

Richtlijnen voor de behandeling van kinderen met COVID-19 in UZ Leuven

Deze procedure werd opgesteld als richtlijn voor de zorgverleners van de dienst kindergeneeskunde binnen UZ Leuven in het kader van COVID-19. Zij is enkel bedoeld om te worden gebruikt binnen deze context.

UZ Leuven stelt deze procedure gratis ter beschikking van andere ziekenhuizen. Deze proceduretekst werd met de nodige zorg opgesteld, dit sluit niet uit dat hij onvolkomenheden kan bevatten. UZ Leuven benadrukt dat deze tekst een louter informatief karakter heeft en het de verantwoordelijkheid van het individuele ziekenhuis en de individuele zorgverlener blijft om zelf correcte zorgverlening toe te passen. Het gebruik van deze procedure kan dan ook in geen geval een gedeelde verantwoordelijkheid of enige vorm van aansprakelijkheid van UZ Leuven impliceren.

UZ Leuven, noch de auteurs van de proceduretekst, noch de medewerkers van UZ Leuven of de KU Leuven kunnen door derden aansprakelijk worden gesteld voor om het even welke rechtstreekse of onrechtstreekse schade bij wie dan ook naar aanleiding van het ter kennis nemen, toepassen of aanwenden van de in de proceduretekst voorkomende informatie en eventuele verwijzingen.

Gebruikers buiten UZ Leuven dienen er rekening mee te houden dat deze procedure een interne procedure van UZ Leuven betreft die regelmatig intern kan worden geüpdated. UZ Leuven kan dergelijke updates eveneens ter beschikking stellen van andere ziekenhuizen, maar draagt hiertoe uiteraard geen enkele verplichting. Ook in dit verband, kan er dan ook geen enkele gedeelde verantwoordelijkheid noch enige vorm van aansprakelijkheid van UZ Leuven ontstaan wanneer een update of wijziging niet werd gedeeld.

Er zijn nog geen nationale richtlijnen voor de behandeling van kinderen met COVID-19 in het ziekenhuis, internationaal is er ook een grote schaarste. Voor kinderen zijn de aanbevelingen in UZ Leuven de volgende, gebaseerd op de beschikbare wetenschappelijke gegevens, WHO richtlijnen, richtlijnen uit de UK(<https://www.rcpch.ac.uk/resources/covid-19-guidance-paediatric-services>), en interne UZ Leuven richtlijnen voor de behandeling van volwassen patiënten met COVID-19.

Cijfers uit China en Italië tonen dat ernstige lageluchtweginfecties door COVID-19 bij kinderen uitzonderlijk zijn. **Andere oorzaken van ernstig longlijden moeten dus uitgesloten en behandeld worden, zelfs als de luchtwegwisser positief is voor COVID-19.**

Kinderen met comorbiditeiten hebben *mogelijks* een hoger risico op ongunstige evolutie of complicaties, waardoor een nauwere opvolging aangewezen is (thuis of in het ziekenhuis).

Indicaties voor hospitalisatie

- De algemene **indicaties voor hospitalisatie** van kinderen met een lageluchtweginfectie zijn van toepassing voor kinderen met een COVID-19 infectie: extra zuurstofnood, deshydratatie, dyspnee, onder andere:
 - O₂ saturatie < 93%
 - Polypnee
 - Gewichtsverlies >5% en onvoldoende intake
 - Comorbiditeiten waardoor het risico op respiratoire insufficiëntie of (infectieuze) verwickelingen groter is (significant longlijden, ernstige cardiopathie (cyanogeen, met decompensatie of pulmonale hypertensie), bronchopulmonale dysplasie, immuundeficiëntie, ...).

