

Opvang en behandeling van kinderen met COVID-19 gerelateerde ziekte:

update 12-07-2021

Deze richtlijnen werden oorspronkelijk geschreven door Dr. N. Delvaux (CHU Charleroi) in overleg met Drs E. Cavatorta, O. Gilliaux en Y. Marechal. Om ze nationaal te kunnen verspreiden werden ze onafhankelijk gereviseerd door leden van het wetenschappelijk comité van de Pediatric Task Force onder redactie van Dr. V. Selimaj (Clinique St Jean, Bruxelles) en Dr. E. Duval (UZ Antwerpen).

De auteurs van de richtlijnen, noch de experten die deze richtlijnen gereviseerd hebben kunnen door derden aansprakelijk worden gesteld voor enige directe of indirecte schade bij wie dan ook naar aanleiding van het ter kennisnemen, toepassen of aanwenden van de in de proceduretekst voorkomende informatie en eventuele verwijzingen.

Deze richtlijnen hebben een informatief karakter, de inzichten over COVID-19 en SARS-CoV-2 gerelateerde syndromen blijft evolueren. De richtlijnen moeten dan ook gezien worden in dit licht, het document zal aangepast worden bij verschijnen van nieuwe data die aanpassing noodzakelijk maken. Het blijft de verantwoordelijkheid van het individuele ziekenhuis en de individuele zorgverlener om zelf correcte zorgverlening toe te passen.

Inhoudstabel

1. Inleiding	3
2. Klinisch spectrum	3
3. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) en behandeling	4
4. Opname-indicaties van het kind met/verdacht voor COVID-19	4
5. Beschermings- en isolatiemaatregelen	5
6. Aanvullende onderzoeken	5
7. Supportieve behandeling van het gehospitaliseerde kind	6
8. Specifieke aanpak gebaseerd op de ziekte ernst	7
9. Antivirale behandeling	8
10. Immunomodulatie	10
11. Convalescent plasma	11
12. Antitrombotische therapie	12
13. Respiratoire ondersteuning	12
14. Referenties	14

1. Inleiding

Het is ondertussen duidelijk geworden dat de overgrote meerderheid van kinderen COVID-19 mild doormaken. De morbiditeit blijft laag en overlijden treedt uiterst zelden op. Het volledige spectrum van SARS-CoV-2-infectie bij kinderen van 0-18 jaar moet echter nog worden bepaald.

Kinderen met comorbiditeit zouden een hogere kans hebben op een ernstiger beloop van COVID-19 doch dit is minder duidelijk dan bij volwassenen en het juiste risicoprofiel bij kinderen is nog niet bekend.¹⁻⁸

Dit document heeft als doel een handleiding te vormen voor artsen in de opvang en behandeling van kinderen met COVID-19. Het bevat aanbevelingen voor aanvullend bloedonderzoek, beeldvorming en therapie gebaseerd op recente pediatrische en volwassen data. Het document is uiteraard onderhevig aan verandering op basis van toekomstig nieuwe data.

Aanvullende informatie kan gevonden worden op volgende sites:

- De gevalsdefinitie en indicaties voor testing: <https://covid-19.sciensano.be/nl/covid-19-gevalsdefinitie-en-testing>.
- Een overzicht van frequent gestelde vragen rondom kinderen en de pandemie, met een antwoord of richtlijn van de Pediatrische Task Force (PTF): https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_FAQ_paeds_NL.pdf
- Advies van het wetenschappelijk comité COVID-19 PEDIATRIE over het school gaan van kinderen met comorbiditeit: <https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/Risicogroepen%20pediatrie%20NL%20FINAL.pdf>

2. Klinisch spectrum

Kinderen worden over het algemeen minder ernstig ziek door het SARS-CoV-2 virus, behandeling zal vooral bepaald worden door de ernst van de ziekte. De meeste kinderen hebben geen behandeling nodig, noch opname in het ziekenhuis.^{12,33}

Hoewel er geen internationale consensus over het indelen naar ernst van de ziekte bij kinderen, worden vaak deze klachten vermeld:^{13,16,33, 46}

