

Leidraad Behandelopties COVID-19, NVK, versie 24-11-2020

Beste collega's,

De NVK ontvangt veel vragen over een richtlijn voor de behandeling van COVID-19 patiënten. Er is nog weinig bekend over COVID-19 en de behandeling bij kinderen. Op basis van consensus, ratio en de beschikbare literatuur is vanuit verschillende secties binnen de NVK onderstaand advies geformuleerd. Dit beleid is afgestemd met de NVALT (Nederlandse Vereniging voor Artsen voor Longziekten en Tuberculose) en de Federatie Medisch Specialististen (FMS). Dit document wordt geüpdatet aan de hand van nieuwe literatuur.

Disclaimer

Deze leidraad is zo goed als mogelijk samengesteld maar ook in korte tijd en derhalve niet via de gebruikelijke route vastgesteld. Het zal onvolledig zijn door hiaten in kennis en hiaten in de geraadpleegde literatuur. Geraadpleegde bronnen zijn vermeld. Gaandeweg zal de inhoud verbeteren, maar kan de inhoud door voortschrijdend inzicht ook op onderdelen gaan veranderen. Elk ziekenhuis staat het natuurlijk vrij om aan de hand hiervan eigen beleid te maken. Daarnaast adviseren wij om contact op te nemen met de regionale academische ziekenhuizen voor behandeladvies.

Met vriendelijke groeten,

Namens de Sectie Pediatrische Infectieziekten & Immunologie: Dr. P.L.A. Fraaij, Prof. Dr. T.W. Kuijpers, Dr. D. Pajkr

Namens de Sectie Kinderlongziekten: C.L.H. Brackel, Dr. P.J.F.M. Merkus

Namens de Sectie Intensive Care Kinderen: Prof. Dr. J.B.M. van Woensel

Namens de Expertisegroep Geneesmiddelen: Prof. Dr. S.N. de Wildt

Namens het NVK-bestuur: K.E. Illy

INHOUD

1. Achtergrond

1a. Incidentie en beloop

1b. Preventie

2. Diagnostiek

3. Behandeling COVID bij kinderen

3.1 Trombotische complicaties bij COVID-19 patiënten

3.2 Behandeling immuungecompromitteerde patiënten

3.3 Behandeling immuungecompromitteerde patiënten met COVID-19

3.4 Behandeling onderliggende longproblematiek

4. Beschermingsmaatregelen personeel

5. Bijlage: Achtergrond informatie middelen

1. Achtergrond, incidentie en beloop

Het Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-COV-2) is momenteel verantwoordelijk voor een ernstige pandemie. Dit virus leidt tot de ziekte COVID-19.

In Nederland is gemiddeld 5.1% van de COVID-19 patiënten jonger dan 19 jaar en slechts een klein deel wordt opgenomen in het ziekenhuis. Deze data zijn afhankelijk van testmogelijkheden en nationaal testbeleid.

Klinische kenmerken bij volwassenen variëren van milde respiratoire klachten tot een ernstige pneumonie met multi-orgaan falen. COVID-19 bij kinderen verloopt minder ernstig. Bij meer dan 90% van de kinderen met PCR bevestigde SARS-CoV-2 infectie is er sprake van geen, milde dan wel matige symptomen. In studieverband was bij 5.2 % opname nodig, vergelijkbaar met de Nederlandse data. Een recente review beschreef 651 opgenomen kinderen en jongeren jonger dan 19 jaar, welke waren opgenomen met COVID-19. De gemiddelde leeftijd was 4.6 jaar. 18% werd opgenomen op de intensive care. De belangrijkste klachten bij presentatie zijn koorts (70%), hoesten (39%), misselijkheid/braken (32%) en dyspnoe (30%). 11% van hen voldeed aan de criteria voor MIS-C (*multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents, temporarily related to coronavirus disease 2019*). In een clusteranalyse bleek sprake van 3 fenotypes, namelijk respiratoire ziekte, met het beeld van een bovenste en onderste luchtweginfectie, klachten van algehele malaise en gastro-enteritis (hoofdpijn, spierpijn, braken, diarree, conjunctivitis, lymfadenopathie, in deze groep valt ook MIS-C) en een laagfrequent voorkomend neurologisch cluster met symptomen van insulpen en verwardheid. Er is overlap tussen deze clusters. Bij respectievelijk 42% van deze patiëntengroep was sprake van comorbiditeit.