- Up-to-date **isolatie- en beschermingsmaatregelen** voor opgenomen kinderen met COVID-19 en met vermoeden van COVID-19, alsook voor pasgeborenen en hun ouders zijn beschikbaar op intranet (via noodplan COVID-19), en moeten strikt toegepast worden om verspreiding van het virus binnen het ziekenhuis tegen te gaan, zonder protectiemateriaal te verspillen. Voor de volwassene die verblijft op de kamer van een kind positief voor COVID-19 (rooming-in) gelden dezelfde maatregelen als voor het kind (dus niet als voor het personeel). De ouders krijgen van bij aanvang opname deze informatie.
- Richtlijnen voor de **thuisverzorging** van kinderen met (vermoeden van) COVID-19 zijn beschikbaar op de webstie van Sciensano (https://epidemie.wiv-isp.be/ID/Pages/2019-nCoV_procedures.aspx).

Aanvullende onderzoeken

- De algemene richtlijnen voor lageluchtweginfecties betreffende uitvoeren van longfoto's, bloednames en bacteriologische/virologische onderzoeken zijn van toepassing bij kinderen met een COVID-19 infectie:
 - o **RX thorax** bv bij onverklaarde zuurstofnood, thoracale pijn, toenemende zuurstofnood >3 dagen, blijvende hoge koorts, hoge koorts en gelocaliseerde auscultatoire afwijkingen, respiratoire insufficiëntie en/of onverklaard hoog CRP. Lobaire pneumonie, pleura-uitstorting en pneumothorax zijn ongewoon bij COVID-19
 - o **Bloedname:** te verwachten zijn leuko/lymfopenie, eventueel lichte thrombopenie, wisselende CRP stijging. Bloedgasen zijn enkel aangewezen bij vermoeden van respiratoire insufficiëntie om de pH en de pCO₂ te beoordelen.
 - o Ernstige lageluchtweginfecties bij COVID-19 zijn ongewoon bij kinderen. Uitgebreide **microbiologische diagnostiek** moet overwogen worden bij ernstige ziekte (sepsis, toenemende zuurstofnood, respiratoire insufficiëntie,...).
 - o Bij kinderen heeft een **CT thorax** bij COVID-19 weinig toegevoegde waarde, buiten de gebruikelijke klinische indicaties. Een systematische CT thorax bij kinderen met een lageluchtweginfectie is NIET aangewezen.

Opm: Patiënten met een COVID-19 infectie verlaten de COVID-19 hospitalisatie-eenheid in de regel niet, en blijven op hun kamer, dit om verspreiding van infectie in het ziekenhuis te voorkomen. Onderzoeken gebeuren dus preferentieel op de kamer (RX thorax, echografie). Op radiologie is er een aparte flow voor patiënten met (verdenking van) COVID-19 (CT: spoed 43959, echo: kinderradiologie 43687 overdag en 40510 in de wacht, RX: mobiel 43662).

Specifieke richtlijnen zijn beschikbaar op intranet voor de verplaatsing van COVID-positieve patiënten naar onderzoeken.

Behandeling

Gezien het laag risico op ernstige pneumonie en de gunstige prognose van COVID-19 bij kinderen, moet vooral gezorgd worden dat kinderen met lageluchtweg aandoeningen door andere pathogenen correct gediagnosticeerd en behandeld worden.

- De algemene richtlijnen betreffende behandeling van lageluchtweginfecties zijn van toepassing bij kinderen met een COVID-19 infectie:
 - o **Antibiotica** zijn aangewezen bij vermoeden van bacteriële surinfectie of sepsis.