Tabel 1. Classificatie van Covid-19 bij kinderen op basis van de ernst

Ernst Covid-19	Symptomatologie
Asymptotisch	Infectie bevestigd bij screening of tracing, kind heeft geen klachten.
Mild	Koorts en/of vermoeidheid met bovenste luchtwegklachten zonder zuurstofnood (of zonder toename bij kinderen die reeds zuurstoftherapie kregen om andere redenen). Geen afwijkingen bij longauscultatie, geen dyspnoe, geen tachypnoe. Geen radiologische afwijkingen (als er beeldvorming gebeurde)
Matig	Onderste luchtwegklachten waaronder hoesten, tachypnoe, milde distress EN/OF voedingsproblemen (met noodzaak aan ondersteuning). Nu vaak wel aan COVID-19 gerelateerde afwijkingen op Rx thorax/echografie. $SpO_2 \geq 92\%$.
Ernstig	Ernstige klachten waaronder $SpO_2 < 92\%$ EN/OF tachypnoe EN/OF ernstige respiratoire distress (kreunen, ernstige intrekkingen), intermitterend apneu EN/OF systeemklachten: lethargie, dehydratie, convulsies
Kritisch	Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PARDS) ³⁵ EN/OF multi-orgaan falen (>2) bij beeld van sepsis, EN/OF shock EN/OF coma

Ook bij kinderen zien we soms in de 2^e week alsnog achteruitgang. Het is belangrijk ouders te waarschuwen opnieuw een arts te raadplegen bij achteruitgaan in een 2^e fase of bij het ontstaan van:

- Dyspnoe
- Persisterende of opnieuw optreden van hoge koorts
- Voedingsproblemen

Risicofactoren voor ontwikkelen van ernstig ziektebeeld zijn tevens leeftijd (< 3 m) en kinderen met onderliggend lijden (zie [lijst Sciensano](#)).

3. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) en behandeling

https://www.vbs-gbs.org/fileadmin/user_upload/Unions/PED/Mis-c_12072021.pdf 12/07/2021

4. Opname-indicaties van het kind met/verdacht voor COVID-19

Zoals vermeld hoeven de meeste kinderen met COVID-19 geen hospitalisatie. Hospitalisatie moet gebeuren bij kinderen die ernstig of kritisch ziek zijn (of dat dreigen te worden), maar ook bij kinderen die minder ernstig ziek zijn maar at risk voor het doormaken van een ernstige infectie (kinderen met comorbiditeit, zuigeling jonger dan 3 m), of in die gevallen waarin de thuissituatie als onvoldoende veilig voor het kind wordt geacht.^{12,15}

5. Beschermings- en isolatiemaatregelen

De zorg voor pediatrische patiënten met COVID-19 zal binnen het ziekenhuis moeten worden gecoördineerd als onderdeel van een globaal plan. Kinderen met COVID-19 worden indien mogelijk in een éénpersoonskamer met negatieve druk opgenomen. Als de opname buiten de kinderafdeling gebeurt, moet voor de zorg van het kind de noodzakelijke deskundigheid worden gegarandeerd. Specifieke beschermings- en isolatiemaatregelen voor de patiënt en het zorgteam worden aanbevolen door WHO en [Sciensano](#). Hun toepassing is afhankelijk van de infrastructuur en de beschikbaarheid in het ziekenhuis.

Van bijzonder belang voor kinderen is de noodzaak om een begeleidende persoon in de kamer toe te laten. Zie hiervoor ook het standpunt van de PTF ([Op bezoek bij het kind in het ziekenhuis](#)). Lokale maatregelen worden zo nodig en in overleg met Ziekenhuishygiëne aangepast aan de specifieke behoeften van de diensten pediatrie, pediatrisch intensieve zorgen en neonatologie.

6. Aanvullende onderzoeken

De algemene richtlijnen voor infecties van de lagere luchtwegen met betrekking tot beeldvorming, bloed- en microbiel onderzoek zijn ook van toepassing op kinderen besmet met SARS-CoV-2.^{12, 15}

Bloedresultaten zijn weinig specifiek en niet geïndiceerd bij kinderen met milde of matige klachten, tenzij ter uitsluiting van een andere diagnose.

Volgende afwijkingen kunnen worden teruggevonden:

- **Matig:** normale/gedaalde leukocyten (lymfopenie); trombocytopenie, normaal of verhoogd CRP
- **Ernstig:** bloedgasafwijkingen (hypoxemie +/- hypercapnie), verhoogde transaminase, LDH en CK. Toename van troponines, D-dimeren, CRP, ferritine of NT-pro-BNP kan wijzen op MIS-C.