De (inter)nationale verspreiding van Corona wordt bijgehouden op verschillende websites:
<https://www.rivm.nl/coronavirus-kaart-van-nederland-per-gemeente>
<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

Bronnen:

1. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica* 2020, doi:10.1111/apa.15270.
2. Swann WV, Holden KA, Turtle L et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020; 370:m3249.

2. Diagnostiek

Er is sprake van een verdenking op COVID-19 indien de patiënt ten minste een van de volgende klachten heeft op basis van klinisch beeld/verdenking:

- respiratoire klachten (verkouden, hoesten, keelpijn, kortademigheid)
- saturatie <92%
- anamnestic koorts >38 C (zonder focus)
- diarree/bovenbuik-klachten
- griepverschijnselen
- smaak-/reukverlies

Wie moet worden getest?

Basis-adviezen met betrekking tot testen op COVID-19 van kinderen die worden gezien op de SEH of polikliniek:

- Alle kinderen met matige of ernstige luchtwegklachten (hoesten of benauwdheid)

Daarnaast alle kinderen met een opname indicatie en:

- Milde luchtwegklachten (loopneus of niezen of keelpijn)
- Koorts e.c.i.
- Acuut verlies van reuk of smaak
- Symptomen die passen bij het inflammatoir syndroom (PIMS)
- Astma-exacerbatie
- Een huisgenoot die COVID-19 positief is

Aanvullende test-adviezen indien kind afkomstig uit regio in NL met hoge COVID-19-prevalentie (niveau 3, “ernstig”):

- Kinderen met gastro-enteritis en opname-indicatie
- Kinderen met koorts e.c.i.

Hoe wordt getest?

Er bestaan verschillende testmaterialen, raadpleeg hiervoor uw lokaal protocol.

Sneltest

Op dit moment wordt nog afgeraden om alleen een antigeen sneltest te doen als diagnostische test. Op een positieve antigeentest kan wel snel worden gehandeld, maar een negatieve testuitslag moet worden bevestigd met PCR. Omdat de kans dat kinderen zich presenteren met klinische Covid-19 erg klein is, zul je dus veel antigeentesten moeten doen om een enkele positieve te vinden. Tegenwoordig kun je in bijna alle Nederlandse ziekenhuizen 24/7 een SARS-PCR krijgen, dus dit heeft dan de voorkeur.

Radiologisch onderzoek:

Bij kinderen met COVID-19 met milde respiratoire klachten is de CT thorax normaal in 35-50% van de patiënten, de sensitiviteit van de CT thorax is daarmee 50-74%, en dus onvoldoende als diagnostische test. (Merkus, ERJ 2020). Overweeg met name een CT thorax bij kinderen met ernstige respiratoire insufficiëntie om comorbiditeit uit te sluiten (met name longembolie). De incidentie hiervan bij kinderen is nog niet bekend.

Bij bewezen COVID-19 infectie:

Afname CRP, lymfocyten (leucocytendifferentiatie),
Overweeg (zeker bij verdenking hyperinflammatie): PCT (procalcitonine), albumine, feritine, NT-proBNP, ASAT, ALAT, troponine, D-dimeren en LDH.

Bij ernstige of kritische (dus opgenomen) patiënten wordt geadviseerd ook te screenen op co-infecties met andere virale (bijvoorbeeld influenza) en bacteriële infecties. Co-infecties zijn beschreven in de literatuur.