- **Bronchodilatoren** zijn aangewezen bij bronchospasme, bij voorkeur Ventolin puffs via een spacer. Er is een theoretisch risico op hogere verspreiding van het virus in de ruimte door nebulisatoren.
 - **Systeemsteroiden** zijn geen eerstelijnsbehandeling. Indicaties voor steroiden bij een astma-aanval zijn onveranderd, ook wanneer een COVID-19 infectie een astma-aanval uitlokt.
 - **Zuurstof** wordt met een neusbril toegediend indien de zuurstofsaturatie langdurig onder de 93% blijft. **Optiflow** is enkel nodig indien onvoldoende saturaties onder zuurstof via een neusbril, en wordt a priori niet op een gewone hospitalisatie-eenheid gebruikt. Toegenomen ademarbeid met correcte saturaties is geen indicatie voor Optiflow.
 - **Ademhalingskine** is voor de meeste kinderen met een lageluchtweginfectie niet aangewezen, tenzij omwille van een onderliggende aandoening (mucoviscidose, spierziekte, ...). Specifieke richtlijnen ivm kinesitherapie in het ziekenhuis zijn beschikbaar op intranet.
 - **Vochtbeleid** moet niet aangepast worden omwille van COVID-19. Overmatige vochttoediening moet zoals gewoonlijk vermeden worden. Bij de jongste/ziekste patiënten moet de vochtbalans extra gevolgd worden om vroegtijdig SIADH op te sporen.
 - Paracetamol heeft de voorkeur voor de behandeling van koorts/pijn owv een betere veiligheidsprofiel dan NSAIDs. Het gebruik van **ibuprofen** of andere **NSAIDs** wordt beperkt, hoewel er geen duidelijke aanwijzingen zijn voor hoger risico op complicaties ervan bij COVID-19 specifiek.
 - Bij kinderen die een onderhoudsbehandeling krijgen met NSAIDs, ACE inhibitoren of angiotensine-receptor antagonisten moet deze niet aangepast worden.
 - **Borstvoeding** wordt verdergezet mits toepassing van correcte hygiënemaatregelen (zie richtlijnen op intranet).
 - Indien een **heelkundige ingreep** nodig is, zijn er voor kinderen met COVID-19 specifieke procedures in het operatiekwartier (contact 40788).
- **Antivirale middelen (zie ook Tabel en Appendix):**
In vitro lijken een aantal behandelingen de replicatie van SARS-CoV-2 te remmen. Er zijn voor de meeste ervan geen data over klinische doeltreffendheid.
- **Lopinavir/ritonavir** toonde in een eerste RCT geen relevant klinisch nut bij volwassenen opgenomen met COVID-19, en de virale replicatie niet significant te remmen, en is dus niet aanbevolen.
 - Over **remdesivir** bij COVID-19 zijn er geen klinische gegevens beschikbaar, ook niet bij kinderen. Het is nog niet duidelijk of deze medicatie al dan niet beschikbaar is voor kinderen in geval van ARDS door COVID-19, dit zal ad hoc overlegd worden in geval van een kritisch ziek kind. Tolerantie bij kinderen in een ebola trial was goed.
 - Er zijn tot op heden geen aanwijzingen dat **hydroxychloroquine** een nuttig klinisch effect heeft bij COVID-19. Zeer preliminaire data wijzen naar een snellere vermindering van de virale load bij behandelde patiënten. Gezien de in de regel gunstige prognose bij kinderen enerzijds en de mogelijke neveneffecten van hydroxychloroquine anderzijds, moet deze behandeling enkel overwogen

worden bij bv ARDS door COVID-19, of bij patiënten met een zeer ernstige immunodeficiëntie (in overleg met de kinderimmunologen, bv SCID, neutrofielendysfunctie zoals CGD, hereditaire auto-inflammatoire syndromen, post-BMT/SCT vòòr immunrestitutie, post orgaantransplantatie).

- Andere antivirale middelen zijn niet aangewezen, **immuunglobulines** ook niet (tenzij voor co-morbiditeiten en bij vooraf gekende immunodeficiëntie).

