

COVID-19 bij kinderen: landelijke studie naar risicofactoren, klinisch beeld, pathofysiologie en behandeling

COVID-19 in paediatric patients: a Dutch study on risk factors, clinical features, pathophysiology and therapy

dr. M.G. Mooij^{1,7}, drs. E.G.J. von Asmuth^{2,7}, drs. C.L.H. Brackel^{3,8}, dr. S.W.J. Terheggen-Lagro^{4,8}, dr. S. Hashimoto^{5,8}, dr. E.P. Buddingh^{6,7}, namens de COPP-taskforce van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en alle participerende kinderartsen

SAMENVATTING

De COPP-studie ('clinical features of COVID-19 in paediatric patients') is een klinisch prospectieve, multicenter-, observationele studie naar COVID-19 bij kinderen die zich in het ziekenhuis presenteren en/of opgenomen worden. Het primaire doel van de studie is het beschrijven van risicofactoren, klinisch beeld, pathofysiologie en behandeling van COVID-19 bij kinderen. Hoewel COVID-19 bij kinderen over het algemeen een milder beloop heeft dan bij volwassenen komt ernstige ziekte ook bij kinderen voor. De COPP-studie is tot stand gebracht met een landelijke samenwerking tussen kinderartsen uit meer dan 40 Nederlandse ziekenhuizen, waaronder alle academisch medische centra.

(TIJDSCHR INFECT 2020;15(COVID-19-SPECIAL):39-41)

SUMMARY

The COPP-study ('clinical features of COVID-19 in paediatric patients') is a Dutch national, multicenter, prospective cohort study on COVID-19 in children. The primary aim of this study is to describe the risk factors, clinical features, pathophysiology and therapy of COVID-19 in children. Although the clinical course of COVID-19 is generally mild in children, serious disease does occur. This study is made possible by a collaboration between paediatricians from over 40 Dutch hospitals, including all academic hospitals.

ACHTERGROND

Hoewel kinderen over het algemeen weinig aangedaan zijn door SARS-CoV-2, komt een ernstig beloop van de infectie ook bij kinderen voor.¹ Daarnaast ontwikkelt een klein aantal kinderen, na het doormaken van een (vaak subklinische)

SARS-CoV-2-infectie, een ernstig hyperinflammatoir beeld, met shock en myocarditis.² Omdat de ziekte zich bij kinderen anders gedraagt dan bij volwassenen, zijn behandelingen die bij volwassenen een gunstig effect kunnen hebben voor kinderen niet vanzelfsprekend effectief.³⁻⁵ Het is op dit

¹aios kindergeneeskunde-klinisch farmacoloog, ²PhD-student, ³kinderarts-fellow kinderlongziekten, ⁴kinderlongarts, ⁵postdoc, ⁶kinderarts-infectioloog/immunoloog, ⁷Willem-Alexander Kinderziekenhuis, LUMC, Leiden, ⁸afdeling Kinderlongziekten, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. E.P. Buddingh, secretariaat Kindergeneeskunde, LUMC, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 28 24, e-mailadres: copp@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de COPP-studie heeft financiële ondersteuning ontvangen na een donatie aan de Bontius Stichting, LUMC.

Trefwoorden: COPP-studie, COVID-19, kinderen, SARS-CoV-2.

Keywords: children, COPP study, COVID-19, SARS-CoV-2.

ONTVANGEN 8 JULI 2020, GEACCEPTTEERD 23 JULI 2020.

moment onbekend wat het klinisch beloop, de langetermijnmorbiditeit en risicofactoren zijn voor een ernstig beloop van COVID-19 bij kinderen. Het is daarom essentieel om hier specifiek onderzoek naar te doen.

De COPP-studie ('clinical features of COVID-19 in paediatric patients') beoogt de risicofactoren te identificeren voor een ernstig beloop van COVID-19, alsmede de langetermijnmorbiditeit en de pathofysiologie, zodat de behandeling van kinderen met COVID-19 kan worden verbeterd. De studie wordt gesteund door het landelijk netwerk van kinderartsen (via de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde). Vanwege de zeldzaamheid van ernstige verschijnselen van COVID-19 bij kinderen is deze brede, landelijke, multidisciplinaire samenwerking essentieel.

STUDIE-OPZET

De COPP-studie is een klinisch prospectieve, multicenter-, observationele studie naar COVID-19 bij kinderen in Nederlandse ziekenhuizen. Het LUMC sponsort de studie. Inmiddels zijn 44 ziekenhuizen aangesloten. Een actueel overzicht van deelnemende centra is te vinden op www.covidkids.nl/over/. De studie is geregistreerd in het EU PAS Register (zie www.encepp.eu). Patiënten worden geïncubeerd gedurende ten minste 18 maanden. Gebaseerd op de opnamegegevens van het RIVM en rekening houdend met een toename aan COVID-19-infecties bij een eventuele tweede golf, is de verwachting dat minstens 100 kinderen worden geïncubeerd.