Bronnen:

Fan BE, Lim KGE, Chong VCL et al. COVID-19 and mycoplasma pneumoniae co-infectio. Am J. Hematol 2020 mar 15. (Epub ahead of print) (case-report).

Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. Clin Chem Lab Med 2020 Mar 16. Epub ahead of print.

Ye G, Li Y, Lu M, Chen S et al. Experience of different upper respiratory tract sampling strategies for detection of COVID-19. J. Hosp Inf 2020 Mar 12. Epub ahead of print.

Huangin H, Qingfeng L, Fan M et al. SARS-CoV-2 RNA more readily detected in sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patient. Lancet Inf. Dis 2020 mar 12, epub ahead of print.

Merkus PJFM, Klein WM. Value of Chest CT as COVID 19 screening tool in children. Eur Resp J. 2020.

3. Behandeling COVID-19 bij kinderen:

Voor de beschikbare behandelopties bij kinderen wordt verwezen naar het document 'Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2)' op de site van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB, <https://swab.nl/nl/covid-19>). Ter behandeling van bacteriële superinfecties wordt bij alle patiënten geadviseerd te starten met intraveneuze behandeling van community acquired pneumonie volgens lokaal protocol gedurende vijf dagen.

Voor de behandeling van MIS-C/PIMS-TS volgt een separaat behandeladvies.

3.1 Trombotische complicaties bij COVID-19 patiënten

Uit steeds meer data blijkt dat volwassen patiënten met COVID-19 een grote kans hebben op trombo-embolische complicaties door een gestoorde inflammatoire response en een gestoorde stollingsreactie. Het gaat hierbij om longembolieën, maar ook om lijntromboses, diepe veneuze tromboses (DVT) en arteriële tromboses. Dit is vooral zo bij patiënten opgenomen op de ICU, maar mogelijk ook bij patiënten op de gewone afdeling.

Bij 15 tot 20% van de ICU-patiënten blijken trombo-embolische complicaties te ontstaan onder profylaxe met een hoog-profylactische dosering met nadroparine van 1dd 5700 E sc. Deze complicaties lijken met name op te treden bij patiënten met hoge D-dimeren en IL6, met andere woorden ernstig zieke patiënten. Daarom krijgen nu alle COVID-19 ICU-patiënten geïntensiveerde tromboseproylaxe: 2dd 5700 E sc nadroparine. Op de afdeling is de profylaxe 1dd 5700 E sc. Dit beleid wordt over een aantal weken geëvalueerd.

Over het algemeen is bij kinderen het risico op trombotische complicaties veel kleiner dan bij volwassenen. Risicogroepen zijn neonaten met een centraal veneuze lijn en adolescenten. Bij adolescenten worden dezelfde antitrombotische profylaxe richtlijnen aangehouden als bij volwassenen door gebrek aan studies.

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/preventie_trombose_neonaten_kinderen_tot_18.html#tab-content-starting-question

Het advies is dan ook om tieners op de afdeling een profylactische dosis laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH) te geven en tieners op de ICU een therapeutische dosis LMWH (doseringen zie kinderformularium). Omdat nierfunctieverlies vaker voorkomt, is monitoring van de anti-Xa spiegels bij een therapeutische dosering nodig om overdosering te voorkomen (2x per week), waarbij er wordt gestreefd naar een anti-Xa spiegel < 0.7. Verder is het advies om dagelijks de kuiten te controleren op tekenen van DVT en bij slecht reageren op draaien of een toename van de CO2 gap diagnostiek in te zetten naar longembolieën.

3.2 Behandeling immuungecompromitteerde patiënten

Als patiënten immunosuppressieve therapie gebruiken is er GEEN reden dit nu te stoppen of af te bouwen. Het advies is om ZEKER met de ingestelde medicatie door te gaan. Sterker nog, van sommige middelen lijkt (in ieder geval in vitro) enige antivirale werking uit te gaan (zoals van mofetil mycofenolaat en cyclosporine-derivaten). Ter ondersteuning van het beleid

van de immuungecompromitteerde patiënten wordt ook verwezen naar de European Society for Immuno Deficiencies websites.