	Doelgroep	Doseringsschema	Tegenindicaties	Bijzondere voorzorgen
Remdesivir	<p>ARDS of Sepsis</p> <p>EN</p> <p>Positive SARS-CoV-2 PCR</p> <p><i>Ikv studie – waarschijnlijk zeer beperkte beschikbaarheid</i></p>	<p><40 kg</p> <p><u>Dag 1:</u> 5 mg/kg in NaCl 0.9% over 30 min, max concentratie 0.8 mg/ml</p> <p><u>Dag 2-10:</u> 2.5 mg/kg in NaCl 0.9% over 30 min, max concentratie 0.8 mg/ml</p> <p>>= 40 kg</p> <p><u>Dag 1:</u> 200 mg in NaCl 0.9% 250 mL, infusie over 30 min</p> <p><u>Dag 2-10:</u> 100 mg in NaCl 0.9% 250 mL, infusie over 30 min</p>	<p>MOF, R/ met inotropen, nierinsufficiëntie met creatinineklaring <30 ml/min/1.73m², AST/ALT >5xULN</p>	<p>Interacties te vinden op http://www.COVID-19-druginteractions.org</p> <p>Zie ook bijlagen</p>
Hydroxychloroquine	<p>ARDS/sepsis indien remdesivir niet beschikbaar</p> <p>Diepe immuunsuppressie, na consultatie met de kinderimmunologen, bv SCID, neutrofielendysfunctie, hereditaire auto-inflammatoire syndromen, post-BMT/SCT voor immuunrestitutie, eerste 6 maanden na orgaantransplantatie...)</p> <p>Volgens richtlijnen voor andere specifieke patiëntengroepen (hemato-oncologische aandoeningen, cardiopathie, ...).</p>	<p><u>Dag 1:</u> 6.5 mg/kg/keer (max 400mg) 2x/dag</p> <p><u>Dag 2-5:</u> 3.25 mg/kg/keer (max 200 mg) 2x/dag</p> <p>Ofwel via suspensie: concentratie 25 mg/mL – GOED SCHUDDEN</p> <p>Ofwel via tablet 200 mg</p> <p>Mag toegediend worden bij de maaltijd, of tijdens sondevoeding via de maagsonde, mits goed spoelen met water na en voor toediening</p>	<p>QTc > 500 msec (EKG voor start, dagelijks indien QTc > 450msec)</p> <p>Myasthenia gravis</p> <p>Porphyria</p> <p>Retinale pathologie</p> <p>Epilepsie</p>	<p>Interacties te vinden op http://www.COVID-19-druginteractions.org</p> <p>Opgelet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - QT-verlening - Ciclosporinespiegels stijgen <p>Zie ook bijlagen</p>
Lopinavir/ritonavir	Niet aangewezen			

Tabel: indicaties en praktische toedieningswijze voor antivirale middelen voor kinderen met COVID-19. Zie ook Appendix.

Transfer naar de afdeling intensieve zorgen

- De algemene indicaties voor transfer van kinderen met een lageluchtweginfectie naar **intensieve zorgen** zijn van toepassing voor kinderen met een COVID-19 infectie. Bij een positieve SARS-CoV-2 wisser zal het kind in een COVID-19-ITE verzorgd worden (contact 42333). Bij negatieve SARS-CoV-2 wisser en toch klinisch vermoeden van COVID-19 moet een dringende CT scan overwogen worden ter verduidelijking van de diagnose (cfr richtlijnen volwassenen, contact COVID-CT spoedgevallen 43959) voor transfer naar een niet-COVID-19 ITE (contact 40972 of 40973).
Uitsluiten of behandelen van andere (bacteriële) infecties en/of van onderliggende aandoeningen (immuunafwijkingen, cardiale afwijkingen, spieraandoening...) is aangewezen bij ernstige vormen van COVID-19 bij kinderen.

Ontslag uit het ziekenhuis

- De algemene richtlijnen betreffende **ontslag** van kinderen met lageluchtweginfecties zijn van toepassing bij kinderen met een COVID-19 infectie
 - o Voldoende intake en goede hydratatie/toestand
 - o Saturaties $\geq 93\%$ in kamerlucht
 - o Geen uitgesproken dyspnee of polypnee
 - o Geen IV medicatie
- Kinderen die COVID-19 positief zijn blijven na ontslag in **quarantaine** tot 14 dagen na resolutie van de symptomen. Dit wordt ook aangeraden voor de volwassene die in de kamer is gebleven tijdens de opname (rooming-in).
- **De patiënt verlaat het ziekenhuis zodra de gezondheidstoestand het toelaat.** Het ziekenhuisverblijf verlengen enkel omwille van de quarantaineperiode is dus niet toegelaten.
- Patiënt en begeleider worden naar de garage van spoedgevallen begeleid en dragen een masker tot ze in de wagen stappen.
- Nauwgezettere opvolging is aangewezen (thuis of in het ziekenhuis) voor kinderen met co-morbiditeiten.