Beeldvorming: Bij COVID-19 wordt een systematische Rx of CT thorax **niet** aanbevolen. In specifieke omstandigheden kan deze de diagnostiek aanvullen (bv. om surinfecties of pleurale effusies of pneumothorax uit te sluiten). Bij klinisch sterk vermoeden van COVID-19 en SARS-CoV-2 wisselend negatief/nog niet gekend, kan Rx of CT thorax overwogen worden om cohortering te optimaliseren. Bij kinderen zijn de gevonden radiologische afwijkingen overigens minder specifiek dan bij volwassenen.^{35,47}

Microbiologie: Ernstige symptomatologie bij COVID-19 is zeldzaam bij kinderen, daarom moet bij ernstige presentatie (sepsis, majeure hypoxie, respiratoir falen, enz.) uitgebreide microbiologische diagnostiek worden overwogen om andere infecties uit te sluiten.

Co-infecties met RS- en influenzavirus zijn beschreven evenals surinfectie (bacterieel/viraal). Soms is de differentiaal diagnose met een ernstige *Mycoplasma pneumoniae* infectie niet makkelijk.

Tabel 3 Richtlijnen voor aanvullend onderzoek

Investigaties bij opname van matig, ernstig of kritisch zieke kinderen	
Hematologie/Biochemie	Bloedbeeld, CRP, Nier- en leverfunctietesten, Ferritine, Troponines, LDH, CK, Stolling inclusief D-dimeren en fibrinogeen
Microbiologie	Hemocultuur, NPA
Beeldvorming	Rx thorax en CT thorax op indicatie (zie beeldvorming)
Bij klinische achteruitgang	
Hematologie/Biochemie	CRP, Nier- en leverfunctietesten, troponines, Ferritine, LDH, CK, Stolling inclusief D-dimeren en fibrinogeen, NT-pro BNP Overweeg immunologische testen alvorens specifieke therapie te starten
Cardiaal	ECG en echocardiografie
Microbiologie	Denk aan sur/co-infecties (zie microbiologie)

7. Supportieve behandeling van het gehospitaliseerde kind.

- De meeste kinderen maken de ziekte asymptomatisch, mild of matig door, supportieve behandeling volstaat. Specifieke behandeling voor COVID-19 dringt zich pas op bij **ernstige of kritisch zieke** patiënten, of soms bij kinderen met onderliggende risicofactoren.¹³⁻¹⁶
- Monitor hartritme, ademhaling en SpO₂ continu om tijdig achteruitgang te detecteren. Temperatuur en bloeddruk worden discontinu gevolgd, evenals de vochtbalans en dagelijks gewicht.
- Zorg voor normohydratie en voldoende calorieën (via sonde of zo nodig IV), vermijd overvulling zoals bij elke andere longinfectie. Borstvoeding mag mits [de juiste maatregelen](#) worden toegepast.
- Geef zuurstof via neusbril als SpO₂ langere tijd < 92%. Escaleer naar high-flow nasale zuurstof (HFNO) O₂ via neusbril onvoldoende is.
- Ademhalingskinesitherapie wordt niet systematisch aanbevolen en is slechts zelden zinvol in de behandeling van luchtweginfecties bij kinderen, tenzij in geval van geassocieerde pathologie zoals mucoviscidose of neuromusculaire aandoeningen.
- Vermijd empirisch starten van antibiotica, deze zijn alleen gewettigd bij verdenking op of aanwezigheid van bacteriële surinfectie, of in afwachting van kweken bij ernstige presentatie. Azitromycine heeft geen plaats in de empirische behandeling van kinderen met COVID-19.

- Bronchodilatoren zijn enkel geïndiceerd als bronchospasmen aanwezig zijn. Gebruik in dat geval salbutamol via voorzetskamer, aerosoltherapie is minder efficiënt en brengt aerosolisatie van het virus met zich mee. De lokale ziekenhuishygiëne-aanbevelingen moeten in acht worden genomen en geval per geval besproken worden, de Aerosol Therapy Group heeft ook [specifieke aanbevelingen](#) gedaan.
- Er is geen indicatie voor het geven van systemische corticosteroïden bij kinderen met milde of matige klachten. Corticosteroïden (inhalatie of systemisch) mogen wel bij ernstig astma gegeven worden, zelfs als Sars-CoV-2 de astma opstoot uitlokke.
- Paracetamol heeft de voorkeur bij koorts/pijn wegens een beter veiligheidsprofiel dan NSAID's. NSAID's zouden de virusklaring verminderen, data die deze hypothese ondersteunen, ontbreken.
- Voor patiënten onder behandeling met immunosuppressiva (inclusief chronisch corticosteroïden), wordt een eventuele aanpassing individueel overwogen.

