

Behandeladvies bewezen COVID-19 infectie

Onderstaand behandeladvies is gebaseerd op de LCI en de landelijke SWAB richtlijn

<https://swab.nl/nl/covid-19>.

Thuis:

1. Geen standaard medicamenteuze behandeling COVID-19
2. Antibiotische behandeling alleen indien verdenking bijkomend bacterieel superinfect

Opname reguliere verpleegafdeling en zuurstofbehoefstig:

1. Bacteriële superinfectie wordt zelden gezien en behandeling met antibiotica is dus zelden noodzakelijk.
CRP stijging en koorts komen vaak voor bij COVID: Alleen bij specifieke aanwijzingen voor bacteriële infectie antibiotica starten: zie hiervoor formularium welk antibiotica gegeven dient te worden bij de desbetreffende indicaties*.
2. standaard LMWH tromboseprofylaxe (zie lokale protocollen), geen basisinfuus tenzij septisch of dehydratie.
3. Bij hoge CORADS score op CT-thorax maar negatieve PCR: verricht aanvullende diagnostiek naar andere verwekkers van atypische pneumonie
4. Start Dexamethason 6 mg iv of oraal voor maximaal 10 dagen

Start altijd indien symptomen ≥ 7 dagen*

- Dexamethason mag niet worden gebruikt bij (verdenking op) systemische schimmelinfecties of bij ulcuslijden.
- Bij start altijd een glucose-dagcurve
- Eventueel kortere behandelduur o.b.v. kliniek

*Bij risicofactoren voor een slecht beloop kan eerder gestart worden maar niet eerder dan 5 dagen na start symptomen i.v.m. mogelijk verminderde virus klaring en het middel is bijdragend in de secundaire fase gekenmerkt door dysregulatie van het immuunsysteem.

* Op de afdeling: Indien antibiotica wordt gegeven switch naar orale therapie als de patiënt eet en drinkt.

5. Toepassing van IL-6 remmers heeft naar verwachting de grootste toegevoegde waarde in de latere, inflammatoire fase van het COVID-19 ziektebeloop.

Toediening van een IL-6 remmer bij patiënten die **alle** volgende kenmerken hebben:

- Gestart zijn met dexamethason
- CRP ≥ 75
- Persistierend respiratoir verslechteren zodanig dat er noodzaak is tot zuurstofsuppletie ≥ 6 L O₂ via masker of high flow nasal oxygen/NIV/Optiflow **en** een SaO₂ $< 92\%$.
- En bij wie COVID-19 geïnduceerde longinflammatie hiervoor de meest aannemelijke verklaring is (**NB: Niet** toepassen in geval van longembolieën als verklaring van de symptomen)

NB: Het behandelplan van patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor zowel IL-6 remmers als monoklonale antistoffen wordt in het eerstvolgende MDO Corona besproken (zie ook punt 5).

Op grond van de wisselende beschikbaarheid is een van de volgende opties mogelijk. Afhankelijk van de beschikbaarheid zal een Standaard Medicatie Opdracht in het EVS zijn opgenomen.

Enmalige toediening tocilizumab fixed dose 400 mg intraveneus** <24 uur

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

- Overgevoeligheid voor IL-6 antagonisten (in het bijzonder tocilizumab)
- Actieve infectie anders dan COVID-19
- Bekende conditie/therapie resulterend in immunosuppressie (m.u.v. dexamethason behandeling in het kader van COVID-19)
- Zwangerschap

NB1: 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.

****NB2:** Lagere dosering i.v.m. internationale schaarste o.b.v. LCG/FMS advies.

Of afhankelijk van beschikbaarheid:

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)
- Actieve infectie anders dan COVID-19
- Bekende conditie/therapie resulterend in immunosuppressie (m.u.v. dexamethason behandeling in het kader van COVID-19)
- Zwangerschap

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. Houd echter rekening met een langere onderdrukking van deze waarde, omdat hierover geen gegevens bekend zijn na intraveneuze toediening.

6. 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.

Sotrovimab: in tegenstelling tot wat in de SWAB staat wordt dit middel niet aanbevolen omdat er nog geen klinische studies hiermee zijn uitgevoerd met de omikron-variant.

Opname op Intensive Care:

1. Bij COVID-19 patiënten (PCR bewezen of klinische verdacht met CORADS 4-5 en geen andere verklaring)

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.

2. Eenmalige toediening tocilizumab 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.

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

- Overgevoeligheid voor IL-6 antagonisten (in het bijzonder tocilizumab)
- Actieve infectie anders dan COVID-19
- Bekende conditie/therapie resulterend in immunosuppressie (m.u.v. dexamethason behandeling in het kader van COVID-19)
- Zwangerschap

NB1: 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.

****NB2:** Lagere dosering i.v.m. internationale schaarste o.b.v. LCG/FMS advies.

Of afhankelijk van beschikbaarheid:

Eenmalige 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)
- Actieve infectie anders dan COVID-19
- Bekende conditie/therapie resulterend in immunosuppressie (m.u.v. dexamethason behandeling in het kader van COVID-19)
- Zwangerschap

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. Houd echter rekening met een langere onderdrukking van deze waarde, omdat hierover geen gegevens bekend zijn na intraveneuze toediening.

3. Vanwege de ver gevorderde ziekte bij IC opname is er **geen** meerwaarde te verwachten van monoklonale antilichamen (casirivimab/imdevimab (REGN-COV))
4. IC support en optimale antistolling (controleer glucosewaarden)
5. Bij hoge CORADS score op CT-thorax maar negatieve PCR: verricht aanvullende diagnostiek naar andere verwekkers van atypische pneumonie

Bij het gebruik van corticosteroïden en/of tocilizumab/sarilumab 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-capla>

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

De werkwijze voor het aantonen van een Aspergillus infectie bij IC patiënten staat beschreven in document 020961 'stappenplan verdenking aspergillose bij influenza positieve IC patiënten' op Qportaal ZGV.

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 (X-care aanvragen op stolbloed; tabblad viraal: CMV antistoff)

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

Indien CMV- IgG positief:

Bij onbegrepen koorts of koortpieken: bepaald CMV-load op EDTA-bloed (X-care 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.

26-11-2020: In het medisch beleids team is besloten dat we in ZGV Remdesivir niet geven op basis van de recente adviezen van de WHO, ondanks dat de opstellers van de SWAB richtlijn zich afwachtend opstellen.

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 het Medisch beleids team, een arts-microbioloog of een ziekenhuisapotheker.