals RAVE etc. geen grote verschillen in virale infecties laten zien. Oraal cyclofosfamide heeft daarbij het voordeel dat je bij leukopenie of klachten passend bij Covid-19 de behandeling direct kunt stoppen terwijl intraveneuze toediening van cyclofosfamide en rituximab nog langdurig kunnen doorwerken.

#### 1. *Starten van immuunsuppressie bij primaire nierziekte*

- Bij idiopathisch nefrotisch syndroom wegen de nadelen van het niet behandelen van het nefrotisch syndroom zwaarder dan de mogelijk ongunstige invloed van behandeling met steroiden op het beloop van een Covid-19. Bij een nieuw nefrotisch syndroom wordt behandeld volgens het gebruikelijke protocol.
- Bij progressieve nierinsufficiëntie door een onderliggende inflammatoire nierziekte, zal de kans op gunstig effect van immuunsuppressie afgewogen moeten worden tegen (onzekere) kans op ongunstiger beloop van Covid-19. Gezien het lage risico op een ongunstig beloop van een Covid-19 bij kinderen zal in het algemeen wel gekozen worden voor immunosuppressieve behandeling.

#### 2. *Starten van immuunsuppressie bij renale betrokkenheid bij systeemziekte of vasculitis zonder betrokkenheid van andere vitale organen*

- Bij patiënten in deze groep die tevens bewezen progressieve nierinsufficiëntie hebben zal uitstel van start van immuunsuppressie leiden tot irreversibel nierfunctieverlies en eindstadium nierfalen op relatief korte termijn hetgeen kans op ongunstig beloop van Covid-19 mogelijk ook zal verhogen. Aangezien kans op succes van behandeling mede afhankelijk is van mate van chronische schade zal er laagdrempelig een nierbiopsie verricht moeten worden.

#### 3. *Starten van immuunsuppressie bij renale betrokkenheid bij systeemziekte of vasculitis met betrokkenheid van andere vitale organen zoals longen*

- Bij deze patiënten is er sowieso een zeer hoog risico op overlijden en zal start van immuunsuppressie alleen eventueel uitgesteld moeten worden als er sprake is van (verdenking op) actieve Covid-19 pneumonie, bij voorkeur bevestigd met positieve PCR

### Aanpassen van immuunsuppressie (en RAAS blokkade) voorafgaand aan Covid-19 (tijdens inductiefase of onderhoudsfase)

## **Starten en aanpassen van immuunsuppressie voor nefrologische aandoeningen bij kinderen tijdens SARS-CoV2 pandemie; versie 20200401**

### **Sectie Kindernefrologie, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde**

- Zo lang er geen sprake is van (verdenking op) Covid-19 wordt geadviseerd om immunosuppressieve medicatie ongewijzigd te continueren en dus niet al op voorhand te verminderen. Dit om het risico van recidief of flare van de onderliggende ziekte of rejectie van een orgaantransplantaat te minimaliseren en te voorkomen dat er opnieuw inductietherapie gegeven moet worden. (<https://www.nvk.nl/over-nvk/vereniging/dossiers-en-standpunten/covid-19/document-covid-19?dossierid=26542080>)
- Bij patiënten die tijdens onderhoudsfase met rituximab behandeld worden kan overwogen worden om bij stabiele partiële of complete remissie toediening van rituximab uit te stellen totdat B-cellen terugkeren. Er zijn echter geen aanwijzingen dat dit zinvol is.
- Bij patiënten met renale betrokkenheid bij systeemziekte of vasculitis en een hoger risico op ongunstig beloop van een Covid-19 kan overwogen worden om afhankelijk van respons op de therapie de termijn van inductiebehandeling in te korten en vroeger over te gaan op 'mildere' onderhoudsmedicatie (met name vervanging van cyclofosfamide en MMF door azathioprine) Dit kan de onderliggende nierziekte echter nadelig beïnvloeden en een ongunstig beloop van Covid-19 is bij kinderen uitermate zeldzaam.
- Gezien de grote voordelen van blokkade van het renine-angiotensine-aldoseteronsysteem (RAAS) bij de meeste patiënten met glomerulaire aandoeningen en het ontbreken van overtuigende bewijzen dat RAAS-blokkade het beloop van Covid-19 ongunstig beïnvloedt, dienen deze middelen gecontinueerd te worden. Bij koorts, dehydratie of lage bloeddruk kunnen deze middelen wel tijdelijk gestaakt worden.