Er is op dit moment onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat het gebruik van NSAID's zorgt voor een ernstiger beloop van een Corona virusinfectie. Ons advies is om ook deze (onderhouds)medicatie gewoon door te gebruiken. Voor behandeling van pijn bij koorts of non-inflammatoire pijnklachten heeft het gebruik van paracetamol (zoals altijd) de voorkeur.

Bronnen:

(<https://esid.org/>; https://www.uvigo.gal/sites/uvigo.gal/files/contents/paragraph-file/2020-03/EN_ESID_recomendaciones.pdf).

Advies sectie kinderreumatologie en werkgroep immuundeficiënties sectie kinderimmunologie en infectiologie.

3.3 Behandeling immuungecompromitteerde patiënten met COVID-19

In geval van een patiënt met een (bekende) immuunstoornis met ernstige of kritieke ziekte (die opgenomen wordt en niet thuis uitzielt), is het advies dat de lokale behandelaren met de desbetreffende infectiologen/immunologen in de academische centra contact opnemen.

Over behandeling van ernstig longlijden bij immuunstoornissen bestaan aanvullende mogelijke behandelingen, voor een deel bepaald door de achterliggende etiologie van de afweerproblematiek. Tot op heden zijn er in Italië en China niet opvallend veel immuun-gecompromitteerde kinderen opgenomen, wat doet vermoeden dat het risico niet fors hoger is dan de al lage incidentie van ernstige ziekteverschijnselen bij kinderen in het algemeen.

Bij sommige patiënten met een afweerstoornis kan hyperinflammatie op de voorgrond staan. Indien sprake is van een vrij snel progressief beloop, wees alert op aanwijzingen van hyperinflammatie (oplopend CRP, daling in Hb, bloedplaatjes, stijging in ferritine, D-dimeren en triglyceriden), en vroegtijdig overleg voor verder advies en het inzetten van gerichte medicatie zoals ook in de literatuur is genoemd (Conti en Puja et al). Behandeling hiervan geschiedt i.o.m. de kinderimmunologie.

Bronnen:

Conti P, Ronconi G, Caraffa A et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies. J. Biol Regul Homeost Agents 2020 Mar 14 epub ahead of print.

Puja M, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020 Mar 16, Epub ahead of print.

3.4 Behandeling onderliggende longproblematiek

Astma-exacerbatie en COVID-19.

Bron: consensus SKL-bestuur en NVALT, geen evidence beschikbaar.

Kinderen met onderliggend longlijden lijken, op basis van de beschikbare literatuur, niet vaker opgenomen te worden met COVID-19. Er moet rekening gehouden worden met een exacerbatie van het onderliggend lijden als nevendiagnose, overleg laagdrempelig met een kinderlongarts, en start hier zo nodig behandeling voor.

Verneveling wordt gezien als een hoog-risico behandeling. Indien sprake is van verneveltherapie (salbutamol, antibiotica, adrenaline, natriumchloride, pulmozyne) worden bij patiënten met een (verdenking op) COVID-19 afwijkende adviezen gegeven dan normaliter gehanteerd worden, ook ten behoeve van bescherming van het personeel en omgeving. Er is een apart behandelprotocol geschreven voor patiënten die in het algemeen

behandelingen met aerosolen nodig hebben en voor patiënten met een astma-exacerbatie bij bewezen of onbekende COVID-19 status. Zie het protocol Instructie inhalatietherapie bij kinderen met (verdenking op) COVID-19-besmetting, opgesteld door de Sectie Kinderlongziekten (zie www.nvk.nl).

