

Behandeladvies bewezen COVID-19 infectie

Onderstaand behandeladvies is gebaseerd op de LCI en de landelijke SWAB richtlijn <https://swab.nl/nl/covid-19>.

Dit lokale advies is gebaseerd op de huidige beschikbare beperkte evidence, waar beargumenteerd en in onderling overleg van afgeweken kan worden. Dit beleid mag niet geprint worden; volg deze site voor updates. Neem bij vragen over de afwegingen van dit beleid contact op met een arts-microbioloog of een ziekenhuisapotheker.

Let op: Chloroquine of hydroxychloroquine wordt NIET LANGER aangeraden als off-label therapie in verband met ontbreken van bewijs van werkzaamheid in klinische studies. Zie voor verdere uitleg het landelijke SWAB beleid.

Beleid bij hoge verdenking of bewezen COVID-19

Thuis:

1. Geen standaard medicamenteuze behandeling COVID-19
2. Geen indicatie steroïden, maar geen contra-indicatie bij exacerbatie astma/COPD
3. Antibiotische behandeling alleen indien verdenking bijkomend bacterieel superinfect

Opname reguliere verpleegafdeling en zuurstofbehoefstig:

1. Bij COVID-19 patiënten (PCR bewezen of klinisch verdacht met CORADS 4-5): Vanaf dag 7 na start symptomen: Dexamethason oraal of intraveneus 1 dd 6 mg gedurende maximaal 10 dagen of korter o.g.v. kliniek.
 - Dexamethason mag niet worden gebruikt bij (verdenking op) systemische schimmelinfecties of bij ulcuslijden.
 - Bepaal altijd een glucose dagcurve bij starten
 - Eerder starten bij alarmsymptomen kan overwogen worden maar niet eerder dan dag 5 ivm mogelijk vertraagde virus klaring
2. Toepassing IL-6 remmers:
Enmalige toediening sarilumab fixed dose 400 mg **intraveneus** bij:
 - Patiënten die gestart zijn met dexamethason
 - CRP \geq 75 mg/mL of significante stijging ferritine
 - Persistierende respiratoire verslechtering zodanig dat noodzaak is tot zuurstofsuppletie via venturimasker (\geq 6L O₂), non rebreathing masker, NIV of optiflow.
 - Bij wie COVID-19 geïnduceerde longinflammatie hiervoor de meest aannemelijke verklaring is (niet bv bij longembolieën).
 - Fixed dose van 400mg eenmalig <24 uur na respiratoire verslechtering

Sarilumab dient **niet** te worden gebruikt bij:

- Overgevoeligheid voor IL-6 antagonisten (in het bijzonder sarilumab)

NB: Door gebruik van sarilumab wordt de productie van CRP gedurende in elk geval 4 dagen geremd. Deze periode is beschreven na subcutane toepassing. Deze biomarker is daarom in de eerste week na de gift geen goede maat meer voor (bacteriële) infecties. Houdt echter rekening met een langere onderdrukking van deze waarde, omdat hierover geen gegevens bekend zijn na intraveneuze toediening.

Zie handboek parenteralia voor VTGM-instructies.

Indien sarilumab niet mogelijk/beschikbaar dan:

Enmalige toediening tocilizumab fixed dose van 400 mg intraveneus..

Tocilizumab dient **niet** te worden gebruikt bij:

- Overgevoeligheid voor IL-6 antagonisten (in het bijzonder tocilizumab)
- Bekende conditie/therapie resulterend in immunosuppressie (m.u.v. dexamethason behandeling in het kader van COVID-19)
- Zwangerschap
- ASAT/ALAT waarden > 5x verhoogd tov normaalwaarde
- Trombopenie (50×10^9 trombocyten/L)

NB: Door gebruik van tocilizumab wordt de productie van CRP gedurende 14-28 dagen geremd. Deze biomarker is daarom eerste paar weken na gift geen goede maat meer voor (bacteriële) infecties.

Zie handboek parenteralia voor VTGM-instructies.

3. Antibiotische behandeling alleen bij verdenking bacteriële infectie: zie hiervoor formularium welk antibiotica gegeven dient te worden bij de desbetreffende indicaties.
4. Supportive care: Zuurstof, dubbele dosering LMWH tromboseprofylaxe (nadroparine (Fraxiparine®) 2dd 0,3mL (lichaamsgewicht ≤ 100 kg) of 2dd 0,6mL (lichaamsgewicht >100kg)) tenzij reeds therapeutische antistolling, geen basisinfuus tenzij septisch of dehydratie.
5. Monoklonale antistoffen:
 Uit recente in vitro onderzoeken blijkt dat de omikron-virusvariant een zeer sterk verminderde gevoeligheid laat zien voor verschillende monoklonale antistoffen, waaronder casirivimab plus imdevimab (REGEN-COV).
 Hierdoor is er bij een infectie door de omikron-variant geen klinisch effect meer te verwachten van de behandeling met een combinatie van deze middelen. Bovengenoemde bevindingen hebben geleid tot de volgende aanpassing van het advies ten aanzien van het gebruik van casirivimab plus imdevimab in de behandeling van COVID-19.

Bij klinische en ambulante patiënten:
 Empirische behandeling van antistof-negatieve patiënten met casirivimab plus imdevimab wordt niet meer aanbevolen.