8. Specifieke aanpak gebaseerd op de ziekte ernst

In het algemeen gelden volgende regels voor de aanpak van kinderen met COVID-19, gebaseerd op ziekte-ernst.¹³

Tabel 4. Voorstel tot aanpak van pediatrisch COVID-19

Ernst	Respiratoire ondersteuning	Aanpak
Mild/matig	Geen (of geen toename in) zuurstofnood	Supportief. Bij sommige kinderen met comorbiditeit kan met de immunoloog/infectioloog gekeken worden of adjuvante therapie nodig is.
Ernstig	Nieuwe of toegenomen zuurstofnood zonder nood aan (of toename in) ondersteuning mits HFNO, niet-invasieve of invasieve beademing.	Ook hier volstaat meestal supportieve therapie. Het gebruik van mogelijk actieve antivirale medicatie kan individueel , geval per geval, <i>overwogen</i> worden (lieft in studieverband) .
Kritiek	Nieuwe of toegenomen nood aan ondersteuning mits HFNO of (niet) invasieve beademing; OF snelle klinische achteruitgang waarbij hogervermelde criteria (nog) niet bereikt werden.	Ook hier kan supportieve therapie volstaan. Het gebruik van mogelijk actieve antivirale medicatie wordt <i>aangeraden</i> (lieft in studieverband) .

Medicamenteuze behandeling van COVID-19 bij het kind kan dus nodig zijn bij ernstig of kritisch zieke kinderen maar ook vroeger wanneer er een ernstige comorbiditeit bestaat.

In tabel 5 vindt u terug welke medicamenteuze behandelingen kunnen overwogen worden. Deze behandelingen worden verderop in detail besproken.

Tabel 5. Te overwegen behandeling bij ernstig of kritisch zieke kinderen

Ernst	Eerstelijnsbehandeling	Aanvullende behandeling	Voorzorgsmaatregelen
Ernstig	Overweeg corticosteroïden (zie verder).	Overweeg antibiotica bij vermoeden van bacteriële surinfectie Hoewel niet aanbevolen, kan i.o.m de kinderimmunoloog/-infectioloog remdesivir overwogen worden (liefst in studieverband). ^{33, 48, 49}	
Kritisch	Corticosteroïden worden sterk aanbevolen. Hoewel niet aanbevolen, kan (liefst in studieverband) het toedienen van remdesivir in overleg met de kinder-immunoloog/infectioloog overwogen worden. ^{33, 48, 49} Overweeg het gebruik van antistolling	Overweeg antibiotica bij vermoeden van bacteriële surinfectie Overweeg immunomodulatie in geval van PARDS geassocieerd met tekenen van MIS-C, cytokine storm of (secundaire) HLH	Remdesivir contraïndicaties: -bij 5x stijging ALAT/ASAT -bij GFR<30ml/min Neveneffecten van Remdesivir bij kinderen zijn nog niet in extenso bestudeerd. Er zijn geen data over het simultaan gebruik van corticosteroïden en remdesivir, theoretisch kan hun combinatie in 1 ^e lijn-zorg de hyperinflammatie verminderen.

9. Antivirale behandeling

Gezien er weinig tot geen goede gecontroleerde data zijn bij kinderen, wordt antivirale behandeling voorbehouden voor kinderen met ernstige of kritische ziekte en bij voorkeur in studieverband¹³. Er is nog geen bewijs van effectiviteit. Bij volwassenen publiceerde de WHO recent de outcome van de Solidarity trial: er was geen verschil in mortaliteit, beademingsnood en hospitalisatieduur voor remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir en interferon.³⁸ Een en ander leidde tot de publicatie van een WHO-richtlijn (20-11-2020)⁴⁹, waarbij het gebruik van remdesivir in de behandeling van COVID-19 bij volwassenen niet wordt aangeraden en zelfs afgeraden (zwakke aanbeveling). In een commentaar van experts in de BMJ⁴⁸ werd dit beaamd met als opmerking dat het evenmin vaststaat dat remdesivir ineffectief zou zijn. Zij geven aan dat op individuele basis er nog kan besloten worden om een ernstig zieke patiënt remdesivir te geven omdat een mogelijk positief effect ook niet uitgesloten is. [Hier](#) vind je een erg duidelijke infographic terug over het gebruik van remdesivir en corticosteroïden.