3.5. Advies HFNC/Optiflow:

Het starten met HFNC/Optiflow kan geïndiceerd zijn. Overleg hierover met de regionale PICU.

4. Beschermingsmaatregelen personeel

Raadpleeg hiervoor uw lokale protocollen en de adviezen vanuit de FMS.

5. Bijlage: Achtergrondinformatie middelen:

Er is geen goed bewijs voor de klinische effectiviteit van de verschillende behandelopties in de behandeling van COVID-19. Hierbij dient bij iedere patiënt dan ook een afweging te worden gemaakt tussen de te verwachten effectiviteit en de toxiciteit en interacties.

Chloroquine (off-label):

- Activiteit *in vitro* tegen SARS-CoV-2 is aangetoond, maar niet *in vivo*.
- Drie placebogecontroleerde studies (preventie influenza, behandeling dengue en behandeling chikungunya) lieten geen effect zien (Paton et al, 2011, Tricou et al, 2010, De Lamballerie et al, 2008). In de Chikungunya trial werd in de chloroquine groep significant meer artralgieën waargenomen lang na staken van de behandeling (De Lamballerie et al. 2008). Niet onbelangrijk liet een studie in non-human primates met acute Chikungunya een exacerbatie van het ziektebeeld zien met een tragere virale klaring (Roques et al. 2018).
- Er is een kleine Franse studie die een snellere daling van de virale load van SARS-CoV-2 laat zien, voornamelijk als samen gegeven met azitromycine bij gebruik van chloroquine, is voorzichtigheid geboden, de studie is methodologisch niet sterk uitgevoerd (gautret et al, 2020). Gelet op de potentiële nadelen van dit middel en de matige uitvoering van de Franse studie wordt behandeling met chloroquine niet aanbevolen.
- Interacties (met o.a. QT verlengers, CYP3A4 remmers).
- De spiegel van chloroquine kan stijgen in combinatie met verschillende middelen zoals bijvoorbeeld azolen.
- Bijwerkingen: kan QT tijd verlenging, retinopathie en leverfunctiestoornissen geven.
- Lange halfwaarde tijd.
- Renale eliminatie 35-42%, voorzichtigheid geboden bij gestoorde lever- en nierfunctie.
- De door de SWAB/LCI geadviseerde dosering en duur is hoger dan wat voor malaria behandeling wordt gehanteerd (Coumou et al. 2020).

Remdesivir (experimenteel):

- Bij volwassenen met matig ernstig COVID-19 was er geen verbetering in klinische conditie na een 10 daagse behandeling versus usual care, en was er een statistisch

significante verbetering in algehele conditie na een 5-daagse behandeling versus usual care, maar de klinische relevantie daarvan is onduidelijk.

Spinner CD et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057.

- In vitro is Remdesivir actief tegen SARS-CoV-2, er zijn geen goede data over effectiviteit in patiënten met COVID-19 beschikbaar. Enige trial met remdesivir is uitgevoerd bij EBOLA-patiënten waarbij mortaliteit in de groep met remdesivir hoger was vergeleken met de andere behandelarmen (geen placeboarm) (Mulangu et al. 2019).
- Geen uitgebreide safety data over dit geneesmiddel.
De huidige inclusiecriteria zoals gesteld in het LCI-protocol vereisen mechanische ventilatie voor het verkrijgen van dit middel. Dat betekent dat alleen beademde IC-patiënten in aanmerking komen. Gezien de verschillende contra-indicaties (p4) komen alleen IC-patiënten met mono-orgaanfalen zonder lever- en nierfunctiestoornissen en zonder inotropica behoefte in aanmerking. Het is dan ook op dit moment niet mogelijk om patiënten met COVID-19 die niet worden beademd en opgenomen zijn op de verpleegafdeling te behandelen met remdesivir. Er is op dit moment (nog) geen mogelijkheid om Nederlandse patiënten met COVID-19 te includeren in de verschillende lopende behandeltrials. Lopinavir/ritonavir (off label): wordt niet ingezet in het Erasmus MC. Geen data over in vitro of in vivo activiteit tegen SARS-CoV-2. Bijwerkingen en heel ernstige interacties te verwachten. Alleen oraal beschikbaar.