### **Aanpassen van immuunsuppressie voor renale indicatie bij vermoede of bewezen Covid-19**

- Bij klinische verdenking op Covid-19 dient gehandeld te worden conform de richtlijn van het ziekenhuis / RIVM.
- Risico van vermindering van immuunsuppressie zal afhankelijk zijn van indicatie, renale ziekteactiviteit, betrokkenheid van andere vitale organen en fase van behandeling (inductie of onderhoudsfase)
- Het risico van vermindering van immuunsuppressie zal moeten worden afgewogen tegen het risico op ongunstig beloop van Covid-19 en zal derhalve laagdrempeliger dienen te gebeuren bij patiënten met hoger risico op ongunstig beloop en patiënten met minder 'harde' indicatie voor onafgebroken continueren van immuunsuppressie. Ook hier geldt dat dit het beloop van de onderliggende nierziekte nadelig kan beïnvloeden en dat een ongunstig beloop van Covid-19 bij kinderen uitermate zeldzaam is. In het algemeen kunnen onderstaande adviezen als leidraad gebruikt worden bij patiënten met immuunsuppressie en (verdenking op) Covid-19. Onderstaand beleid geldt niet voor niertransplantatiepatiënten; hier geldt altijd overleggen met het transplantatiecentrum:
  - o Verdenking op Covid-19 met milde klachten zonder opname: immuunsuppressie niet wijzigen
  - o Opname op verpleegafdeling: overweeg de voor- en nadelen van het verminderen van immuunsuppressie bij alle Covid-19 hoog risico patiënten in zowel inductie- als onderhoudsfase en bij patiënten met minder 'harde' indicatie voor onverminderd continueren van immuunsuppressie in onderhoudsfase
  - o koorts:
    - toediening van biological zoals rituximab uitstellen totdat problemen voorbij zijn. Alleen eculizumab dient gecontinueerd te worden of in overleg met aHUS werkgroep zelfs gestart te worden bij (recidief) aHUS geluxeerd door Covid-19 (overeenkomstig het advies van aHUS-werkgroep: <http://cureihus.nl/nieuws/covid-19-coronavirus-en-ahus/>). Hetzelfde geldt voor patiënten met C3 nefropathie die behandeld worden met eculizumab. Bij eculizumab dient bij koorts niet alleen een infectie met SARS-CoV-2

## **Starten en aanpassen van immuunsuppressie voor nefrologische aandoeningen bij kinderen tijdens SARS-CoV2 pandemie; versie 20200401**

### **Sectie Kindernefrologie, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde**

- uitgesloten te worden maar ook infectie met meningococci. Op theoretische gronden zou het ook verstandig kunnen zijn om de IL6 remmer tocilizumab te continueren
- zo mogelijk stoppen met middelen die beenmergsuppressie geven zoals azathioprine, MMF en methotrexaat en pas hervatten als problemen achter de rug zijn
  - Corticosteroïden continueren en zo nodig aanpassen volgens de richtlijn stressdosering corticosteroïden van het ziekenhuis. dyspneu en/of zuurstofbehoefte: immuunsuppressie met uitzondering van prednison zo veel mogelijk verminderen tenzij er tijdens inductiefase een vitale indicatie bestaat in verband met bedreigde vitale organen anders dan de nieren
  - IC en beademing: alle immuunsuppressie met uitzondering van prednison stoppen
    - \*Er zijn geen data betreffende steroïden en COVID-19: in theorie zouden milde doseringen steroïden gunstig kunnen zijn. Echter, er wordt ook gepostuleerd dat bij het ontwikkelen van pulmonale afwijkingen steroïden de mortaliteit verhogen door verlenging van virale uitscheiding. Dit betreft m.n. extrapolatie van onderzoek bij MERS-CoV met relatie hoge dosering steroïden bij ernstig zieke IC-patiënten
  - Bij de behandeling van Covid-19 met (hydroxy)chloroquine en/of antivirale therapie dient rekening te worden gehouden met interacties met de verschillende immuunsuppressiva zoals CNI's en met de bijwerkingen (o.a. verlenging van QTc). Zie hiervoor de Webinar op de site van de NVK: <https://www.nvk.nl/over-nvk/vereniging/dossiers-en-standpunten/covid-19/webinars-covid-19?dossierid=26542080>

#### **Adviezen voor patiënten:**

- Verminder of stop immuunsuppressie (afweersonderdrukkende medicijnen) nooit zonder overleg met uw behandelaar
- Vermijd zo veel mogelijk alle contacten met niet-familieleden
- Pas consequent goede handhygiëne toe
- hoest en nies in de binnenkant van je elleboog
- gebruik papieren zakdoekjes
- geen handen schudden
- blijf thuis als je verkoudheidsklachten krijgt
- Vervang poliklinische (fysieke) controles zo veel mogelijk door telefonisch consulten

#### Referenties:

J.H. Stone et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med 2010;363:221-232.

M. Vaduganathan et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020. DOI: 10.1056/NEJMSr2005760