 Er is op dit moment geen alternatief beschikbaar.
6. Bij hoge CORADS score op CT-thorax maar negatieve PCR: verricht aanvullende diagnostiek naar andere verwekkers van atypische pneumonie

Opname op Intensive Care :

1. Bij COVID-19 patiënten (PCR bewezen of klinische verdacht met CORADS 4-5)
 Dexamethason oraal of intraveneus 1 dd 6 mg gedurende maximaal 10 dagen of korter o.g.v. kliniek.
 - Voorzichtigheid dient te worden geboden bij (verdenking op) systemische schimmelinfecties of bij ulcuslijden.
2. Toepassing IL-6 remmers:

Enmalige toediening sarilumab fixed dose 400 mg **intraveneus** < 24 uur na het starten van aanvullende respiratoire ondersteuning (invasief/NIV/HFNC). Het lijkt zeer belangrijk om de gift zo spoedig mogelijk bij opname IC te geven.

Sarilumab dient **niet** te worden gebruikt bij:

- Overgevoeligheid voor IL-6 antagonisten (in het bijzonder sarilumab)

NB: Door gebruik van sarilumab wordt de productie van CRP gedurende in elk geval 4 dagen geremd. Deze periode is beschreven na subcutane toepassing. Deze

biomarker is daarom in de eerste week na de gift geen goede maat meer voor (bacteriële) infecties. Houdt echter rekening met een langere onderdrukking van deze waarde, omdat hierover geen gegevens bekend zijn na intraveneuze toediening.

Zie handboek parenteralia voor VTGM-instructies.

Indien sarilumab niet mogelijk/beschikbaar:

Eenmalige toediening tocilizumab fixed dose van 400mg intraveneus <24 uur na het starten van aanvullende respiratoire ondersteuning (invasief/NIV/HFNC).

Tocilizumab dient **niet** te worden gebruikt bij:

- Overgevoeligheid voor IL-6 antagonisten (in het bijzonder tocilizumab)
- Bekende conditie/therapie resulterend in immunosuppressie (m.u.v. dexamethason behandeling in het kader van COVID-19)
- Zwangerschap
- ASAT/ALAT waarden > 5x verhoogd tov normaalwaarde
- Trombopenie (<50*10⁹ trombocyten/L)

NB: Door gebruik van tocilizumab wordt de productie van CRP gedurende 14-28 dagen geremd. Deze biomarker is daarom eerste paar weken na gift geen goede maat meer voor (bacteriële) infecties.

Zie handboek parenteralia voor VTGM-instructies.

3. Antibiotische behandeling alleen bij verdenking bacteriële infectie: zie hiervoor formularium welk antibiotica gegeven dient te worden bij de desbetreffende indicaties.
4. IC support
5. Monoclonale antistoffen: Zie hierboven onder beleid niet IC-patiënten: ivm omikron variant wordt REGEN-COV niet meer aanbevolen.

Bij het gebruik van corticosteroïden en/of sarilumab/tocilizumab en daarbij verslechtering van het pulmonale beeld moet gedacht worden aan een *Aspergillus* infectie of reactivatie van herpesvirussen.

Onderstaande leidraden zijn opgesteld n.a.v. het voorkomen van Aspergillus infecties bij COVID-19 patiënten op IC:

<https://swab.nl/nl/article/nieuws/503/covid-19-geassocieerde-pulmonale-aspergillose-capa>

<https://www.radboudumc.nl/centrum-voor-infectieziekten/onze-aandachtsgebieden/covid19/beleid-rond-covid19-geassocieerde-pulmonale-aspergillose-capa>

De werkwijze voor het aantonen van een *Aspergillus* infectie bij IC patiënten staat beschreven in document '[Detectie en behandeling invasieve aspergillose op de intensive care ten tijde van influenza](#)'

Diagnostische work-up bij het vermoeden op een herpes re-activatie:

HSV re-activatie: komt veelvuldig voor en gaan we niet testen of behandelen omdat er geen associatie is met slechtere uitkomst

Diagnostiek bij een geïntubeerde patiënt op IC zonder klinische verbetering bij gebruik immunosuppressiva en bewezen COVID:

HSV nooit testen, alleen behandelen obv kliniek herpetiforme blaasjes

CMV: bij een langdurig (minstens 7 dagen) slechte kliniek die niet verklaard kan worden door beloop Covid of een bacteriële of schimmel infectie: overweeg diagnostiek naar CMV re-activatie.

Bepaald CMV-IgG (HIX aanvragen op stolbloed; tabblad viraal: CMV antistoffen)

Indien CMV-IgG negatief: geen kans op reactivatie; geen verder onderzoek nodig

Indien CMV- IgG positief:

Bij onbegrepen koorts of koortspiëken: bepaal CMV-load op EDTA-bloed (HIX aanvragen: tabblad testen A-E; CMV DNA kwantitatief)

Bij pulmonale afwijkingen/ ARDS/ toename afwijkingen: bepaal CMV-DNA in BAL (aanvragen via groen MMB formulier, elke werkdag)

Behandeling (altijd na overleg in MDO)

Indien CMV load op bloed > 100 IU/ml: overweeg starten ganciclovir conform formularium

Indien CMV load op BAL positief: overweeg starten ganciclovir conform formularium en bepaal CMV load op bloed om de therapie te vervolgen.