Remdesivir

Remdesivir is een nucleotide analoog die het RNA-afhankelijke RNA -polymerase blokkeert waardoor vermenigvuldigen van het virale genoom wordt gehinderd. Voor de outcome van de Solidarity trial, waren er publicaties die een beperkte verbetering laten zien bij ernstig zieke volwassenen met COVID-19, vooral bij zij die zuurstof nodig hadden. Er zijn geen data over het gebruik ervan bij kinderen. Voorlopig wordt systematisch gebruik ervan afgeraden. Net als bij volwassenen kan **op individuele basis** het gebruik ervan **overwogen worden** bij ernstig of kritisch zieke kinderen.^{13-16,38,48-49} Dit best in studieverband en in overleg met de kinderinfectioloog/-immunoloog.

Remdesivir kan alleen intraveneus toegediend worden, het gebruik ervan is in België onder compassionate use (te overleggen met de firma).

Gewicht	Dosis*
3.5-40 kg	5mg/kg oplaaddosis, dan 2.5mg/kg/dag gedurende 5-10 dagen**
> 40 kg	200 mg oplaaddosis, dan 100mg/dag gedurende 5-10 dagen**

* Remdesivir wordt verdund met NaCl 0.9% tot een minimale concentratie van 0.8 mg/ml en over 30-120 min gegeven. Bij kinderen < 40 kg uitsluitend het gelyofiliseerde poeder voor injectie gebruiken.

**de behandelduur is meestal 5 d bij ernstig zieke kinderen. Bij kritiek zieke kinderen of wanneer er weinig verbetering optrad binnen de 5 dagen, kan 10 dagen overwogen worden.

Lopinavir/Ritonavir

Gezien er geen bewijs van effectiviteit kon weerhouden worden noch bij volwassenen, noch bij kinderen, wordt gebruik van Lopinavir/Ritonavir of andere HIV-protease remmers **niet** aangeraden.

Hydroxychloroquine

Op dit ogenblik tonen RCT's bij volwassenen¹⁷⁻¹⁹, en een observationele studie bij kinderen²⁰, geen verschil in morbiditeit of mortaliteit, noch een snellere klaring van SARS-CoV-2 bij behandeling met hydroxychloroquine. Anderzijds werden ernstige neveneffecten gerapporteerd. Om die redenen is het gebruik ervan **niet** aangeraden tenzij **uitzonderlijk in studieverband**. Hetzelfde geldt overigens voor chloroquine wat eenzelfde werkingsmechanisme heeft.

Favipiravir

Favipiravir inhibeert het RNA-afhankelijk RNA-polymerase en wordt in Japan gebruikt in de behandeling van griep als andere middelen falen. Bij hamsters werd een daling in de virale replicatie vastgesteld met betere virusklaring en een verbetering histopathologisch ter hoogte van de longen.²¹ Een Chinese studie toonde mogelijk een gunstig effect bij volwassenen met milde of matige klachten. Er zijn geen data bij kinderen. Bovendien is het middel niet te verkrijgen in Europa. Er lopen enkele klinische studies. Het gebruik ervan wordt **niet** aangeraden.

Ivermectine

Ivermectine is een anti-parasitair middel met in vitro antivirale activiteit. Het wordt heden onderzocht bij volwassenen met milde klachten.²² Vooralsnog wordt het gebruik bij kinderen **niet** aangeraden.

10. Immunomodulatie

Immunomodulatie kan overwogen worden in volgende gevallen:

- Kinderen die ernstig of kritisch ziek zijn
- Kinderen met MIS-C
- Kinderen die snel klinisch achteruitgaan, vooral bij respiratoire achteruitgang
- Kinderen met tekenen van hyperinflammatie: lymfocyten $<1000/\mu\text{l}$, ferritine $>500\text{ng/ml}$, LDH $>300\text{U/L}$, D-dimeren $>1000\text{ng/ml}$, snelle stijging van CRP of fibrinogeen, IL-6 $>40\text{pg/ml}$
- Kinderen in de 2^e fase van COVID-19, na een interval van 7 dagen sedert de start van de klachten

Contra-indicaties voor immunomodulatie zijn:

- Ernstige sepsis met een andere pathogeen
- Gastro-intestinale perforatie
- Alle andere bekende contra-indicaties voor immunomodulatie

Corticosteroïden

Er zijn ondertussen vele data over het gebruik van corticosteroïden bij volwassenen met **ernstige of kritieke** COVID-19.³⁹⁻⁴² Hieronder ook een meta-analyse uitgevoerd door de WHO (REACT) die data van 7 studies samenvoegde en in de corticosteroïden-groep een lagere mortaliteit aantoonde.³⁸ Dit zowel voor gebruik van dexamethason als hydrocortison.