Algemene opmerkingen

- Het is een uitdaging om de zorg voor de 'niet-COVID' pathologie te waarborgen terwijl de organisatie van het zorgsysteem volledig wordt omgegooid. **Teamwerk** is hierbij essentieel. Uitstellen van electieve activiteiten zoals raadplegingen en onderzoeken (om capaciteit vrij te maken en verspreiding van het virus tegen te gaan) moeten op een **gecoördineerde** manier gebeuren, met uniforme criteria (noodzakelijk versus niet-noodzakelijk), vak-kennis, verantwoordelijkheidszin en gezond verstand. Uitstel van de zorg mag geen negatieve impact hebben op outcome van het kind. **Communicatielijnen** met patiënten die een chronische aandoening hebben moeten open blijven.
- Bij het opstellen van elke richtlijn worden keuzes gemaakt door mensen met expertise. In de mate van het mogelijke moeten richtlijnen gevolgd worden, om chaos en misverstanden te vermijden.
- Het opstellen van een zorgplan bij kinderen met ernstige onderliggende aandoeningen is van groot belang (**zorgbeperking-DNR beleid**) - ook voor de kinderen die geen COVID-19 hebben - gezien mogelijks beperking van plaatsen op intensieve zorgen tijdens de epidemie. **Elke opgenomen patiënt krijgt dus een code (meestal 0).**

- De huidige epidemie veroorzaakt angst en onzekerheid bij families en bij de kinderen. Er zijn tips rondgestuurd om hiermee om te gaan (<https://mailchi.mp/ecdan/COVID-19>)
 - **Geruststelling:** bij kinderen is de ziekte veel milder dan bij volwassenen. Ernstige ziekte is zeer onwaarschijnlijk, en er zijn geen overlijdens gemeld in een groep van meer dan 20000 patiënten in Italië, en slechts één overlijden in een cohorte van meer dan 2000 Chinese kinderen (waarschijnlijk door een andere pathologie). Het aandeel van co-morbiditeiten in de evolutie naar een ernstige ziekte is waarschijnlijk ook lager bij kinderen.
 - **Betrek ouders ('empowering')**: Naast geruststelling moeten de ouders goede informatie en een duidelijk plan meekrijgen: wat moeten ze opvolgen, wat zijn alarmtekens, wat moeten ze doen indien deze optreden? Herhaal ook de nodige beschermingsmaatregelen, om de ziekte niet verder te verspreiden in de gemeenschap.
 - Geef ook voor de kinderen de nuttige aangepaste uitleg.
 - Indien nodig is **aanwezigheid van de ouders** mogelijk op de COVID afdelingen pediatrie en intensieve zorgen, mits strenge isolatiemaatregelen (zie Intranet voor richtlijnen).
 - We raden aan om naar specifieke patiëntengroepen (onco, mucu, spierziekten...) proactief aangepaste informatie te sturen. Chronische patiënten en hun familie hebben baat aan informatie, steun en (afstand/virtuele) contacten tijdens deze bewogen periode.

Verzamelen van wetenschappelijke informatie

Het is van belang om de kennis over COVID-19 bij kinderen te vergroten. Medische informatie wordt in UZ Leuven verzameld door IAL (infectiologie, Prof Paul De Munter) en ook doorgestuurd naar Sciensano.

Een Europese survey over COVID-19 bij patiënten met een immuundeficiëntie loopt via Professor Isabelle Meyts.

Gegevens over opgenomen patiënten worden voor België verzameld bij Sciensano op volgende links:

Section on admission is available at:

FR: <http://surveys.sciensano.be/index.php/523543?lang=fr>

NL : <http://surveys.sciensano.be/index.php/523543?lang=nl>

Section on discharge at :

FR: <http://surveys.sciensano.be/index.php/213436?lang=fr> »

NL : <http://surveys.sciensano.be/index.php/213436?lang=nl>

Appendix: richtlijnen apotheek voor antivirale middelen:

Toediening bij kinderen + Drug-drug interacties remdesivir
Bron: www.COVID-19-druginteractions.org & <https://swab.nl/nl/covid-19>

Dosis bij kinderen < 40 kg indien beschikbaar via CU programma (~advies SWAB):

Dag 1: 5 mg/kg in NaCl 0.9% over 30 min, max concentratie 0.8 mg/ml

Vanaf dag 2: 2.5 mg/kg in NaCl 0.9% over 30 min, max concentratie 0.8 mg/ml

TOEDIENING

Dag 1: LD: 200 mg in NaCl 0.9% 250 mL, infusie over 30 min

Vanaf dag 2: 100 mg in NaCl 0.9% 250 mL, infusie over 30 min

INTERACTIES

Contra-indicaties : rifampicine

Monitoring

Inductie van remdesivir door	Rifabutin
	St Janskruid
	Dexamethasone, betamethasone

Veilig te combineren

Antibiotica	Amikacine, alle cefalosporines, meropenem, amoxiclav, piptazo, flucloxacilline, vancomycine, clindamycine, linezolid, metronidazole, alle quinolones, alle macroliden, alle azoles
Antifungale	L-AmB, echinocandines, isavuconazole
Vasopressie/inotropie	Adrenaline, noradrenaline, dobutamine, dopamine
Sedatie	Midazolam, lorazepam, dexmedetomidine, ketamine, propofol
Analgesie	Paracetamol, morphine, fentanyl, sufentanyl, pethidine, tramadol, remifentanyl
Immuunsuppressie	Tacrolimus, mycophenolaat, azathioprine, ciclosporine
Corticosteroiden	Methylprednisolone, hydrocortisone
Andere	Alle protonpompinhibitoren, ranitidine, enoxaparine, alle statins, paracetamol, suxamethonium, clonidine, rocuronium, cisatracurium, aspirine, furosemide, bumetanide, labetalol, metoclopramide, alizapride, escitalopram, fluoxetine, venlafaxine, haloperidol, quetiapine, olanzapine

Dosis/toediening bij kinderen + Drug-drug interacties Hydroxychloroquine (Plaquenil)

Bronnen: www.covid10-druginteractions.org & www.utdol.com

DOSIS BIJ KINDEREN ≥ 10 kg (~ advies om SWAB om chloroquine pas boven 10 kg te geven)
(gebaseerd op conversie van volwassen dosering nr kinderdosering bij malaria)

Dag 1: 6.5 mg/kg/keer (max 400mg) 2x/dag

Dag 2-5: 3.25 mg/kg/keer (max 200 mg) 2x/dag

TOEDIENING:

- Ofwel via suspensie: concentratie 25 mg/mL – GOED SCHUDDEN
- Ofwel via tablet 200 mg
- Mag toegediend worden bij de maaltijd, of tijdens sondevoeding via de maagsonde, mits goed spoelen met water na en voor toediening

INTERACTIES

Contra-indicaties – GEEN

Monitoring

QTc verlenging	Amiodarone
	Azoles: voriconazole, posaconazole, fluconazole
	Escitalopram
	Macroliden: azithromycine, clarithromycine, erythromycine
	Ondansetron
	Propofol
	Quetiapine, haloperidol, olanzapine
	Quinolones: moxifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin

Hypoglycemie	aspirine hoge dosis
	cotrimoxazole
	tramadol

Toegenomen concentratie	Ciclosporine*
TDM mogelijk	Digoxine

Veilig te combineren

Antibiotica	Amikacine, alle cefalosporines, meropenem, amoxiclav, piptazo, flucloxacilline, vancomycine, clindamycine, linezolid, metronidazole
Antifungale	L-AmB, echinocandines, isavuconazole
Vasopressie/inotropie	Adrenaline, noradrenaline, dobutamine, dopamine
Sedatie	Midazolam, lorazepam, dexmedetomidine, ketamine
Analgesie	Paracetamol, morphine, fentanyl, sufentanyl, pethidine, remifentanyl
Immuunsuppressie	Tacrolimus, mycophenolaat, azathioprine
Corticosteroiden	alle
Andere	Alle protonpompinhibitoren, ranitidine, enoxaparine, alle statins, paracetamol, suxamethonium, clonidine, rocuronium, cisatracurium, aspirine lage dosis, furosemide, bumetanide, labetalol, metoclopramide, alizapride