De studie is niet WMO-plichtig, maar 'informed consent' wordt wel gevraagd aan de patiënt (indien ouder dan 12 jaar) en/of een ouder/verzorger. Toestemming van 1 van de ouders/verzorgers is voldoende, vanwege de huidige isolatiemaatregelen in ziekenhuizen. Gegevens van de patiënten worden ingevoerd in een elektronisch 'case record form' (eCRF). Dit eCRF is deels gebaseerd op het door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen ISARIC-CRF, ten behoeve van internationale samenwerking en vergelijking. In de eCRF wordt gedurende de opname dagelijks gedetailleerde informatie over het beloop en de behandeling verzameld. Een vragenlijst wordt naar de ouders/verzorgers en/of de patiënt gestuurd 6 weken na het eerste contact. Deze vragenlijst is gericht op algemene klachten, zorgconsumptie, persisterende (long) klachten en kwaliteit van leven. Hiervoor wordt onder andere gebruik gemaakt van gevalideerde leeftijdsadequate lijsten: 'Pediatric quality of life inventory' en 'Patient-reported outcomes measurement information system', die zijn geëvalueerd door de Stichting Kind & Ziekenhuis.^{6,7} Tevens wordt toestemming gevraagd of patiënten mogen worden benaderd voor vervolgonderzoek naar de langetermijneffecten van COVID-19 bij kinderen (protocol in voorbereiding door

het Amsterdam UMC), in ieder geval door middel van een longfunctieonderzoek en een uitademingsgasanalyse. Naast het beschrijven van de klinische kenmerken van de patiënten, zal ook biologisch materiaal van de kinderen worden verzameld voor aanvullende immunologische, virologische en farmacologische studies.

IN- EN EXCLUSIECRITERIA

In aanmerking voor inclusie komen patiënten in de leeftijd van 0-17 jaar die zich presenteren op de afdeling Spoedeisende Hulp of polikliniek en/of worden opgenomen in een ziekenhuis in Nederland. Daarnaast moeten zij: A) ten minste 1 positieve RT-PCR-test op SARS-CoV-2 hebben op een nasofaryngeaal, orofaryngeaal, sputum- of fecesmonster; of B) voldoen aan de klinische diagnose COVID-19 indien sprake is van niet-eenduidige testresultaten of bij een beperkte beschikbaarheid van testen. Onder de klinische diagnose kunnen vallen: klachten, symptomen en beeldvorming die wijzen op een COVID-19-pneumonie, zonder aanwijzingen voor een andere oorzaak. Hieronder valt ook de groep patiënten met inflammatoir syndroom indien in de recente voorgeschiedenis sprake is van COVID-19 en/of laboratoriumonderzoeken die wijzen op een actieve of recent doorgemaakte COVID-19 (zoals positieve SARS-CoV-2-PCR en/of positieve serologie).

Exclusiecriteria zijn afwezigheid van bewijs voor COVID-19 of het ontbreken van toestemming van ouders, verzorgers of patiënt voor deelname.

DOELSTELLINGEN

Het primaire doel van het onderzoek is om te kunnen voorspellen welke kinderen een verhoogd risico hebben op een ernstig beloop van COVID-19. Hiervoor wordt gekeken naar de risicofactoren, het klinisch beeld, de behandeling, het beloop en de langetermijnmorbiditeit van ernstige COVID-19 bij kinderen in Nederlandse ziekenhuizen. Daarnaast zijn de secundaire doelstellingen van het onderzoek: 1) een beschrijving van de aangeboren en adaptieve immunrespons van kinderen met COVID-19 en de mogelijke relatie tussen uitkomsten en virale uitscheiding; 2) evaluatie van de effectiviteit, veiligheid en juiste dosering van medicatie voor COVID-19 bij kinderen; 3) beschrijving van eventuele late effecten – waaronder longschade – en de gezondheidstoestand zoals ervaren door de patiënt na een infectie met COVID-19.

Door middel van 'live updates' worden de resultaten van het onderzoek getoond op een dashboard op de website www.covidkids.nl. Hierdoor zijn de gegevens zonder vertraging inzichtelijk voor professionals, beleidsmakers en het algemene publiek.

DEELNAME AAN DE STUDIE

De Medisch-Ethische toetsingscommissie Leiden-Den Haag-Delft heeft geen bezwaar afgegeven voor deze niet-WMO-plichtige studie. Deelnemende centra kunnen zich aanmelden door te mailen naar aanmelden@covidkids.nl. Een online stappenplan hoe het onderzoek moet worden ingediend voor toetsing van de lokale uitvoerbaarheid is te vinden op <https://covidkids.nl/voor-professionals/>. De lokale onderzoeker van een deelnemend centrum includeert de patiënt.

REFERENTIES

1. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr* 2020;doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
2. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;doi: 10.1001/jama.2020.10369.
3. Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20:363-74.
4. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145:e20200702.
5. Hwang TJ, Randolph AG, Bourgeois FT. Inclusion of children in clinical trials of treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr* 2020;doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1888.
6. Haverman L, Grootenhuis MA, Raat H, et al. Dutch-Flemish translation of nine pediatric item banks from the Patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS)(R). *Qual Life Res* 2016;25:761-5.
7. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric quality of life inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001;39:800-12.