Corticosteroïden kunnen bij kinderen met COVID-19 overwogen worden als zij **ernstig of kritisch ziek zijn met nood aan (niet) invasieve beademing**. Het gebruik ervan bij kinderen met lage zuurstofnood kan geval per geval bekeken worden, zeker wanneer er **snelle achteruitgang is, risicofactoren aanwezig zijn of hoge inflammatoire parameters** aanwezig zijn. Zonder deze risicofactoren is gebruik van corticosteroïden bij kinderen met lage zuurstofnood niet aangewezen, evenmin bij kinderen met milde of matige klachten van COVID-19. Hoewel dexamethason meestal gebruikt wordt op volwassen ICU-afdelingen zijn er onvoldoende data voor een uitspraak over het soort corticosteroïden, en dit zeker bij kinderen. Er kunnen dus andere corticosteroïden in equivalente doses gebruikt worden.

Tabel 7. Richtlijnen voor de dosis corticosteroïden

Naam	Dosis
Dexamethason	1 x daags 0.15 mg/kg PO/IV (max. 6 mg) gedurende 10 dagen.
Prednisolone Methylprednisolone	1 mg/kg PO/PS 1x daags (max. 40 mg) gedurende 10 d 0.8 mg/kg IV 1x daags (max. 32 mg) gedurende 10 d
Hydrocortisone	Neonaat: 0.5 mg/kg IV 2x daags gedurende 7d, daarna 0.5 mg/kg IV 1x daags gedurende 3 dagen ≥ 1 m: 1.3 mg/kg IV 3 x daags (max. 150 mg per dag)

Het gebruik van corticosteroïden bij **MIS-C** wordt in hoofdstuk 9 beschreven. Zoals hoger vermeld blijven de indicaties voor het gebruik van corticosteroïden bij ernstig astma onveranderd.

Anti-interleukines (voorbehouden voor tertiaire centra)

Studies bij volwassenen die kritisch ziek zijn door COVID-19 wijzen op een daling van de mortaliteit bij gebruik van Anti-interleukine-1²³⁻²⁵ (anakinra) of Anti-interleukine-6^{26,27} (tocilizumab).

Hoewel er geen pediatrische data zijn, kunnen zij **overwogen** worden bij **kritisch** zieke kinderen die eveneens tekenen vertonen van hyperinflammatie, cytokine storm of (secundaire) HLH.

Men mag niet vergeten dat beide medicaties het risico vergroten op secundaire infecties.²⁶ Tocilizumab kan een latente tuberculose²⁸ activeren, vergeet daarom niet voor de start quantiferon/IGRA te bepalen.

Voor indicaties, doses en manier van toedienen verwijzen wij naar de literatuur. Uiteraard gebeurt deze behandeling in een tertiair centrum na multidisciplinair overleg met de kinderimmunoloog, kinderreumatoloog en kinderinfectioloog.

Interferon 1:

Ook interferonen zijn bekend als immunomodulatoren. Zowel IFN α als IFN β werden als aerosol onderzocht bij volwassen patiënten met COVID-19. Studies met Interferon 1, eveneens bij volwassenen, gaf erg wisselende resultaten, het meeste effect werd gezien wanneer de behandeling in een vroeg stadium werd gestart bij hoog-risico-patiënten. Het gebruik bij kinderen wordt niet aangeraden, toediening kan alleen overwogen worden in studieverband.

11. Convalescent plasma

Plasma van patiënten die COVID-19 doormaakten kan antilichamen bevatten tegen SARS-CoV-2 die gebruikt kunnen worden in de strijd tegen het virus. Bij ernstig zieke patiënten zou op deze manier de virale load kunnen verminderen en dus mogelijk ook de inflammatoire respons tegen het virus. Ondanks deze hoopvolle verwachting en het feit dat reeds velen deze behandeling kregen, is er weinig harde evidentie dat convalescent plasma werkt.²⁹⁻³² Een recent gepubliceerde studie toonde geen verschil aan in klinische presentatie noch mortaliteit tussen (volwassen) patiënten die plasma kregen en zij die placebo kregen.⁵⁰

12. Antitrombotische therapie

Voor kinderen die zich presenteren met COVID-19 zonder tekenen van MIS-C wordt antitrombotische therapie over het algemeen niet aangeraden.^{12,14,16,33,34} Niet-medicamenteuze strategieën als voldoende hydratatie en mobilisatie, verdienen bij kinderen de voorkeur.