Macroliden (off label):

Bij patiënten met MERS-CoV was macrolide gebruik niet geassocieerd met verbetering van outcome (Arabi et al. 2020). Dit betreft een retrospectieve studie uitgevoerd bij IC-patiënten. Gezien de antibacteriële werking zouden eventuele gunstige effecten ook toegeschreven kunnen worden aan de behandeling van bacteriële superinfecties. Gezien bovenstaande overwegingen en de ruime ervaring met het gebruik van azitromycine in de behandeling van diverse longaandoeningen wordt in principe aanbevolen om bij alle patiënten met COVID-19 opgenomen op de verpleegafdeling te starten met azitromycine 1 dd 500 mg po gedurende 5 dagen mits er geen significante interacties zijn (cave QT-tijd verlenging).

Achtergrond: Macroliden laten een gunstig effect zien bij de behandeling van recidiverende COPD-exacerbaties, recidiverende astma exacerbaties, recidiverende bronchiectasie exacerbaties en bij de behandeling van een bronchiolitis obliterans. Het gunstig effect wordt met name verklaard door de immunomodulatoire effecten op neutrofielen, alveolaire macrofagen, lymfocyten en epitheelcellen, hetgeen leidt tot een verminderde pro-inflammatoire respons en verhoogde productie van anti-inflammatoire mediators (Zunazuka et al. 2003, Murphy BS et al. 2008, Meyer et al. 2009). Er zijn ook mogelijk anti-virale eigenschappen, aangezien het gebruik van erytromycine resulteerde in een significante afname van het aantal verkoudheidsepisodes bij COPD-patiënten. In vitro vermindert het de virale load in bronchiale epitheelcellen die geïnfecteerd zijn met Rhinovirus (Suzuki et al. 2001, Gielen et al. 2010, Schögler et al. 2015). Bij patiënten met influenza zijn de data over de toevoeging van azitromycine aan oseltamivir tegenstrijdig.

ACE inhibitors:

Het is bekend dat SARS-CoV2 het longepitheel binnen dringen via binding aan de ACE2 receptor. De expressie van ACE2 is verhoogd bij patiënten die behandeld worden met ACE inhibitors (Zheng et al. 2020). Aangezien ACE inhibitie een cruciaal onderdeel is van de behandeling van hypertensie en hartfalen, is het oordeel van het Behandelteam COVID-19 dat er op dit moment onvoldoende bekend is over de relatie tussen het gebruik van ACE inhibitie en het krijgen of verergeren van COVID-19 om te adviseren om deze middelen te staken. Dit is in overeenstemming met de position statement van de European Society of Cardiology ([https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)).

Immunomodulatie

Dexamethason heeft gemiddeld een gunstig effect op de mortaliteit in gerandomiseerd onderzoek. Het is thans niet goed bekend wat het optimale moment van toediening is, en bij welke patiënten effectiviteit te verwachten is.

De mate van (kruis)neutraliserende antistoffen in IgG producten wordt minimaal geacht en zijn in de behandeling vermoedelijk ineffectief (in overeenstemming met de snelle verspreiding op populatieniveau bij het ontbreken van enige vorm van 'herd immunity').

1: Meyerowitz EA, Sen P, Schoenfeld SR, Neilan TG, Frigault MJ, Stone JH, Kim AY, Mansour MK; CIG (COVID-19 Immunomodulatory Group). Immunomodulation as Treatment for Severe COVID-19: a systematic review of current modalities and future directions. Clin Infect Dis. 2020 Nov 20:ciaa1759. doi: 10.1093/cid/ciaa1759. Epub ahead of print. PMID: 33216852.