De *International Society on Thrombosis and Haemostasis* heeft recent wel aanbevolen om tweemaal daags een laagmoleculair heparine profylactisch toe te dienen bij kinderen met COVID-19 die zich presenteren **met verhoogde D-dimeren of in aanwezigheid van risicofactoren voor trombose** (obesitas, centraal veneuze katheter, contraceptie, etc.)⁴⁷ Ook bij kritisch zieke kinderen die zich presenteren met tekenen van hyperinflammatie kan antitrombotische therapie overwogen worden. Voor antitrombotische therapie bij MIS-C verwijzen we naar hoofdstuk 9.

Zo geïndiceerd wordt meestal enoxaparine SC gegeven in profylactische dosis. Verdere dosering wordt getitreerd o.b.v. anti-Xa spiegel (controle 4 u na gift, streven naar 0.2-0.5 IE/ml, dosering oplossen tot minimaal 0,2 ml).

Dosis van enoxaparine profylactisch	
< 2 m	1.5 mg/kg/dag in 2 keer
> 2 m	1 mg/kg/dag in 2 keer

13. Respiratoire ondersteuning

In 2017 verschenen de PEMVECC-richtlijnen (Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference) ondersteund door ESPNIC (European society of pediatric and neonatal intensive care).⁴³ Recent werden door een panel van experts aanbevelingen gemaakt specifiek voor de respiratoire ondersteuning van kinderen met COVID-19.⁴⁴

Kinderen met respiratoire problemen door COVID-19 moeten vroegtijdig verwezen worden naar een centrum met een PICU-afdeling (kinderintensieve zorgen), zij kunnen snel achteruitgaan.

De respiratoire status wordt best gemonitord aan de hand van **SpO₂/FiO₂ ratio** bij kinderen onder zuurstoftherapie zonder invasieve beademing, en **OI** (mean airway pressure x FiO₂ x 100 x PaO₂⁻¹) of **OSI** (mean airway pressure x FiO₂ x SpO₂⁻¹) bij kinderen met invasieve beademing.

Het panel verkiest met lichte voorkeur n-CPAP/BiPaP boven HFNO (mits beschikbaar). De rationale hierachter is dat op deze manier hogere continue druk gegeven kan worden, meer alveoli geopend worden en de shunt verkleint. Gebruik in dat geval dubbele slangen met filters en een non-vented oronasal of full-face masker. Hoewel er geen consensus in België bestaat, krijgen kinderen met matige zuurstofnood eerder HFNO dan n-CPAP/n-BiPaP in de meeste pediatrische of PICU-afdelingen.

Kinderen met HFNO moeten goed gemonitord worden, voorzie ook alles voor intubatie bij achteruitgang. Bij SpO₂/FiO₂ < 221 OF wanneer de doelen niet bereikt worden (SpO₂ > 92% bij FiO₂ < 0.6 binnen de 30-90 min) moet men stand-by staan voor eventuele intubatie. Deze criteria zijn strenger dan de 2017 consensus en zijn ingegeven door het feit dat acute intubatie bij COVID-19 kinderen moet vermeden worden gezien het hoge risico op kruisinfectie.

Alle beademingsmethoden brengen een risico op aerosolisatie van het virus met zich mee. Idealiter gebeurt opvang van deze kinderen in een negatieve drukkamer die betreden wordt met aangepast persoonlijk beschermingsmateriaal.

Intubatie wordt uitgevoerd door een **expert**. Beperk het aantal aanwezigen, gebruik bij voorkeur een videolaryngoscoop. Pre-oxygeneer met masker en ballon met een filter en middels de twee-personen techniek om lekkage te minimaliseren. Er wordt een rapid sequence inductie uitgevoerd en gecuffte tubes gebruikt.

Bij persisterende zuurstofnood wordt overgegaan tot beademing in buikligging met rekrutering en verslapping (24-48u). NO kan gegeven worden in aanwezigheid van pulmonale hypertensie, HFOV en (nadien) ECMO hebben een plaats bij ernstig PARDS.

Referenties

1. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020. doi:10.1016/s2352-4642(20)30177-2
2. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *J Pediatr*. 2020. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007
3. Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health*. 2020. doi:10.1080/20469047.2020.1781356
4. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19—Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020. doi:10.15585/mmwr.mm6932e2
5. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100433
6. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020. doi:10.1111/apa.15270
7. 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 - J Am Med Assoc*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.10369
8. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. Children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021680
9. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020. doi:10.1136/bmj.m2094
10. Son et Al., Risk Model Development and Validation for Prediction of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease in a North American Population, *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e011319
11. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X
12. [Richtlijnen voor de behandeling van kinderen met Covid-19 Belgian Pediatric Covid-19 Task Force 31/03/2020](#)
13. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020. doi:10.1093/jpids/piaa045
14. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/corticosteroids/>

15. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/covid-19-clinical-management-children-admitted-hospital-suspected-covid-19#clinical-and-laboratory-features-in-children>
16. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, et al. Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr*. 2020. doi:10.1186/s13052-020-00900-w
17. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.07.15.20151852
18. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020. doi:10.1136/bmj.m1849
19. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630
20. Zachariah P, Zachariah P, Johnson CL, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr*. 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.2430
21. Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. *Proc Natl Acad Sci*. 2020. doi:10.1073/pnas.2014441117
22. Chaccour C, Ruiz-Castillo P, Richardson MA, et al. The sars-cov-2 ivermectin navarra-isglobal trial (saint) to evaluate the potential of ivermectin to reduce covid-19 transmission in low risk, non-severe covid-19 patients in the first 48 hours after symptoms onset: A structured summary of a study protocol. *Trials*. 2020. doi:10.1186/s13063-020-04421-z
23. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020. doi:10.1016/S2665-9913(20)30164-8
24. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020. doi:10.1016/S2665-9913(20)30127-2
25. Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, et al. Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe*. 2020. doi:10.1016/j.chom.2020.05.007
26. Biran N, Ip A, Ahn J, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020. doi:10.1016/S2665-9913(20)30277-0
27. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. *J Clin Virol*. 2020. doi:10.1016/j.jcv.2020.104380

28. Cuomo G, D'Abrasca V, Iacono D, Pantano I. The conversion rate of tuberculosis screening tests during biological therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2017. doi:10.1007/s10067-016-3462-z
29. Li L, Li L, Zhang W, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.10044
30. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30141-9
31. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783
32. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020. doi:10.1136/bmj.m3939
33. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (may 2020).
34. Panzeri Carlotti AP de C, de Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. Covid-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. *Clinics*. 2020. doi:10.6061/CLINICS/2020/E1894
35. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:428–39.
36. Li Jiang, Kun Tang, Mike Levin, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e276–88. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4).
37. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
38. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Meta-analysis. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.17023. Published online September 2, 2020.
39. Yaseen M. Arabi, George P. Chrousos and G. Umberto Meduri. The ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19. *Int Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06223-y>. Published online October 2020.
40. Hallie C. Prescott; Todd W. Rice. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. Evidence and Hope During the Pandemic. *JAMA* October 6, 2020 Volume 324 (13).
41. Bruno M. Tomazini, Israel S. Maia, Alexandre B. Cavalcanti et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory

- Distress Syndrome and COVID-19 : The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.17021. Published online September 2, 2020.
42. RECOVERY Trial : <https://www.recoverytrial.net/>
 43. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al., section Respiratory Failure of the European Society for, P, Neonatal Intensive, C (2017) Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). Intensive Care Med 43: 1764-1780.
 44. [Practice recommendations for the management of children with suspected or proven COVID-19 infections from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference \(PEMVECC\) and the section Respiratory Failure from the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care \(ESPNIC\)](#)
 45. Peter C Rimensberger, Martin CJ Kneyber, Akash Deep et al. European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) Scientific Sections' Collaborative Group. Caring for Critically Ill Children with Suspected or Proven Coronavirus Disease 2019 Infection: Recommendations by the Scientific Sections' Collaborative of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. Pediatr Crit Care Med. 2020 Sep 29. doi: 10.1097/PCC.0000000000002599.
 46. P Zimmerman, N Curtis. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. PIDJ 2020 ;39 :469-77
 47. Goldenberg et al., Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness, J Thromb Haemost. 2020;18:3099-3015
 48. Bram Rochwerg, Thomas Agoritsas, François Lamontagne et. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370:m3379 | doi: 10.1136/bmj.m3379
 49. <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
 50. Simonovich VS, Burgos Pratz LD, Scibona P et al for the PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia NEJM, DOI: 10.1056/NEJMoa2031304
 51. LA Henderson, SW Canna KG Friedman et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 2. Arthritis & Rheumatology (*accepted december 2020*) doi:10.1002/ART.41616.
 52. I Koné-Paut, S Tellier, A Belot, et al. Arthritis Rheumatol. 2020 Aug 11. doi: 10.1002/art.41481. Online ahead of print. Phase II Open-Label Study of Anakinra in Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease