idoctor

Nr 9 - 2020

Accreditatie aangevraagd

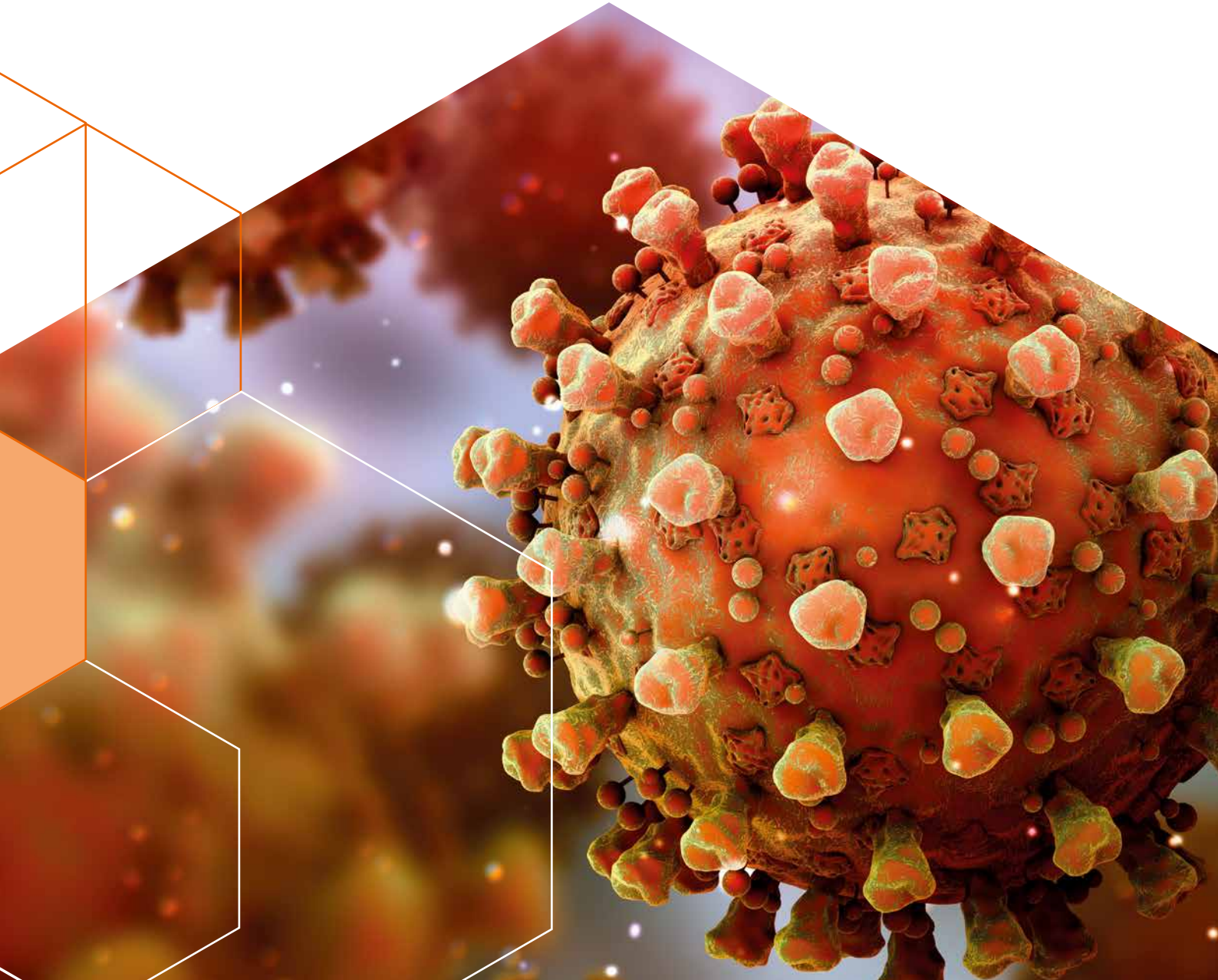
Nascholingsmagazine Longziekten

Onder redactie van:

Dr. Rémy Mostard

In dit nummer:

SARS-CoV-2: Diagnostiek | Radiologie
Therapie | Complicaties



Dit doet FASENRA®
voor uw patiënten
met ongecontroleerd
ernstig eosinofiel astma

Krachtige exacerbatiereductie[1-4]

Significante reductie van OCS gebruik[1,4]

Wat doet ú?

AstraZeneca

Fasenra® (benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg

FASENRA is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β-agonisten[1]

Zie voor de verkorte bijsluiter en referenties elders in dit blad

NL-5812 Exp 09/2022

4
"Samen en intensief een onbekend ziektebeeld bestuderen levert snel nieuwe inzichten op"
Interview met:
Dr. Rémy Mostard

9
Laboratoriumdiagnostiek bij COVID-19
Met medewerking van:
Prof. dr. Marion Koopmans

14
Radiologische beeld van COVID-19
Met medewerking van:
Drs. Inge van den Berk
Dr. Hester Gietema

20
Immuunsuppressieve therapie tijdens COVID-19: selectie en timing
Met medewerking van:
Dr. Sofia Ramiro
Drs. Jelle Miedema

29
COVID-19 en cardiovasculaire en trombotische complicaties
Met medewerking van:
Dr. Daan van Twist
Dr. Dave van Kraaij

Deze artikelen vormen tezamen een online nascholing.
Ga naar: **www.mediamed.nl**

Hoofdredactioneel

COVID-19 houdt de wereld sinds eind 2019 in zijn greep. Inmiddels is al enige tijd de tweede golf bezig en het lijdt geen twijfel dat deze nog een periode zal voortduren. Ook daarna zal het COVID-19-boek zeker nog niet gesloten worden, maar door de snel ontwikkelende medische kennis zullen nieuwe hoofdstukken wel geleidelijk hoopgevender worden.
Hierbij speelt het op grote schaal beschikbaar worden van goed werkzame vaccins natuurlijk een grote rol, maar ook op gebied van diagnostiek en behandeling van COVID-19 is belangrijke vooruitgang geboekt.
De inhoud van dit tijdschrift betreft een aantal thema's die bij de diagnostiek en behandeling van COVID-19-patiënten van cruciaal belang zijn. Het is geen toeval dat de auteurs behoren tot diverse medische disciplines. De aanpak van COVID-19 vereist namelijk een multidisciplinaire betrokkenheid, waarbij expertise uit vele hoeken onmisbaar is voor verdere ontwikkelingen.

In het eerste artikel geeft Marion Koopmans u een overzicht over de huidige stand van zaken met betrekking tot de laboratorium-diagnostiek. Welke radiologische bevindingen bij COVID-19 aanwezig zijn laten Inge van den Berk en Hester Gietema zien. De hyperinflammatoire status, die bij een deel van de patiënten met COVID-19 geïnduceerd wordt, kan een belangrijke rol spelen bij de morbiditeit en mortaliteit. De huidige kennis omtrent het gebruik van immuunsuppressieve therapie wordt beschreven door Sofia Ramiro en Jelle Miedema.
In het laatste artikel van dit tijdschrift worden de verschillende cardiovasculaire en trombotische complicaties en hun (mogelijke) verbanden met COVID-19 besproken door Daan van Twist en Dave van Kraaij. Laten we door het blijven bundelen van kennis en expertise samen eraan bijdragen dat de gevolgen van de COVID-19-pandemie zo snel mogelijk beheersbaar worden.

Rémy Mostard
gast-hoofdredacteur

Colofon

Jaargang 3, nummer 9.
Het Nascholingsmagazine Longziekten is een onafhankelijke uitgave van iDoctor B.V. en wordt in Nederland verspreid onder longartsen (i.o) en verpleegkundig specialisten met BIG-registratie.
Oplage 1000 exemplaren.

Contact
iDoctor B.V.
Sleepboot 9a
3991 CN Houten
+31 (0)30 7603620
staff@idoctornet.com

Uitgever
Carlo Nieuwlands

Coördinatie en eindredactie
Lynette Wijgergangs

Ontwerp
IJzersterk, Rotterdam

DTP
Michèle Duquesnoy

Drukwerk en verspreiding
Drukkerij Badoux

Adressen
IQVIA

Beeld
istock

© 2020
Het is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van iDoctor B.V. artikelen of delen daarvan over te nemen en publiceren of verspreiden in de meest brede zin van het woord. De Algemene Voorwaarden van iDoctor B.V., gedeponeerd bij de KvK te Utrecht, zijn van toepassing. iDoctor heeft waar nodig, aan de auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Eenieder die meent aanspraken te moeten ontlenen aan in deze uitgave opgenomen teksten en afbeeldingen, dient zich in verbinding te stellen met de uitgever.

INTERVIEW

Dr. Rémy Mostard,
longarts Zuyderland Medisch Centrum

Els Wiegant

“Samen en intensief een onbekend ziektebeeld bestuderen levert snel nieuwe inzichten op“

Voor de artsen van het Zuyderland Medisch Centrum was de eerste coronagolf een ongekend heftige periode. Er lagen tussen 1 maart en 1 juni 750 COVID-19-patiënten in het Limburgse ziekenhuis, meer dan waar ook in Nederland. De artsen boden het hoofd aan hun aanvankelijke gevoel van machteloosheid door intensieve, multidisciplinaire samenwerking. Dat heeft enorm veel opgeleverd, constateert longarts Rémy Mostard, gasthoofdredacteur van dit nascholingsmagazine. “Ik hoop oprecht dat we dat, ook in de rest van de zorg, kunnen vasthouden.”

Met een hotspot net over de grens kreeg het Zuyderland al vroeg in de coronacrisis te maken met COVID-19-patiënten. “Er was een carnavalszitting in het Duitse Gangelt geweest, waarna het aantal gevallen explodeerde. Er kwam een gigantische golf over ons heen. Zoiets hadden we nog nooit meegemaakt: zulke grote aantallen patiënten, met een ziektebeeld waar je nauwelijks iets van af weet,” vertelt Rémy Mostard.
Hij volgde zijn studie geneeskunde aan de KU Leuven, waarna hij in het Atrium Medisch Centrum in Heerlen zijn opleiding tot longarts volgde. Atrium ging in 2015 op in het Zuyderland, dat tevens een vestiging in Sittard-Geleen heeft. Zijn aandachtsgebied is interstitiële longaandoeningen (ILD). Mostard promoveerde aan de Universiteit Maastricht op onderzoek naar inflammatoire activiteit bij sarcoïdose. Hij is bestuurslid van de WASOG (World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders) en van de ILD-sectie van de NVALT.
Daarnaast is Mostard opleider longziekten.

Niet één op één extrapoleren

Die eerste COVID-19-patiënten vertoonden een ziektebeeld dat bij de medici van het Zuyderland voortdurend voor – negatieve – verrassingen zorgde. “We wisten dat het een virusinfectie was die longontsteking kon veroorzaken, maar verder was er niet veel bekend. De Chinezen gaven weinig informatie vrij en bovendien zagen wij andere manifestaties en complicaties dan die waarvan zij melding maakten. Al heel snel wisten we dat we de data uit China niet één op één konden extrapoleren.”
Meer hadden de Limburgse artsen aan de ervaringen in andere Europese landen. In Italië en Spanje liepen de ziekenhuizen toen een week of twee, drie op de Nederlandse vooruit. Met collega’s daar had het Zuyderland al snel intensief contact.
“Toen we zagen dat dit groot ging worden, waren we al met de longartsen en internisten bij elkaar gaan zitten om te kijken: hoe gaan we dit aanpakken? Maar na een week werd ons snel duidelijk, ook door de ervaringen in Italië en Spanje: we moeten er ook andere disciplines bij betrekken.”
Een daarvan was de reumatologie. Het toeval wilde dat een reumatoloog uit het Zuyderland zijn opleiding in Madrid had gevolgd, een andere hotspot tijdens die eerste golf. Mostard: “Omdat bij ILD vaak sprake is van een systeemziekte werkten César Magro-Checa en ik al nauw samen, we kenden elkaar goed.”

Cytokinestorm

Uit Madrid druppelden in die beginperiode anekdotische verhalen binnen over patiënten bij wie een (soms fatale) cytokinestorm optrad. “Die plotselinge omslag – een totaal ander beeld dan bij een ‘klassieke’ longontsteking – zagen we bij ons ook.”
De Spaanse artsen waren op proef begonnen met toediening van immuunsuppressieve medicatie. “De vraag was alleen: hoe kun je de patiënten identificeren bij wie een cytokinestorm aanwezig is?”, vertelt Mostard.
Uit literatuuronderzoek en op basis van wat zij met eigen ogen zagen, constateerden de Zuyderland-artsen dat patiënten bij wie bepaalde ontstekingswaarden hoog waren, een zeer slechte prognose hadden. “Die eerste drie weken zagen we bij deze specifieke patiënten een hoge mortaliteit: zo’n 40 tot 50 procent. En dat waren echt niet alleen 80-plussers.”
Het bracht het multidisciplinaire team, al medio maart, tot het besluit om een gerandomiseerde studie met de immuunsuppressiva op te zetten. De gerandomiseerde studie werd bij nader inzien een prospectieve studie, de CHIC-studie.
“We vonden het in deze uitzonderlijke periode, geconfronteerd met dit grote aantal kritiek zieke patiënten en een zeer nijpend capaciteitsprobleem op zowel op IC als de reguliere afdelingen,

niet ethisch om bij mensen met een cytokinestorm, die zo'n hoge kans op overlijden gaf, een muntje op te gooien en de helft een placebo te geven. Temeer omdat er naast ondersteunende therapie geen bewezen effectieve behandeling voorhanden was. Dus hebben we besloten om een behandelprotocol te starten en iedereen met die kenmerken van cytokinestorm met deze middelen te behandelen. Op voorwaarde natuurlijk dat de patiënt – of zijn naasten – daarmee zou instemmen, iedereen heeft overigens ja gezegd. In een normale situatie zou je een ander wetenschappelijk pad hebben gekozen, maar dat was het nu eenmaal niet."

Snel nieuwe inzichten

Het behandelprotocol bestond uit twee stappen. De eerste was behandeling met corticosteroïden (methylprednisolon), die breed ingrijpen op het immuunsysteem. Gaf dat onvoldoende resultaat, dan werd een ander afweerremmend medicijn toegediend: tocilizumab. Een van de artikelen in dit magazine verhaalt over de bevindingen van dit protocol.
De ongebruikelijke gang van zaken gaf de artsen de verantwoordelijkheid om de ontwikkelingen nauwgezet te volgen, zegt Mostard. "Dus hebben we er een prospectieve, observationele studie van gemaakt. Gedurende twee maanden kwam een groep van tien artsen elke dag van de week bij elkaar om álle patiënten te bespreken."
Dat had grote voordelen, vindt de longarts. "Als je bij een nieuw ziektebeeld samen zo intensief en kritisch naar patiënten kijkt, krijg je snel nieuwe inzichten. Dan gaan je patronen opvallen, bijvoorbeeld dat trombose vaak bleek voor te komen. Daarop zijn we al vroegtijdig gestart met profylaxe en laagdrempelige diagnostiek hieromtrent. Ook kregen we op die manier een gevoel bij de werking van het behandelprotocol: er hoefden minder patiënten naar de IC en ze kwamen er vaker en sneller van terug."

> De inzet van de brede groep van steroïden is ondertussen algemeen aanvaard als effectieve behandeling voor ernstige zieke patiënten.

Effectieve behandeling

Om de observaties zo snel mogelijk wetenschappelijk te kunnen onderbouwen, begonnen Mostard en zijn collega's al na zeven weken met de analyse van de studie. Ze schreven er een artikel over, dat begin juli werd geaccepteerd door *Annals of the Rheumatic Diseases*. Toch presenteerden ze hun resultaten pas drie weken later, tijdens een persconferentie, op de dag van publicatie. "In die eerste periode, mei-juni, werd er van alles geroepen waarvan de data nog niet waren vrijgegeven. Dat wilden wij voorkomen. Temeer omdat tot dat moment in de Nederlandse richtlijn stond dat corticosteroïden gecontraïndiceerd waren voor COVID-19. Daar was weliswaar geen bewijs voor, maar we vonden dat als wij wereldkundig gingen maken dat ze wél werkten, we dat goed moesten kunnen onderbouwen. Publicatie van het volledige manuscript was hiervoor een voorwaarde."
De inzet van de brede groep van steroïden is ondertussen algemeen aanvaard als effectieve behandeling voor ernstige zieke patiënten. Het effect van tocilizumab is moeilijker aan te

Ik hoop oprecht dat die twee dingen, specialiseren en tegelijkertijd een brede basis ontwikkelen, in de toekomst behouden kunnen worden.

tonen, zegt Mostard. “Daar lopen nog studies naar en de resultaten van de studies die tot nog toe zijn gepubliceerd, zijn gemengd. De vraag is aan welke patiënten geef je tocilizumab? Mogelijk is het effectief bij met name die patiënten bij wie het immuunsysteem op hol is geslagen. Verdere studieresultaten zullen hier hopelijk uitsluitsel over geven.”

Snelle leercurve

In dit magazine wil Mostard ook de schijnwerper richten op de laboratoriumdiagnostiek rond COVID-19. “In het begin had je alleen de PCR-test. Het idee daarvan was toen: of hij is positief, of negatief. Maar we merkten dat bij sommige patiënten de PCR-test negatief was terwijl het klinische beeld toch duidde op COVID-19. Een tweede of derde test was dan vaak toch positief. Geen enkele test is zwart-wit en ook deze gouden standaard bleek niet onfeilbaar. Dus je kunt dingen missen, het is goed om dat te blijven beseffen. Het veld ontwikkelt zich heel snel. Desondanks blijft het essentieel om je af te vragen wat de waarde van een test is, hoe je de uitslag moet interpreteren en wanneer je genoeg weet of verder moet onderzoeken.”
Een derde artikel gaat over radiologische bevindingen bij COVID-19. Ook daarin is een snelle leercurve geweest, zegt Mostard. “Bijzonder mooi,” vindt hij, omdat onderzoek dat vanuit Nijmegen is gecoördineerd, heeft aangetoond dat de CO-RADS-score een bruikbaar hulpmiddel is bij de screening van mogelijke COVID-patiënten. “Een PCR-test die niet onfeilbaar bleek te zijn en capaciteitsproblemen met testen dwongen ons ertoe om voortdurend te beslissen: beschouwen we deze patiënt als COVID-geval of niet? Dan is een radiologisch beeld dat daarbij helpt, heel positief.”
Het Zuyderland (en nog enkele andere ziekenhuizen) maakte vanaf het begin niet alleen longfoto’s, maar ook een CT-scan van SEH-patiënten. “Logistiek een hele opgave, omdat je alles telkens opnieuw moest ontsmetten. De vraag blijft: wat is precies de meerwaarde? Bij wie heeft het zin?”
Een voordeel van de CT-scan is in ieder geval dat ook long-embolieën ermee detecteerbaar zijn. Dat is het laatste onderwerp dat Mostard in dit magazine wil belichten: cardio-vasculaire complicaties, zoals hersen- en hartinfarcten, trombose. “In het begin zagen we bij meer dan een derde van de kritiek zieke patiënten veneuze embolieën. Als mensen ineens verslechterden, bleek je daar alert op te moeten zijn. Wij hebben het protocol toen snel aangepast, we geven patiënten sindsdien preventief bloedverdunners.”

Specialisme versus generalisme

Terugkijkend op de ervaringen van de afgelopen maanden trekt Mostard een aantal conclusies. “Deze crisis heeft twee dingen aangetoond: het belang van samenwerking met andere disciplines en het belang van een zekere mate van generalisme in de zorg.”
Over het belang van samenwerking zegt hij: “Die was puur geboren uit de behoefte aan menskracht. In die beginperiode moesten we het team zo groot mogelijk maken om de zorg te kunnen blijven leveren. Daarin bleek juist de kracht te zitten: een multidisciplinair team, waarin ieder zijn inbreng had en waarin je over en weer van elkaar kunt leren.”
De artsen in het team hadden niet alleen specialistische kennis op hun eigen vakgebied, maar waren natuurlijk ook ‘gewoon klinische dokters,’ zegt Mostard. “De geneeskunde heeft zich al decennia ontwikkeld naar steeds meer specialismen. Op zich is specialisatie goed, maar het gevaar schuilt erin dat je als artsen te smal kijkt. Door de crisis is juist gebleken hoe belangrijk het voor iedere arts is om ook breed te blijven functioneren. Het was mooi om te zien hoe dat in ons team ook gebeurde. Voor de artsen zelf was dat ook heel uitdagend en motiverend. Ik hoop oprecht dat die twee dingen, specialiseren en tegelijkertijd een brede basis ontwikkelen, in de toekomst behouden kunnen worden. Wij gaan in ieder geval bekijken hoe we daar toch ook een iets andere opleidingsvisie voor kunnen opstellen.”

Chiesi

Kies **EXTRAFIJN** en bereik de grote én kleine luchtwegen met **FOSTER NEXThaler**[1]

- Geeft **gelijke longdepositie** als de vertrouwde FOSTER aerosol
- Ervaar het **gemak van MART** voor onderhoud en zo nodig
- **Zekerheid met inhalatieteller** over inhalatie van de volledige dosis

FOSTER
Beclometasone + Formoterol

Referentie: 1. SmPC FOSTER 100/6 NEXThaler
Voor verkorte productinformatie zie elders in dit uitgave.

PM-2020-9256

NASCHOLING

Laboratoriumdiagnostiek bij COVID-19

Dr. Robbert van der Voort

Met medewerking van:
Prof. dr. Marion Koopmans,
viroloog Erasmus Medisch Centrum Rotterdam,
referentielaboratorium van de Wereldgezondheidsorganisatie

Samenvatting

Sinds de eerste meldingen van een nieuwe virale infectie in december 2019 is de epidemie met het nieuwe coronavirus, SARS-CoV-2, uitgegroeid tot een pandemie die de wereld nu bijna een jaar in zijn greep houdt. Om de coronapandemie adequaat te kunnen bestrijden speelt naast gevoelige detectie van het virus, het in kaart brengen van gerelateerde immuunreacties door laboratoriumdiagnostiek een essentiële rol. Door de ongekende omvang van de pandemie kreeg de laboratoriumdiagnostiek dan ook een enorme boost. Zorginstellingen en bedrijven startten met het ontwikkelen van talrijke nieuwe tests die stuk voor stuk moeten worden geregistreerd en gevalideerd. Een gigantische operatie die op lokaal, nationaal en internationaal niveau in goede banen moet worden geleid: een opgave met hindernissen en kansen.

Dit artikel is ook onderdeel van een online nascholing. Ga naar: **www.mediamed.nl**

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Bent u bekend met de fysieke en functionele kenmerken van SARS-CoV-2;
- Weet u met welke methodes het virus gedetecteerd kan worden;
- Bent u op de hoogte van de verschillende sneltests;
- Weet u meer over de gevolgen van mutaties in het virale genoom;
- Weet u hoe immuunreacties tegen SARS-CoV-2 kunnen worden gedetecteerd en onderzocht.

Begin december 2019 werd in Wuhan, de hoofdstad van de Chinese provincie Hubei, voor het eerst melding gemaakt van een nieuwe virale infectieziekte. De ziekte was geassocieerd met griepachtige symptomen en leidde bij sommige patiënten tot longontsteking en zelfs sterfte.[1,2] Omdat de eerste patiënten vooral bezoekers en werknemers waren van een vis- en dierenmarkt in Wuhan werd al snel aangenomen dat het virus een zoönotische oorsprong had. Niet veel later toonde het verspreidingspatroon aan dat het virus ook van mens op mens overdraagbaar is. Hierdoor groeide het aantal besmette personen exponentieel snel en riep de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) de epidemie in januari 2020 uit als wereldwijde medische noodsituatie, in maart als pandemie.
Isolatie van het virus wees uit dat het een nieuw coronavirus betrof dat sterke overeenkomsten vertoont met het *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV), verantwoordelijk voor de SARS-uitbraak in 2002.[1-4] Daarop besloot het International Committee on Taxonomy of Viruses in februari 2020 om het nieuwe coronavirus voortaan SARS-CoV-2 te noemen. De met SARS-CoV-2-geassocieerde ziekte werd door de WHO bestempeld als *coronavirus disease* 2019 (COVID-19).

Fysieke en functionele kenmerken

SARS-CoV-2 wordt gekenmerkt door positief enkelstrengs RNA verpakt in een bolvormig membraan van vetzuren, de zogenoemde virusenvelop. Sequentieanalyse liet zien dat het SARS-CoV-2 genoom bijna 30.000 nucleotiden lang is en codeert voor zes prominente eiwitten en een aantal ondersteunende eiwitten die tezamen het virus zijn karakteristieke structuur en functie geven.[1,2,5] Zo maken sommige eiwitten deel uit van de virusenvelop, waaronder het 'membraan-' en 'envelopeiwit', terwijl andere eiwitten zorgen voor transcriptie en virale replicatie. Essentieel voor de overdraagbaarheid van het virus is de interactie tussen het receptorbindende domein van het 'spike'-eiwit van SARS-CoV-2 aan angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) op gastheercellen, waaronder epitheelcellen in de neus en de alveoli.[3,6-8] Na deze interactie klieft de serineprotease TMPRSS2 de kop van het spike-eiwit, verandert het complex aan eiwitten van conformatie en zal het virus via endocytose door de gastheercel worden opgenomen. In de cel komt het virale RNA vrij en zullen vervolgens grote aantallen virussen worden aangemaakt die de gastheercel weer via exocytose verlaten.
Met name de interactie tussen het virale spike-eiwit en ACE2 biedt mogelijkheden voor therapie en is vaak het doelwit van immuunreacties. Daarnaast staat de detectie van het virale RNA dan wel de virale eiwitten aan de basis van de directe laboratoriumdiagnostiek.

Detectie

Bij COVID-19 richt de laboratoriumdiagnostiek zich enerzijds op de directe detectie van SARS-CoV-2 en anderzijds op de analyse van immuunreacties tegen het virus, ook wel de indirecte diagnostiek genoemd. De gouden standaard voor de directe diagnostiek is de detectie van viraal RNA met de polymerasekettingreactie (PCR). Ondertussen bestaat er een grote verscheidenheid aan tests die op PCR gebaseerd zijn. Doordat SARS-CoV-2 zijn oorsprong vond in China en Chinese onderzoekers als eersten de genetische informatie van het virus ontrafelden, is China ook de bakermat van de eerste PCR-tests. Het delen van de genetische informatie maakte de weg vrij voor centra en bedrijven in andere landen om ook PCR-tests te ontwikkelen. Daarnaast liet de WHO PCR-testkits ontwikkelen voor gebieden en landen die deze mogelijkheid zelf niet hebben. Elk bedrijf of instituut kan zijn test laten registreren bij de internationale Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND).[9] FIND beoordeelt of er geschikte tests zijn voor lage inkomenslanden en kan ervoor kiezen om de validatie van die tests te versnellen door samenwerking met een netwerk van referentielaboratoria. In Europa heeft men bovendien afgesproken om de kwaliteit van de tests te controleren en te waarborgen middels de rondzending van testpanels. Ook maken de meeste

testcentra deel uit van een organisatie waar kwaliteitscontrole plaatsvindt.
Viruskweek is een alternatieve methode om SARS-CoV-2 te detecteren. Hoewel het kweken van virussen vrij lang duurt en slechts uitgevoerd kan worden in laboratoria met de juiste infrastructuur, is deze methode van groot belang voor het onderzoek naar de overdraagbaarheid van het virus.

Sneltests

De laatste tijd winnen ook de zogenoemde sneltests aan populariteit. Het grote voordeel van deze tests is dat zij binnen een uur af te lezen zijn - voor een gangbare PCR is dat ongeveer vier uur. Daarnaast zijn ze vaak makkelijk in het gebruik. Hierdoor is het in de nabije toekomst waarschijnlijk mogelijk dat kort opgeleide zorgmedewerkers, zoals huisarts-assistenten, sneltests gaan uitvoeren. De volgende generatie sneltests is mogelijk zelfs bij de drogist of apotheek te koop. Het huidige aanbod aan sneltests is zeer divers en varieert van relatief eenvoudige tests tot luxe en prijzige uitvoeringen. Een deel van de sneltests detecteert viraal RNA, terwijl andere tests berusten op het aantonen van virale eiwitten of eiwitten die door geïnfecteerde cellen worden geproduceerd. Sneltests die viraal eiwit detecteren, herkennen meestal het nucleocapsid eiwit van SARS-CoV-2, dat in geïnfecteerde cellen in grote hoeveelheden wordt geproduceerd. Nadeel van de sneltests die eiwit aantonen is dat deze over het algemeen minder gevoelig zijn dan tests op basis van PCR. Dit verschil in sensitiviteit zal waarschijnlijk geen rol spelen bij mensen met een hoge virale lading, maar wel degelijk bij mensen die niet in de piek van hun infectie zitten. Een belangrijk aandachtspunt dus, met name nu de vraag naar snelle en gemakkelijke tests groot is. In Nederland evalueren een aantal consortia welke sneltest voor welke situatie een passende optie is. Het Outbreak Management Team gebruikt de inzichten in zijn adviezen over tests.[10]

> De volgende generatie sneltests is mogelijk zelfs bij de drogist of apotheek te koop.

Mutaties

Hoewel SARS-CoV-2 vergeleken bij sommige andere virussen langzaam muteert, heeft het zich buitengewoon snel over de wereld verspreid en zijn er sinds december 2019 rond de vierduizend genetische varianten geregistreerd bij de internationale GISAID-database.[11] Het in kaart brengen van deze varianten kan gebruikt worden bij het herleiden van de herkomst en onderlinge relatie van virale infectiehaarden. Tot op heden had de virale diversiteit echter geen noemenswaardige gevolgen voor de detectie van viraal RNA of eiwit, een factor die door de diagnostiek nauwlettend in de gaten wordt gehouden. Wel zijn enkele mutaties geassocieerd met functionele verandering. Zo leidt de D614G-mutatie tot een conformatie-verandering in het spike-eiwit en zijn er aanwijzingen dat virussen met deze mutatie gastheercellen effectiever infecteren dan varianten zonder deze mutatie.[12,13] Hoewel deze

...WAT ZOU U HET LIEFST INHALEREN?

☐ POEDER ☑ ZACHTE NEVEL

BEHOUD HET VERTROUWDE MOLECUUL IN EEN **GEBRUIKSVRIENDELIJKE** TOEDIENINGSVORM[1-7]

OVERWEEG DE RESPIMAT® SOFT MIST™ INHALATOR VOOR UW PATIËNTEN DIE NU HANDIHALER® GEBRUIKEN

	HandiHaler®	Respimat®
Bevat Spiriva®[8, 9]	✓	✓
Geen drijfgassen[10, 11]	✓	✓
Hoge longdepositie[1]	☐	✓
Lage dosis, zelfde effectiviteit[12]	☐	✓
Hoog percentage kleine deeltjes[2, 3]	☐	✓
Traag voortbewegende, lang aanhoudende Soft Mist™[4, 5]	☐	✓
Makkelijk coördineren, rustig inhaleren[2, 4, 5]	☐	✓
Voorkeur van patiënten[7]	☐	✓
Laagste prijs voor tiotropium*	☐	✓

WWW.INHALATORGEBRUIK.NL/NL/CATEGORIE/RESPIMAT

Boehringer Ingelheim

PC-NL-102097

verworven eigenschap mogelijk de reden is dat virussen met deze mutatie momenteel wereldwijd domineren, is er geen overtuigend bewijs dat de mutatie geassocieerd is met een toename of verergering van COVID-19-gerelateerde klachten.

Immuunrespons

De gouden standaard voor de indirecte diagnostiek bij COVID-19 is de virus neutralisatietest. Deze test bepaalt in welke mate antilichamen in het bloed in staat zijn om SARS-CoV-2 te neutraliseren. Daarnaast zijn er verschillende tests, zoals *enzyme-linked immunosorbent assays*, die kunnen aantonen of er in het bloed antilichamen aanwezig zijn die specifieke SARS-CoV-2-geassocieerde eiwitten herkennen. Meestal zijn deze antilichamen vanaf de tweede of derde week van infectie meetbaar. Net als bij de tests voor de directe detectie van het virus, is er van deze antilichaamtests een omvangrijk aanbod dat varieert van complexe tests die in gespecialiseerde laboratoria gedaan moeten worden tot eenvoudig uitvoerbare sneltests. Omdat deze tests over het algemeen niet van belang zijn voor de acute diagnosestelling bij COVID-19, worden zij in beperkte mate toegepast. Toch kunnen zij aantonen of iemand geïnfecteerd is (geweest) met SARS-CoV-2 en geven zij belangrijke inzichten in de immuunrespons die door deze infectie werd geïnduceerd. Onduidelijk is nog in welke mate de virale lading en de ernst van de COVID-19-gerelateerde klachten de hoeveelheid en specificiteit van de antilichamen beïnvloeden. Daarnaast is het nog onvoldoende duidelijk hoelang de antilichamen na infectie in het bloed aanwezig blijven.

Conclusie

De snelle verspreiding en pathogene eigenschappen van SARS-CoV-2 vroegen om een razendsnelle aanpassing en uitbreiding van de laboratoriumdiagnostiek. Dit resulteerde wereldwijd in een ongekende inspanning waarbij een diversiteit aan tests werd ontwikkeld die het virus kunnen detecteren, dan wel immuunresponsen tegen het virus in kaart kunnen brengen. Effectieve en betrouwbare toepassing van de verschillende tests vereist dat ze sensitief, specifiek en gevalideerd zijn, en dat bovendien duidelijk is welke test voor welke situatie geschikt is. Daarnaast beloven de sneltests, die momenteel hun intrede doen, handig in het gebruik te zijn en binnen het uur de uitslag te kunnen geven.

Referenties

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265-9.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270-3.
4. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2020;1-14.
5. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. Cell Host Microbe. 2020;27(3):325-8.
6. Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature. 2020;581(7807):221-4.
7. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. J Virol. 2020;94(7):e00127-20.
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-80.e8.
9. Foundation for Innovative New Diagnostics. Te raadplegen via https://www.finddx.org/
10. Achtergronddocument 'Vervolgadvies testen' bij het advies van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu na het 83e en 84e overleg van het Outbreak Management Team. Te raadplegen via https://www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2020/11/04/vervolgadvies-testen
11. GISAID-database. Te raadplegen via https://www.gisaid.org/
12. Zhang L, Jackson CB, Mou H, et al. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.06.12.148726.
13. Zhang J, Cai Y, Xiao T, et al. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.10.13.337980.

NASCHOLING

Radiologische beeld van COVID-19

Met medewerking van:
Drs. Inge van den Berk,
radioloog Amsterdam UMC

Dr. Hester Gietema,
radioloog Maastricht UMC+

Drs. Daniël Dresden

Samenvatting

Bij de diagnostiek en follow-up van COVID-19 wordt naast de real-time reverse transcriptie-polymerasekettingreactie (RT-PCR)-test ook gebruik gemaakt van de CT-scan. De beeldvorming is niet alleen relevant voor het diagnosticeren van COVID-19, maar ook voor het monitoren van het ziektebeloop en het evalueren van de behandelrespons. In de afgelopen maanden is een groot aantal publicaties verschenen over de beeldvormende manifestaties van COVID-19 en hebben ondergetekenden veel ervaring opgedaan met het herkennen en beoordelen van de typische manifestaties van COVID-19 op de CT-thorax, zoals matglas, consolidaties en een reticulair patroon.

Daarnaast kunnen bij COVID-19-patiënten op de CT-scan diverse atypische manifestaties aanwezig zijn, zoals veranderingen in de luchtwegen en pleura, fibrose en noduli. De CT-manifestaties kunnen gerelateerd zijn aan de progressie en prognose van COVID-19. Door het combineren van klinische en laboratoriumbevindingen en radiologisch kenmerken wordt het wellicht mogelijk om de diagnose COVID-19-pneumonie vroegtijdig vast te stellen en om patiënten tijdens de acute ziekte en de vaak langdurige nasleep (post-COVID-19 longschade) te vervolgen.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Heeft u inzicht in de radiologische bevindingen bij COVID-19, waaronder de plaats van de X-thorax versus CT-scan bij de diagnose;
- Kent u de CO-RADS-score voor het bepalen van de waarschijnlijkheid dat er sprake is van COVID-19;
- Kent u de rol van de CT-scan in relatie tot de PCR-test voor de analyse van COVID-19.

Dit artikel is ook onderdeel van een online nascholing. Ga naar: **www.mediamed.nl**

Pneumonieën geven op de CT-scan verschillende radiologische patronen. In de basis zijn dat: lobaire pneumonie, bronchopneumonie en interstitiële pneumonie. Bronchopneumonie zien we in de praktijk frequent bij een groot aantal verwekkers, zowel bacterieel als viraal. De lobaire pneumonie komt minder vaak voor en wordt veroorzaakt door een bacteriële verwekker. De interstitiële pneumonieën die veroorzaakt worden door het SARS-CoV-2-virus, uiten zich in de beeldvorming als matglas. Een combinatie met reticulaire afwijkingen is afhankelijk van de duur van de infectie.

Beeldvorming tijdens de eerste en tweede golf

In de eerste golf heeft de CT-scan in veel ziekenhuizen een belangrijke rol vervuld. De afwijkingen van COVID-19 bleken vaak zeer karakteristiek te zijn en de uitslag van de CT-scan was sneller beschikbaar dan de RT-PCR-uitslag. De rol van de X-thorax was beperkter doordat hierop een interstitiële pneumonie gemakkelijk gemist wordt, mede vanwege het matglas-aspect van de afwijkingen. De sensitiviteit van de X-thorax (69%) is dan ook lager dan van de CT-scan (tot 94%; betrouwbaarheidsinterval 91-95%).[1] Dat toont de waarde van de CT-scan voor het opsporen van COVID-19, zeker bij beginnende klachten.
Het Nederlandse beleid is om beide beeldvormende technieken te gebruiken, afhankelijk van de logistiek. De CT-scan is in Nederland en China opgenomen in de richtlijnen voor de diagnostiek bij een verdenking op COVID-19. Dat heeft ertoe geleid dat in Nederland veel CT-scans gemaakt worden, terwijl men in de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk daarmee terughoudender is voor deze indicatie. In het Amsterdam UMC en Maastricht UMC+ staat een CT-scanner zelfs op de SEH: een praktische oplossing om ook bij ernstig zieke patiënten een CT-scan te maken.

Sinds de tweede golf komen steeds vaker patiënten met de diagnose COVID-19 op de Spoedeisende Hulp (SEH), zeker nu veel mensen in de thuissituatie getest worden. Deze patiënten hebben vaak een gevorderde ziekte met consolidatievorming. Het is de overweging waard om op de SEH alleen een X-thorax te maken voor het bepalen van de uitbreiding van de afwijkingen. De pneumonie in deze groep is vaak goed zichtbaar en om de diagnose te stellen is beeldvorming niet meer nodig. Door de komst van de sneltest op de SEH zal de CT-scan voornamelijk van grote waarde zijn als de klinische kans op COVID-19 groot is terwijl de PCR-uitslag negatief is. Maar ook bij mogelijke complicaties, zoals longembolieën.

Interstitiële pneumonieën

Virale infecties beperken zich meestal tot de bovenste luchtwegen, ook in het beginstadium van een SARS-CoV-2-infectie. Op dat moment heeft de CT-scan nauwelijks meerwaarde en is het advies een PCR-test uit te voeren. Na circa twee dagen wordt de ziekte ook zichtbaar in de longen van patiënten met matige tot ernstige klachten.
Op basis van de eerste literatuur uit China zijn de kenmerken geïnventariseerd van COVID-19 op de CT-thorax (tabel 1).[2]

CT-bevindingen	Percentages patiënten
Matglas	40,3%
Consolidaties	33,9%
Matglas plus een reticulair patroon	62,9%
Vacuolar sign	54,8%
Teken van microvasculaire dilatatie	45,2%
Fibrotische strepen	56,5%
Subpleurale lijn	33,9%
Subpleurale transparante lijn	53,2%
Bronchiale veranderingen	
Luchtbronchogram	72,6%
Bronchusvervorming (distortie)	17,7%
Pleurale veranderingen	
Pleurale verdikking	48,4%
Pleurale retractie	56,5%
Pleurale effusie	9,7%

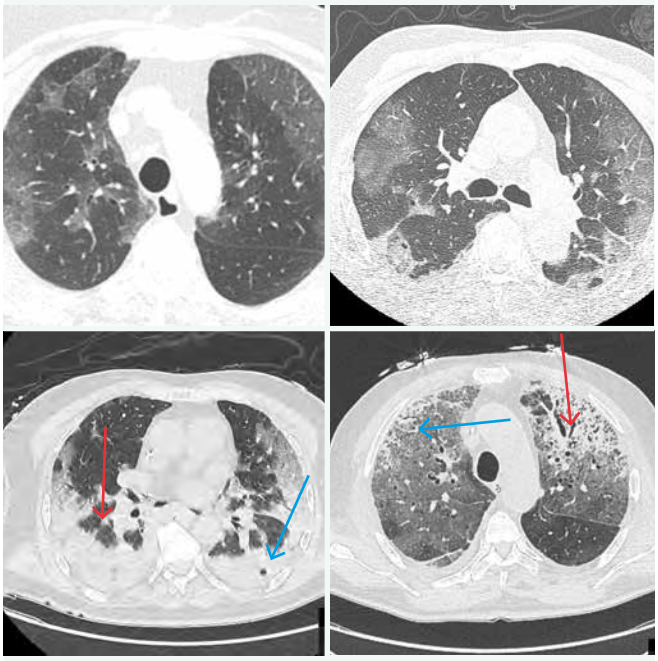
Tabel 1. Kenmerken van COVID-19 op de CT-thorax.[2]

CO-RADS	Kans op COVID-19	Bevindingen op de CT-scan
1	Zeer onwaarschijnlijk	Normaal of niet infectieus
2	Onwaarschijnlijk	Passend bij andere infectie
3	Dubieus	Onzeker
4	Waarschijnlijk	Verdacht voor COVID-19
5	Zeer waarschijnlijk	Typisch voor COVID-19

Tabel 2. CO-RADS.[4]

Deze blijken in combinatie met een karakteristieke bilaterale subpleurale verdeling, de aanwezigheid van COVID-19 zeer goed te voorspellen. Bij een lobaire of bronchopneumonie geven we een CORADS 2 af, wat betekent dat COVID-19 zeer onwaarschijnlijk is. Gebruikmakend van deze kenmerken is het *COVID-19 Reporting And Data System* (CO-RADS, tabel 2) ontwikkeld. De CT-scan heeft een hoge sensitiviteit als de pneumonie aan het kenmerkende patroon van een COVID-pneumonie voldoet (CO-RADS 5) of bijna voldoet (CO-RADS 4). [3;4]

> “Er moet eerst sprake zijn van een pneumonie, voordat een COVID-19 op de CT-scan zichtbaar is.



Figuur 1. Voorbeelden van CT-scans met karakteristieke kenmerken van een COVID-19 pneumonie op CT van verschillende patiënten.

Ziektebeloop van COVID-19

Figuur 1 toont enkele voorbeelden van CT-scans met karakteristieke kenmerken van COVID-19 pneumonie op de CT-scan bij verschillende patiënten. Vroeg in het ziekteproces is er bilateraal subpleuraal matglas zichtbaar (dag 3). Iets verder in het ziekteproces ontstaat er bijkomende reticulatie (*crazy paving*) en organisatie met consolidatievorming (dag 10).

Op de CT-scan die 12 dagen na het begin van de klachten is gemaakt, zijn bilateraal uitgebreide subpleurale consolidaties aanwezig. Deze consolidaties zijn scherp begrensd (rode pijl). Daarnaast is in de linker onderkwab een cyste zichtbaar. Dit wordt het *vacuolar sign* (blauwe pijl) genoemd. Dit is een pneumatocele die ontstaan is in een geconsolideerde gebied. Er zijn nog geen tekenen van fibrose.

Op de CT-scan die 20 dagen na het begin van de klachten is gemaakt, is veel matglas zichtbaar dat lobulair begrensd wordt. Tevens zijn er ventraal gebieden met subpleurale en peribronchovasculaire consolidatie. Opvallend is dat er de bloedvaten in de aangedane gebieden meer gedilateerd/verdikt zijn dan in de gespaarde gebieden, dit past bij hyperperfusie (blauwe pijl), iets wat vaak ook al in het begin van de ziekte wordt gezien. Tevens zijn de bronchiën onregelmatig en is er bronchodilatatie een teken van fibrose (rode pijl).

Echografie

Veelbelovend maar minder overzichtelijk dan de CT-scan is echografie. De technieken zijn daarom eerder complementair dan uitwisselbaar. Perifere afwijkingen zijn goed te detecteren met echografie. Dat geldt niet voor meer centraal gelegen laesies doordat de normaal lucht-houdende long al het ultrageluid weerkaatst.

Onderzoek moet uitwijzen hoe bruikbaar echografie is bij de diagnostiek en follow-up van COVID-19-patienten [5], maar vooralsnog is er te weinig bewijs om het bij primaire diagnostiek in te zetten. Echografie is wel geschikt voor de follow-up en monitoring tijdens de opname van COVID-19-patienten.

Vasculaire verdikking

Of de vasculaire verdikking die op de CT-scan van veel COVID-19-patienten wordt gezien, het gevolg is van intravasculaire trombose of van toegenomen bloedtoevoer, is nog de vraag. Aanvankelijk leek trombose de oorzaak, maar de huidige literatuur wijst op een vorm van hyperemie. [6] Uitzonderlijk bij pneumonieën, maar het is niet uniek voor COVID-19. Dankzij de beschrijvingen in de literatuur wordt hier beter op gelet. [2]

COVID-19: CT versus PCR

De triage van patiënten met ernstige, bij COVID-19 passende klachten vraagt om een snelle beoordeling of ziekenhuisopname en isolatie noodzakelijk zijn. De CT-scan heeft hierin een prominente rol gekregen. Vanwege de grote aantallen worden verdachte en COVID-19-positieve patiënten in cohorten verpleegd. Het betekent tegelijkertijd dat patiënten die geen COVID-19 blijken te hebben, bij voorkeur niet geïsoleerd worden. Deze isolatiemethode heeft grote impact op de verpleging. De adequate uitslag van CT-scan met CO-RADS score blijkt een nuttige ondersteuning op de SEH.[7]

Vanaf CO-RADS 3 worden patiënten in isolatie verpleegd. Bij een CO-RADS 4 en 5 is de kans op een COVID-19-pneumonie erg hoog.[8] Bij een CO-RADS 3 is het zaak om naar een andere verklaring van de klachten te zoeken en/of wordt door het herhalen van een PCR COVID-19 voldoende uitgesloten.[9]

Sommige patiënten hebben in eerste instantie een negatieve uitslag op beide tests. De CT-scan is waarschijnlijk niet eerder positief doordat de ziekteactiviteit in de bovenste luchtwegen begint en vervolgens naar beneden zakt. Er moet eerst sprake zijn van een pneumonie, voordat een COVID-19 op de CT-scan zichtbaar is. Op het moment dat mensen langere tijd klachten hebben, zit de ziekteactiviteit minder in de bovenste luchtwegen. Dit treedt acht dagen na aanvang van de klachten op en vanaf dat moment kan de PCR-test ten onrechte negatief zijn. Het direct herhalen van een PCR-test, zowel op nasopharynxmateriaal als op faeces, kan waarschijnlijk een aantal extra gevallen van COVID-19 aan het licht brengen.

Een negatieve CT-scan sluit COVID 19 niet geheel uit.

CT Severity Score

Als er op basis van de CT-scan (CO-RADS 3-6) een (sterke) verdenking op COVID-19 bestaat, dan wordt de uitbreiding van de afwijkingen beschreven op een vijfpuntsschaal per longkwab. Veel ziekenhuizen gebruiken deze score in het standaardverslag bij de eerste presentatie/ziekteperiode. In die context is de kliniek hier heel tevreden mee. Ook is er een goede correlatie met het klinische beeld: de uitbreiding van de afwijkingen lijkt in verband te staan met de kans dat een patiënt een ernstige COVID-19 pneumonie heeft of gaat ontwikkelen, met indicatie voor een intensive care (IC)-opname.[10;11]
In eerste instantie werd de score tevens geïntroduceerd voor het post-COVID-verslag. Hiervoor is de score niet goed toepasbaar omdat er dan vaak andere afwijkingen spelen die in deze vorm lastig te kwantificeren zijn.

Conclusie

De CT-thorax heeft hoge sensitiviteit en een relatief lage specificiteit. In een omgeving waarin SARS-CoV-2-virus endemisch is, is de specificiteit in de praktijk voldoende. Bovendien bestaat er geen gouden standaard waarmee de CT-thorax vergeleken kan worden. De primaire rol van de CT-scan is de risico-inschatting op COVID-19 in endemische gebieden, zodat gerichte isolatie mogelijk is.
Kenmerkend voor een CT-scan van COVID-19-patienten met interstitiële pneumonie, zijn matglas en consolidaties, en een verdeling in de subpleurale delen van de longen (aan binnenkant van de pleura en langs de fissuren), posterior en ondervelden. De ernst van de pneumonie is gerelateerd aan het percentage aangedane longparenchym (CT Severity score). De CO-RADS varieert van onverdacht tot zeer verdacht.

Casus

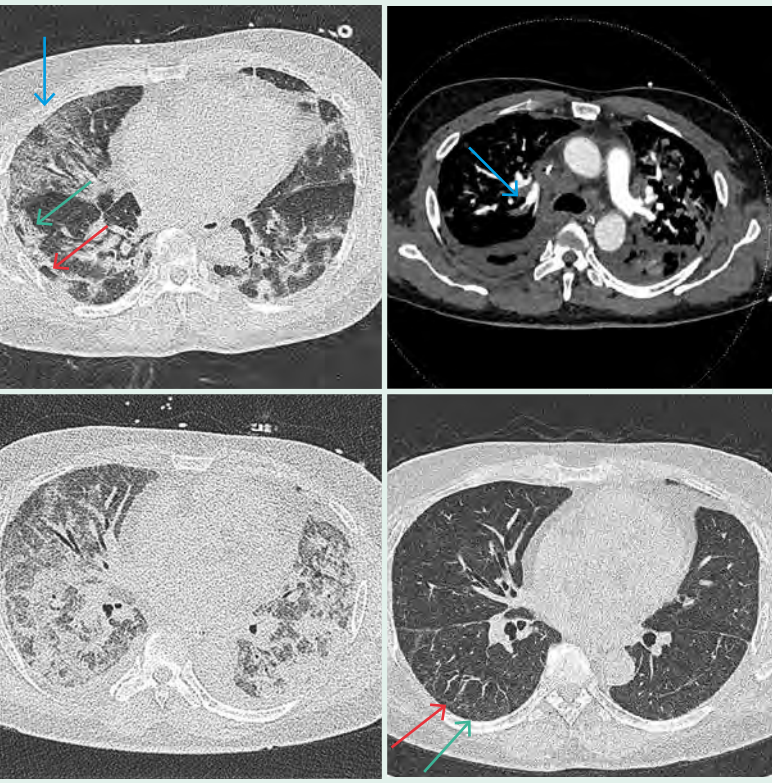
Een 61-jarige man met in de voorgeschiedenis van hypertensie en hypercholesterolemie heeft bij opname sinds een week last van hoesten, pijn aan de linkerzijde van de onderrug en een gevoel van koorts (echter geen temperatuur gemeten). Het is onbekend of hij in de nabijheid van verdachte of bevestigde COVID-19-gevallen is geweest.

De patiënt heeft op dag 7 na het begin van de klachten een ernstig beloop met een ARDS met respiratoire insufficiën-tie, waarvoor intubatie plaatsvindt. Op de CT-scan (foto linksboven) zijn subpleurale matglas te zien met daarin reticulatie als uiting van infiltratieve fase van de pneumo-nie (CO-RADS 5, CT severity score 17).

Op dag 24 gaat het heel slecht met meneer. Op de CT-tho-rax zonder contrast (foto linksonder) is een verslechtering van het longbeeld met toename van zowel consolidaties als matglas-gebieden in alle longkwabben bilateraal is pleuravocht ontstaan er is geen progressie van de fibrotische veranderingen. Het radiologisch beeld is compatibel met CORADS 5, gezien de PCR-uitslag positief was voor SARS-CoV-2 is de classificatie CORADS 6. Op de gelijktijdig gemaakte CT-angiografie pulmonalis (foto rechtsboven) is een kleine subsegmentele longembolie in de longarterie van de rechterbovenkwab te zien. Het beeld past bij een progressie van de ARDS met toename van organisatie van de pneumonie gecompliceerd door een longembolie. Drie maanden na de opnamedatum zijn er weinig restafwijkingen aanwezig (foto rechtsonder).

Aandachtspunten:

- Een negatieve CT-scan sluit COVID 19 niet geheel uit (2% in de vroege fase);
- De vroege fase van COVID-19, waarbij een bovenste luchtweginfectie aanwezig is, is niet zichtbaar op de CT-scan van de longen, maar wel detecteerbaar met een PCR-test. COVID-19 is op de CT-scan pas zichtbaar op het moment dat het een onderste luchtweginfectie wordt.



Figuur 2: Beeldvorming van de thorax zonder intraveneus contrast.

Linksboven
CT-scans van de thorax zonder intraveneus contrast, 7 dagen na het begin van de klachten.
Blauwe pijl: subpleuraal matglas met fijne reticulatie, passend bij een infiltratieve fase
Groene pijl: subpleurale consolidatie
Rode pijl: subpleurale sparing, perilobulair patroon, passend bij de organisatiefase

Linksonder
CT-scans van de thorax zonder intraveneus contrast, 24 dagen na begin van klachten.
Toename consolidatie en matglas, long is diffuus aangedaan
Pleuravocht beiderzijds

Rechtsboven
CT-Angiografie pulmonalis 24 dagen na begin klachten.
Vullingsdefect in segmentele pulmonaalarterie in de rechter bovenkwab

Rechtsonder
HRCT zonder i.v. contrast 3 maanden na begin klachten.
Groene pijl: subtiele matglas-verdichting subpleuraal op plaatsen waarop bij de voorgaande scans consolidatie was te zien. Het perilobulaire patroon is nog terug te zien
Rode pijl: Enkele gedilateerde bronchioli (bronchiolectasieën)

Referenties

1. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. Radiology. 2020;296:E145-E155.
2. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. AJR Am J Roentgenol. 2020;214:1287-1294. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134681/
3. Schalekamp S, Bleeker-Rovers CP, Beenen LFP, et al. Chest CT in the Emergency Department for Diagnosis of COVID-19 Pneumonia: Dutch Experience. Radiology 2020; Published Online:Nov 17 2020 https://doi.org/10.1148/radiol.2020203465
4. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. Radiology. 2020;296:E97-E104. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339082/
5. Lieveld AWE, Kok B, Schuit FH, et al. Diagnosing COVID-19 pneumonia in a pandemic setting: Lung Ultrasound versus CT (LUVCT) A multi-centre, prospective, observational study. ERJ Open Research 2020; DOI: 10.1183/23120541.00539-2020. https://openres.ersjournals.com/content/early/2020/10/08/23120541.00539-2020
6. von der Thüsen JH, Ghariq E, Overbeek MJ, et al. Spectrum of Vascular Involvement in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia-Findings on CT Perfusion. Crit Care Explor. 2020;2:e0266. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33134952/
7. Korevaar DA, Kootte RS, Smits LP, et al. Added value of chest computed tomography in suspected COVID-19: an analysis of 239 patients. Eur Respir J. 2020;56:2001377. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675202/
8. Prokop M, Schalekamp et al, geaccepteerd door Radiology.
9. Federatie Medisch Specialisten. Handreiking diagnostiek (PCR, serologie en CT) bij patiënten met opname-indicatie en verdenking op COVID-19.
10. Li K, Wu J, Wu F, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. Invest Radiol. 2020;55:327-331. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32118615/
11. Francone M, Iafrate F, Masci GM, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. Eur Radiol. 2020;30:6808-6817. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32623505/

NASCHOLING

Immuunsuppressieve therapie tijdens COVID-19: selectie en timing

Dr. Eva Kneepkens

Met medewerking van:
Dr. Sofia Ramiro,
reumatoloog Zuyderland Medisch Centrum

Drs. Jelle Miedema,
longarts Erasmus MC

Samenvatting

Corticosteroïden kunnen de overlevingskans van COVID-patiënten verbeteren. Of dat ook geldt voor selectieve remming van het immuunsysteem, moet blijken uit lopende gerandomiseerde studies. Vermoedelijk heeft immuunsuppressieve therapie vooral meerwaarde bij patiënten met systemische hyperinflammatie in reactie op een besmetting met SARS-CoV-2. Daarnaast speelt timing waarschijnlijk een cruciale rol. In de eerste fase, virusreplicatie, doet immuunsuppressieve therapie mogelijk meer kwaad dan goed. Anderzijds, als de patiënt al aan de beademing op de intensive care ligt, kan immuunsuppressieve therapie het tij misschien niet meer keren.

Dit artikel is ook onderdeel van een online nascholing. Ga naar: **www.mediamed.nl**

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u dat corticosteroïden de mortaliteit bij matig ernstig en ernstig (opgenomen patiënten met zuurstofbehoefte of beademing) zieke COVID-patiënten kunnen verlagen;
- Bent u op de hoogte van de lopende wetenschappelijke onderzoeken naar de effectiviteit en veiligheid van selectieve immuunsuppressiva bij COVID-19;
- Bent u op de hoogte van de mogelijke invloed van factoren als hyperinflammatie en ziektefase op de effectiviteit en veiligheid van immuunsuppressiva.

Tijdens de eerste besmettingsgolf bleek dat de gezondheidstoestand bij een deel van de patiënten met COVID-19 plotseling dramatisch kon verslechteren, met infiltraten in beide longen, hoge koorts, hoog CRP, hyperferritinemie en verhoogde cytokinewaardes, waaronder interleukine (IL)-1 en IL-6. Daarom hebben artsen in verschillende landen het effect van immuunsuppressiva onderzocht. Zeker corticosteroïden bleken de overlevingskansen van ernstig zieke COVID-patiënten significant te verbeteren.[1] Nu de tweede golf bezig is, zijn er nog talrijke onbeantwoorde vragen, vooral rond de timing van immuunsuppressieve behandeling en de optimale selectie van patiënten.

Hyperinflammatie

Medio maart 2020 publiceerde The Lancet een artikel over de sterke gelijkenissen tussen systemische hyperinflammatie bij COVID-patiënten en het hemofagocytair syndroom (HLH), dat onder andere gekenmerkt wordt door een cytokinestorm en orgaanfalen.[2] De auteurs pleiten ervoor om alle patiënten met COVID-19 op de aanwezigheid van hyperinflammatie te screenen, bijvoorbeeld via bepaling van serum ferritine en/of bloedplaatjes en de HScore – beschikbaar via een online calculator.[3] Met deze parameters kunnen artsen mogelijk een subgroep van COVID-patiënten identificeren die baat hebben bij immuunsuppressiva.

Sindsdien zijn er wereldwijd studies gestart naar de werkzaamheid en veiligheid van immuunsuppressiva bij klinisch opgenomen COVID-patiënten. Toch was het aantonen van hyperinflammatie meestal geen inclusiecriterium. Bovendien ontbreekt nog een duidelijke definitie van hyperinflammatie ten gevolge van COVID-19.

Aselectieve remming van het immuunsysteem

Het Zuyderland Medisch Centrum is een uitzondering. Daar hebben onderzoekers, onder andere longartsen en reumatologen, wél hyperinflammatiecriteria voor COVID-19 opgesteld. Ze konden hierdoor al tijdens de eerste golf de patiënten in studieverband (CHIC-studie) met immuunsuppressiva behandelen, in een poging om fatale cytokinestormen te voorkomen. Want alleen al in de periode van 7 tot en met 31 maart had een derde van de 350 opgenomen COVID-patiënten in het Zuyderland een cytokinestormsyndroom, ruim 40% van deze specifieke patiënten overleefde het niet.[4]

Het team schakelde op 1 april resoluut over op een behandelprotocol waarin immuunsuppressie centraal stond.

COVID-patiënten die daarvoor in aanmerking kwamen lieten een snelle respiratoire achteruitgang zien, gecombineerd met ten minste twee van de volgende drie criteria:

- Ferritine >900 µg/L (of verdubbeling binnen 48 uur);
- CRP > 100 mg/L; en/of
- D-dimeer > 1500 µg/L.

Het behandelprotocol bestond uit:

- Methylprednisolon 250 mg iv op behandeldag 1, gevolgd door 80 mg op dag 2 t/m 5 – zo nodig was verlenging met twee dagen mogelijk;
- Patiënten wier toestand tussen dag 2-5 klinisch onvoldoen de herstelde of zelfs verslechterde, kregen er vervolgens een enkele gift tocilizumab (8 mg/kg) bij.

In totaal kregen 86 patiënten tussen 1 april en 15 mei deze immuunsuppressieve behandeling.[4] Vergeleken met de geselecteerde controlegroep – 86 patiënten met hyperinflammatie die in maart waren behandeld – had de behandelde groep

> Het effect van corticosteroïden lijkt een algemeen klasse-effect te zijn.

een grotere kans om klinisch te verbeteren (hazardratio: 1,8 met 95% BI van: 1,2-2,7). En als klinische verbetering optrad, dan gebeurde dat zeven dagen eerder. De ziekenhuissterfte nam daardoor met 65% af en de kans op beademing op de ic verminderde met 71%. Deze resultaten bleven ook overeind in een subanalyse zonder de 37 patiënten die tocilizumab kregen.

Dat aselectieve remming van het immuunsysteem bij ernstig zieke patiënten met COVID-19 de prognose kan verbeteren, bleek eveneens uit de grotere, gerandomiseerde Recovery-trial.[1] In deze Britse studie kregen ruim 2.000 klinisch opgenomen COVID-patiënten tien dagen 6 mg dexamethason per dag (oraal of via injectie). Vergeleken met ruim 4.000 COVID-patiënten die standaardzorg kregen, leidde dexamethason tot een lagere sterfte onder patiënten die werden beademd (41,4% versus standaard, 29,3%). Het gunstige beeld was ook te zien bij de patiënten die zuurstofondersteuning kregen zonder mechanische ventilatie (26,2% versus standaard 23,3%), maar niet bij patiënten die geen zuurstofondersteuning nodig hadden (14,0% versus standaard 17,8%).

Onlangs publiceerde de JAMA de resultaten van drie andere RCTs (REMAP CAP-trial, CoDEX-trial, CAPE COVID-trial) die de werkzaamheid en veiligheid van corticosteroïden bij ernstig zieke COVID-patiënten onderzochten. Onder meer hydrocortison werd onder de loep genomen.[5] De studies ondersteunen grotendeels de eerdere bevindingen uit de Recovery-trial. Ook een recente meta-analyse die in de JAMA werd gepubliceerd toonde een lagere mortaliteit bij ernstig zieke patiënten met COVID-19 als zij behandeld werden met corticosteroïden.[6]

Selectieve remming van het immuunsysteem

De onderzoekers van het Zuyderland kozen voor een tweestap-sprotocol. Kenmerkend werd de start met een goed beschikbaar middel, methylprednisolon, dat breed ingrijpt op het immuunsysteem. Leidde deze aanpak niet tot voldoende verbetering, dan kreeg de patiënt een selectiever middel: tocilizumab, een IL-6 receptor remmer. Dit middel is in Nederland onder andere geregistreerd voor ernstig of levensbedreigend *cytokine-release syndrome* geïnduceerd door CAR-T-cellen.[7] Vermoedelijk had selectieve remming van het immuunsysteem ook via een andere weg gekund, zoals een IL 1-remmer (anakinra) of een JAK-remmer (bijvoorbeeld baricitinib).

In de CHIC-studie van het Zuyderland kregen uiteindelijk 37 van de 86 patiënten tocilizumab toegediend. Het specifieke effect is echter niet bekend aangezien het middel onderdeel was van één behandelpakket met methylprednisolon.[4] Harde criteria om te starten met tocilizumab zijn er niet. In het Zuyderland werden de afwegingen gemaakt tijdens het multidisciplinair overleg (MDO) op basis van nauwlettend monitoren van de klinische en laboratorische parameters (CHIC-protocol), en na het uitsluiten van andere oorzaken van de achteruitgang, zoals een longembolie of bacteriële infectie.

Mogelijk kunnen lopende RCTs de meerwaarde van tocilizumab (of vergelijkbare middelen) aantonen. De COVACTA-studie (NCT04320615), waarschijnlijk de meest bekende, is een dubbelblind en placebogecontroleerde fase 3-studie.[8] Hierin kregen opgenomen patiënten met een aan COVID-geassocieerde pneumonie en een saturatie van 93% of lager, standaardzorg plus tocilizumab 8 mg/kg iv (n=294) of standaardzorg plus placebo (n=144). Volgens de *preprint publicatie* was er na vier weken geen verschil in de mate van herstel – de primaire uitkomstmaat – en sterfte tussen de twee groepen. Wel lagen de patiënten uit de tocilizumab-groep acht dagen korter in het ziekenhuis. Procentueel gezien kwamen infecties, anders dan SARS-CoV-2, niet vaker voor in de interventie-arm dan in de controlegroep.

Dat de primaire uitkomst op week 4 is bepaald, vertekent mogelijk het beeld enigszins. Want bij een saturatie van 93% of minder (of PaO2/FiO2 < 300 mmHg) vertoont de meerderheid van de patiënten waarschijnlijk al forse pulmonale schade. Maar dit kan ook schade uit een latere fase zijn, of schade door bijvoorbeeld een bijkomende longembolie – wat geen exclusiecriterium was. Kortom, op vier weken bevinden de geïncludeerde patiënten zich in verschillende stadia qua ziektebeloop. Mogelijk heeft het onderzoek daardoor belangrijke zaken gemist.

De NEJM publiceerde recent resultaten van een dubbelblinde en placebogecontroleerde RCT (NCT04356937) onder patiënten met een bewezen SARS-CoV-2-infectie en hyperinflammatie. Voor hyperinflammatie gold dat er ten minste aan een van de volgende criteria werd voldaan:

- CRP (>50 mg/L);
- Ferritine (>500 ng/ml);
- D-dimeer (>1000 ng/ml);
- Lactaatdehydrogenase (>250 U/L).

Desondanks verschilde de primaire uitkomstmaat, tijd tot intubatie of overlijden, niet significant tussen de tocilizumab (standaard zorg plus één gift van 8 mg/kg lichaamsgewicht) en placebo (HR 0,83, 95%-BI: 0,38-1,81, p=0,64). Het percentage ernstige infecties was wel iets lager in de tocilizumabgroep: 13 (8,1%) versus placebo 14 (17,3%), p=0,03).[9]

De Franse prospectieve, gerandomiseerde CORIMUNO-19-TOCI-1 studie includeerde patiënten met COVID-19-pneumonie die zuurstofsuppletie nodig hadden zonder nood aan behandeling met high-flow nasal oxygen, non-invasieve ventilatie (NIV), of mechanische ventilatie (MV).[10] Tocilizumab reduceerde in vergelijking met placebo niet het risico op NIV, MV, of overlijden op dag 4, maar leek wel het risico op NIV, MV, of overlijden op dag 14 te reduceren. Er werd geen verschil in mortaliteit op dag 28 aangetoond.

Lopende of nog niet gepubliceerde studies

De resultaten van de CORIMUNO-TOCI-2 studie met kritische zieke patiënten met een COVID-19-pneumonie zijn nog niet bekend.

Verder zijn de resultaten van de EMPACTA-studie (NCT04372186) als preprint gepubliceerd op medRxiv.org in afwachting van publicatie in een peer-reviewed medisch tijdschrift.[11] In deze fase 3-studie werd onderzocht of tocilizumab plus standaardzorg de kans op beademingsbehoefte of sterfte verlaagt in vergelijking met placebo plus standaardzorg.

Het cumulatieve deel (95% confidence interval [CI]) van patiënten die mechanisch geventileerd moesten worden of overleden waren op dag 28 was respectievelijk 12.0% (8.52% tot 16.86%) en 19.3 % (13.34% tot 27.36%) voor de tocilizumab- en placebo-arm (log-rank P=0.0360; hazard ratio, 0.56 [95% CI, 0.33 tot 0.97]). Mediane tijd tot klinische achteruitgang tot dag 28 was in het voordeel bij tocilizumab vergeleken met placebo (hazard ratio 0.55 [95% CI, 0.33 tot 0.93]). Er was geen statistisch verschil in mortaliteit of serious adverse events op dag 28 tussen patiënten in de tocilizumab-arm versus de placebo-arm. Verder volgen de resultaten van de tocilizumab-arm in de RECOVERY-trial nog, naast andere nog lopende studies naar het effect van tocilizumab bij COVID-19, zoals de PreToVID (Trial NL8504). In België loopt een RCT (NCT04330638) met tocilizumab, anakinra (anti-IL-1) en siltuximab (anti-IL-6) armen versus placebo.

> Op dit moment ontbreekt een duidelijke definitie van hyperinflammatie ten gevolge van COVID-19.

Onderzoekers van de REMAP-CAP trial hebben via persberichten naar buiten gebracht dat tocilizumab met een waarschijnlijkheid van 99,8 procent de uitkomst van ernstig zieke Covid-19-patiënten op de intensive care afdeling verbetert ten opzichte van geen behandeling met een immuun-modulator.[12] Hierover zijn echter nog geen onderzoeksdata openbaar gemaakt.
Ook de lopende ACTT-2-studie (NCT04401579) kan nieuwe aanknopingspunten bieden. Hier gaat het om een dubbelblinde, gerandomiseerde fase 3-studie waarin de onderzoekers de JAK-remmer baricitinib in combinatie met remdesivir vergelijken met remdesivir alleen.[13]

Keuze van corticosteroïd en selectie van patiënten

Welk corticosteroïd de beste keuze is, is door al deze studies nog niet beslecht. Het effect van methylprednison was in de CHIC-studie weliswaar groter dan het effect van dexamethason in de Recovery-trial, maar de CHIC-studie maakte gebruik van historische controlepatiënten terwijl de Recovery een RCT was. De inclusiecriteria van de Recovery-studie waren daarentegen erg breed, terwijl de CHIC-studie patiënten met hyperinflammatie selecteerde – met als gevolg vrij hoge corticosteroïddoseringen. In de recente meta-analyse die in de JAMA werd gepubliceerd was het effect van dexamethason en hydrocortison gelijkaardig, hetgeen pleit voor een algemeen klasse-effect van corticosteroïden.[6]
Op basis van de deze gegevens kan geconcludeerd worden dat, in afwezigheid van contra-indicaties, corticosteroïden deel uit maken van de standaard behandeling van ernstig zieke patiënten met COVID-19. Mogelijk is de mate van het effect wel afhankelijk van de aanwezigheid van hyperinflammatie.

De COVACTA-studie selecteerde patiënten ook niet op kenmerken van hyperinflammatie. Voor deelname was een bewezen COVID-19 met bilaterale longinfiltraten en een lichte zuurstofbehoefte voldoende. Anderzijds, geen selectie op basis van hyperinflammatie wil niet zeggen dat die patiënten niet in de studie zaten. Bij de COVACTA-studie betrof het patiënten met een forse pneumonie en aanhoudende COVID-klachten. Bij een deel van de patiënten was dus zeer waarschijnlijk wel sprake van hyperinflammatie.

Om baat te hebben van immuunsuppressieve therapie tijdens COVID-19 ligt het voor de hand dat een zekere mate van systemische inflammatie aanwezig moet zijn. Maar hoeveel en hoe artsen dat het beste kunnen vaststellen, is vooralsnog onbekend. In het Erasmus MC wordt anti-IL-6 niet standaard gebruikt (buiten onderzoeksverband), in afwachting van meer gepubliceerde data. In het Zuyderland blijft het behandelprotocol voorlopig conform de CHIC-studie, totdat nieuwe wetenschappelijke inzichten aanleiding geven om dit te veranderen.

ipulmonologist is nu mediamed

Het netwerk voor longartsen:
een nieuwe naam, een nieuwe look en meer content!

Mediamed is hét informatieplatform voor medisch specialisten. Op Mediamed vindt u een groot aanbod van nieuws, artikelen, geaccrediteerde e-learnings, congresnieuws, video's waarin collega's u bijpraten over congressen, bijeenkomsten, nascholingsartikelen en nascholingsmagazines over uw vakgebied. Op Mediamed bieden wij u naast zelf ontwikkelde e-learnings, ook geaccrediteerde nascholingen van verschillende andere aanbieders. Dit verkleint uw zoektocht; u klikt eenvoudig naar de gewenste inhoud.

Was u al gebruiker van iPulmonologist?
Dan werkt uw inlog nog steeds en ontvangt u de vertrouwde nieuwsbrief voortaan via Mediamed.

www.mediamed.nl

Mediamed is een initiatief van idoctor

Timing van de immuunsupressiva

Een infectie met SARS-CoV-2 begint met een virusreplicatiefase die gevolgd kan worden door een fase waarin systemische hyperinflammatie op de voorgrond staat. Daartussen zit het kenteringspunt, en dat zou wel eens het beste moment kunnen zijn om met immuunsuppressiva te starten. Immers, een te vroege start zou het virus kunnen helpen om te repliceren, terwijl een te late start een potentieel fatale cytokinestorm misschien niet meer voorkomt.

De SWAB (29 september 2020) adviseert om al bij matig ernstig zieke COVID-patiënten dexamethason (6 mg 1dd i.v. of per os, gedurende maximaal tien dagen en op geleide van het klinisch beloop) te overwegen, met name bij patiënten met symptomen langer dan zeven dagen. Voor het off-label voorschrijven van bijvoorbeeld biologicals (zoals tocilizumab of anakinra) of JAK-remmers aan ernstig zieke COVID-patiënten luidt het SWAB-advies: alleen in studieverband.[14]

Conclusie

De behandeling van COVID-19 en de vooruitzichten zijn dankzij de enorme aanwas aan wetenschappelijke inzichten sterk verbeterd: kortere opnameduur, minder ic-opnames en een lagere mortaliteit. Corticosteroïden maken momenteel deel uit van de standaard behandeling van ernstig zieke patiënten met COVID-19. Desalniettemin lopen de onderzoeksresultaten over immuunsuppressieve behandelingen uiteen, onder andere door het ontbreken van patiëntselectie (criteria) voor hyperinflammatie. Bovendien wordt het moeilijker om de meerwaarde van deze overige anti-inflammatoire behandelingen te bewijzen nu steroïden onderdeel zijn van de reguliere behandeling van opgenomen COVID-patiënten.

Meer lezen?

Op 30 oktober publiceerde de Federatie Medisch Specialisten (FMS) het Leidraad corticosteroïden bij de behandeling van COVID-19, opgesteld in samenspraak met longartsen (NVALT) en intensivisten (NVIC). In het leidraad zijn de aanbevelingen over het starten van dexamethason of een andere steroïde geüpdatet. Het document is te vinden op de website van de FMS.

Referenties

1. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 17.
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034.
3. Hscore-calculator, beschikbaar via de website van http://saintantoine.aphp.fr/score/ (bekeken op 7 oktober 2020).
4. Ramiro S, Mostard RLM, Magro- Checa C, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. Ann Rheum Dis Epub ahead of print: 13 jul. 2020.
5. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. JAMA.2020;324(13):1292–1295.
6. Sterne JAC, et al. Assiocation between administration of systemic corticosteroids ans mortalitt among critically ill patients with COVID-19. JAMA 2020;324(13):1330-1341. doi:10.1001/jama.2020.17023.
7. Preparaattekst tocilizumab, beschikbaar via website Farmaceutisch kompas: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/tocilizumab (bekeken op 7 oktober 2020).
8. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. medRxiv 2020.08.27.20183442.
9. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Oct 21.
10. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. Published online October 20, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820
11. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in nonventilated patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.21.20210203
12. Persbericht REMAP-CAP trial, beschikbaar: https://www.remapcap.org/media.
13. Persbericht ACCT-1, beschikbaar via website Lilly: https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/baricitinib-combination-remdesivir-reduces-time-recovery
14. Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2), versie 29 september 2020, beschikbaar via de website van Stichting Antibioticabeleid (SWAB): www.swab.nl (bekeken op 7 oktober 2020).

E-LEARNING

CT-bevindingen bij COVID-19-pneumonie

Over de auteur

Als thorax-radioloog in UMC Utrecht heeft dr. Firdaus Mohamed Hoesein een brede radiologische expertise van cardiale en thoracale aandoeningen. Zijn aandachtsgebieden zijn longkanker, interstitiële longziekten, COPD en (cardiale) sarcoïdose. Dr. Firdaus Mohamed Housein heeft deze nascholing geschreven op persoonlijke titel en heeft geen relatie met de sponsors.

Leerdoelen

Na het volgen van de e-learning:

- Kent u de relatief typische en atypische manifestaties van COVID-19 op de CT-thorax.
- Weet u meer over de bevindingen van beeldvorming gedurende het ziektebeloop.

Doelgroep

Deze e-learning is speciaal gemaakt voor longartsen, intensivisten, radiologen en andere geïnteresseerde medisch professionals die zich beroepshalve bezighouden met de diagnostiek van COVID-19.

Accreditatie

De accreditatie is aangevraagd bij NVALT, NVIC, VSR en NVvR.

Bekijk deze e-learning op:
www.idoctoracademy.eu/covid19

Deze e-learning is een initiatief van

idoctor

Verkorte productinformatie Fasenra® (22JUL2019)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Farmaceutische vorm en samenstelling: Oplossing voor injectie. Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen bevat 30 mg benralizumab in 1 ml. **Farmacotherapeutische categorie:** Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen: andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen. **ATC-code:** R03DX10. **Indicatie:** Aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β-agonisten. **Dosering en wijze van toediening:** De behandeling met Fasenra moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van ernstig astma. Na de juiste training in de subcutane injectietechniek en een voorlichting over tekenen en symptomen van overgevoeligheidsreacties, kunnen patiënten zonder bekende voorgeschiedenis van anafylaxie of zorgverleners Fasenra toedienen, als hun arts bepaalt dat dit passend is, met waar nodig medische follow-up. Het zelf toedienen kan alleen worden overwogen bij patiënten die al ervaring hebben met de behandeling met Fasenra. De aanbevolen dosering van benralizumab is 30 mg via subcutane injectie elke 4 weken voor de eerste 3 doses en daarna elke 8 weken. Als een injectie op de geplande datum wordt gemist, moet de dosis zo snel mogelijk worden hervat op het aangegeven regime. Er mag geen dubbele dosis worden toegediend. Fasenra is bestemd voor langdurige behandeling. Er dient minstens jaarlijks beslist te worden of de therapie dient te worden voortgezet op basis van de ernst van de ziekte, de mate waarin exacerbaties onder controle zijn en het aantal eosinofielen in het bloed. Dit middel moet worden geïnjecteerd in de dij of buik. Als een zorgverlener of verzorger de injectie toedient, kan de bovenarm ook worden gebruikt. Het mag niet worden geïnjecteerd in gebieden waar de huid gevoelig is, blauwe plekken heeft, erythemateus of verhard is. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Fasenra mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astma-exacerbaties. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om medisch advies in te winnen als hun astma niet onder controle blijft of erger wordt na het begin van de behandeling. Abrupte beëindiging van corticosteroïden na de start van de Fasenra-behandeling wordt niet aanbevolen. Indien nodig dient een verlaging van de corticosteroïddosering geleidelijk en onder het toezicht van een arts uitgevoerd te worden. Acute systemische reacties, waaronder anafylactische reacties en overgevoeligheidsreacties (bijv. urticaria, papuleuze urticaria, huiduitslag) zijn opgetreden na toediening van benralizumab. Deze reacties kunnen binnen enkele uren na de toediening optreden, maar in sommige gevallen kunnen ze met vertraging optreden (d.w.z. dagen). Een voorgeschiedenis van anafylaxie niet gerelateerd aan benralizumab kan een risicofactor zijn voor anafylaxie na toediening van Fasenra. In overeenstemming met de klinische praktijk dienen patiënten na toediening van Fasenra gecontroleerd te worden gedurende een gepaste periode. In het geval van een overgevoeligheidsreactie moet Fasenra permanent worden stopgezet en een passende behandeling worden geïnitieerd. Eosinofielen kunnen een rol spelen bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Patiënten met een reeds bestaande worminfectie moeten worden behandeld vóór het begin van de behandeling met Fasenra. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling met Fasenra en niet reageren op de anti-wormbehandeling, moet de behandeling met Fasenra worden gestopt tot de infectie verdwenen is. Het heeft de voorkeur het gebruik van Fasenra te vermijden tijdens de zwangerschap. Risico bij het geven van borstvoeding voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Interacties:** De humorale antilichaamrespons geïnduceerd door seizoensgebonden influenzavirusvaccinatie lijkt niet beïnvloed te worden door behandeling met benralizumab. Een effect van benralizumab op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen wordt niet verwacht. Cytochroom P450-enzymen, effluxpompen en eiwitbindende mechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van benralizumab. Er is geen bewijs van IL-5Rα-expressie op de hepatocyten. Depletie van de eosinofielen leidt niet tot chronische systemische veranderingen in pro-inflammatoire cytokinen. **Bijwerkingen:** *Vaak* (≥1/100,<1/10): faryngitis, overgevoeligheidsreacties, hoofdpijn, pyrexie, reactie op de injectieplaats. *Niet bekend:* Anafylactische reactie. **Afleverstatus:** UR. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de SPC-tekst op **www.astrazeneca.nl.** Voor overige informatie en literatuurservice: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22.

NL-4330 Exp 7/2021

Referenties:

1. Fasenra SmPC, www.cbg-meb.nl
2. Bleecker ER et al. *Lancet.* 2016;388:2115-27
   SIROCCO studie (FASENRA n = 398, placebo n = 407). Patiënten met bloed eos ≥300 cellen/µl, een geschiedenis van 2 of meer exacerbaties in het voorgaande jaar, behandeld met high dose ICS plus LABA. Primaire eindpunt: AER vs placebo bij patiënten met baseline bloed eos ≥ 300 cellen/µl, t = 48 wkn. Resultaten: FASENRA groep 51% exacerbatiereductie vs placebo (p < 0,0001).
3. FitzGerald *JM et al. Lancet.* 2016;388:2128-41
   CALIMA studie (FASENRA n = 441, placebo n = 440). Patiënten met bloed eos ≥ 300 cellen/µl, een geschiedenis van 2 of meer exacerbaties in het voorgaande jaar, behandeld met medium-high dose ICS plus LABA. Primaire eindpunt: AER vs placebo bij patiënten met high-dose ICS plus LABA en baseline bloed eos ≥ 300 cellen/µl, t = 56 wkn. Resultaten: FASENRA groep 28% exacerbatiereductie vs placebo (p = 0,0018).
4. Nair P et al. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2448-58
   ZONDA studie (FASENRA n = 73, placebo n = 75). Patiënten met bloed eos ≥150 cellen/µl, een geschiedenis van minstens 1 exacerbatie in het voorgaande jaar en behandeling met dagelijks OCS (7,5 tot 40 mg per dag). Primaire eindpunt: reductie OCS dosis vs baseline, terwijl astmacontrole werd gehandhaafd, t = 28 wkn. Resultaten: FASENRA groep 75% reductie OCS gebruik vs 25% reductie OCS gebruik in de placebo groep (p = < 0,001).

Fasenra® (benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg

Verkorte productinformatie Foster® NEXThaler® extrafijn inhalatiepoeder

Samenstelling en farmaceutische vorm: 100 of 200 µg beclometasondipropionaat en 6 µg formoterolfumaraat per inhalatie als droogpoederinhalator. De extrafijne deeltjesgrootteverdeling leidt tot een sterker effect waardoor een lagere dosering beclometasondipropionaat volstaat. **Indicatie**: Foster 100/6 & 200/6: Onderhoudsbehandeling van astma wanneer het gebruik van een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende bèta-2-agonist geschikt wordt geacht bij patiënten wier astma niet adequaat onder controle is met een inhalatiecorticosteroïd en (zonodig) een snelwerkende bèta-2-agonist of bij patiënten bij wie klachten al adequaat onder controle zijn met een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende bèta-2-agonist. Foster 100/6: Symptomatische behandeling van patiënten met ernstig COPD (FEV_1 < 50% van voorspelde normaalwaarde) en herhaalde exacerbaties in de anamnese, met significante symptomen ondanks reguliere therapie met langwerkende bronchodilatoren. **Dosering en wijze van toediening**: Bestemd voor inhalatie. Astma: 2 maal daags 1-2 inhalaties Foster 100/6 of 2 inhalaties Foster 200/6, maximaal 4 inhalaties per dag. Ook kan gekozen worden voor een Onderhouds- en 'zo nodig'-behandeling met Foster 100/6: 2 maal daags 1 inhalatie en tot 6 extra inhalaties Foster 100/6 indien er symptomen optreden (niet bedoeld voor preventief gebruik). COPD: 2 maal daags 2 inhalaties Foster 100/6. **Contra-indicatie:** Overgevoeligheid voor beclometasondipropionaat, formoterolfumaraatdihydraat of één van de hulpstoffen. **Speciale waarschuwingen en voorzorgen:** Relevante klinische gegevens over het gebruik van Foster 200/6 voor de behandeling van acute astma-aanvallen ontbreken. Instrueer de patiënt voor het juiste gebruik van de inhalator. Na gebruik de mond goed spoelen. Dagelijks volgens voorschrift gebruiken, ook bij afwezigheid van symptomen. Niet als eerste behandeling voor astma gebruiken. Therapie niet starten tijdens exacerbatie of acuut verslechterend astma. Gebruik de laagst effectieve dosis. Behandeling niet abrupt staken. Adviseer patiënten altijd hun snelwerkende bronchusverwijder bij de hand te hebben. Evt. optredende paradoxale bronchospasmen direct behandelen met een snelwerkende inhalatiebronchusverwijder. Voorzichtig toedienen aan patiënten met actieve of latente pulmonaire tuberculose, of schimmel- en virusinfecties van de luchtwegen. Langdurige behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden kan tot bijniersuppressie en acute bijniercrisis leiden. Een toename van pneumonieën, ook die ziekenhuisopname behoefden, is waargenomen bij COPD-patiënten die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Voorzichtig gebruiken (eventueel onder controle) bij patiënten met cardiale aritmieën, m.n. derdegraads AV- blok en tachyaritmieën, idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige hartziekte, acuut MI, ischemische hartziekte, congestief hartfalen, occlusieve vaatziekten, met name arteriosclerose, arteriële hypertensie en aneurysma. Betracht voorzichtigheid bij patiënten met (vermoedelijk) verlengd QTc-interval (dat door formoterol zelf ook kan worden veroorzaakt). Voorzichtigheid is vereist bij thyrotoxicose, diabetes mellitus, feochromocytoom en onbehandelde hypokaliëmie. Bèta-2-agonisten kunnen tot ernstige hypokaliëmie leiden. Dit kan bij ernstig astma door hypoxie worden versterkt. Aanbevolen wordt om de serumkaliumspiegel te controleren. Inhalatie van formoterol kan een stijging van de bloedglucosespiegel veroorzaken. Daarom dient de bloedglucosespiegel streng te worden bewaakt bij patiënten met diabetes. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts. Bevat lactose dat kleine hoeveelheid melkeiwitten kan bevatten, die allergische reacties kunnen veroorzaken. Patiënten met galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Interacties**: Vermijd bètablokkers (w.o. oogdruppels) aangezien het effect van formoterol zal afnemen of verdwijnen. Concomitant gebruik van andere bèta-adrenerge geneesmiddelen kan potentieel additieve effecten hebben. Wees derhalve voorzichtig bij gelijktijdig gebruik van theofylline of andere bèta-adrenergica. Concomitante behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, fenothiazinen, antihistaminica, MAO-remmers en tricyclische antidepressiva kunnen het QTc-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën verhogen. L-dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol kunnen de cardiale tolerantie tov bèta-2-sympathicomimetica verminderen. MAO-remmers waaronder middelen met dezelfde eigenschappen zoals furazolidin en procarbazine kunnen hypertensieve reacties versneld teweegbrengen. Er is een verhoogd risico op aritmieën bij patiënten die tevens anesthesie krijgen met gehalogeneerde koolwaterstoffen. Xanthine-derivaten, steroïden of diuretica kunnen een eventueel hypokaliëmisch effect van bèta-2-agonisten versterken. **Bijwerkingen**: Vaak (1/10-1/100): tremor, pneumonie (bij COPD); soms (1/100-1/1.000): nasofaryngitis, orale candidiasis, hypertriglyceridaemie, hoofdpijn, tachycardie, sinusbradycardie, angina pectoris, myocardischemie, keelirritatie, astmatische exacerbatie, dyspnoe, orofaryngeale pijn, dysfonie, hoesten, nausea, vermoeidheid, geïrriteerdheid, verlenging QT-interval op ECG, verlaging van vrij cortisol in de urine, verlaging van cortisol in het bloed, verhoging van kalium in het bloed, verhoging bloedglucose, slechte r-top progressie op het ECG. Frequentie onbekend: wazig zien, syndroom van Cushing, palpitaties, atriumfibrilleren, ventriculaire extrasystolen, mogelijk ernstige verhogingen van kalium, spierkrampen, myalgie, overgevoeligheidsreacties en paradoxale bronchospasmen. Meldt bijwerkingen aan LAREB: www.lareb.nl **Afleverstatus**: UR **Registratienr**: Foster NEXThaler 100/6: RVG 110104, Foster NEXThaler 200/6: RVG 115693 **Vergoeding en prijzen**: Foster NEXThaler wordt volledig vergoed binnen het GVS. Voor de prijs: zie Z-index. **Registratiehouder**: Chiesi Pharmaceuticals B.V. **Datum**: 2 april 2019 **Versie verkorte productinformatie**: PM-MED2019-8286. **Chiesi Pharmaceuticals B.V.** Evert van de Beekstraat 1 – 120, 1118 CL Schiphol. Tel. 088-5016410, email info.nl@chiesi.com, www.chiesi.nl

PM-2020-9256

***zie:** www.medicijnkosten.nl/zoeken?trefwoord=tiotropium

Referenties: 1. Pitcairn G, Reader S, Pavia D, et al. Deposition of Corticosteroid Aerosol in the Human Lung by Respimat® Soft Mist™ Inhaler Compared to Deposition by Metered Dose Inhaler or by Turbuhaler® Dry Powder Inhaler. J Aerosol Med. 2005;18(3):264-72. **2.** Dalby R, Spallek M, Voshaar T. A review of the development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler. Int J Pharm. 2004;283(1-2):1-9. **3.** Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:353-63. **4.** Dalby RN, Eicher J, Zierenberg B. Development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. Medical Devices (Auckland, NZ). 2011;4:145. **5.** Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat® Soft Mist™ inhaler and pressurized metered dose inhalers. J Aerosol Med. 2005;18(3):273-82. **6.** Ciciliani A-M, Langguth P, Wachtel H. In vitro dose comparison of respimat® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1565. **7.** Hanada S, Wada S, Ohno T, et al. Questionnaire on switching from the tiotropium HandiHaler to the Respimat inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: changes in handling and preferences immediately and several years after the switch. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:69-77. **8.** SPIRIVA® HANDIHALER® Summary of Product Characteristics March 2016. Boehringer Ingelheim; 2016. **9.** SPIRIVA® RESPIMAT® Summary of Product Characteristics December 2018. Boehringer Ingelheim; 2018. **10.** Dhand R, Eicher J, Hänsel M, et al. Improving usability and maintaining performance: human-factor and aerosol-performance studies evaluating the new reusable Respimat inhaler. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:509-23. **11.** Wachtel H, Kattenbeck S, Dunne S, et al. The Respimat® Development Story: Patient-Centered Innovation. Pulmonary Therapy. 2017;3(1):19-30. **12.** Dahl R, Calverley PMA, Anzueto A, et al. Safety and efficacy of tiotropium in patients switching from HandiHaler to Respimat in the TIOSPIR trial. BMJ Open 2015;5:e009015.

Spiriva® Respimat®

Samenstelling: Spiriva® Respimat® bevat een inhalatieoplossing en bevat per inhalatie 2,5 microgram tiotropium, overeenkomend met 3,124 microgram tiotropiumbromide monohydraat. **Indicaties:** COPD: Bronchusverwijder voor de onderhoudsbehandeling van chronische obstructieve luchtwegaandoeningen (COPD), ter verlichting van symptomen bij patiënten. Astma: Spiriva® Respimat® is geïndiceerd als een additionele bronchusverwijdende onderhoudsbehandeling voor gebruik bij patiënten van 6 jaar of ouder met ernstige astma die één of meer ernstige astmaexacerbaties hebben doorgemaakt in het voorgaande jaar. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor tiotropiumbromide, atropine of derivaten zoals ipratropium of oxitropium, of voor een van de hulpstoffen (benzalkoniumchloride, dinatrium edetaat, gezuiverd water, zoutzuur) **Farmacodynamische eigenschappen:** Tiotropium Respimat® is een langwerkend anticholinergicum en geeft bij COPD patiënten een verbetering in longfunctie gedurende 24 uur. Tiotropium Respimat® verbetert dyspneu, en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Tiotropium Respimat® vermindert COPD exacerbaties en COPD ziekenhuisopnames. Tiotropium Respimat® verbetert bij astma als toevoeging aan een behandeling met ICS en LABA de longfunctie en vermindert het risico op ernstige astma-exacerbaties en astma-verslechteringen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Niet gebruiken als aanvangsbehandeling van acute episoden van bronchospasmen of voor het verlichten van acute symptomen. Dient niet te worden gebruikt als (eerst keus) monotherapie voor astma. Astmapatiënten moeten worden geadviseerd om inhalatiecorticosteroïden onveranderd te blijven gebruiken nadat gestart is met Spiriva® Respimat®, zelfs wanneer hun symptomen verbeteren. Met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met nauwe-kamerhoek glaucoom, prostaathyperplasie of blaashalsobstructie. Geneesmiddelen voor inhalatie kunnen inhalatie-geïnduceerde broncho-spasmen veroorzaken. Met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met een recent myocardinfarct, onstabiele of levensbedreigende cardiale aritmie of cardiale aritmie waarvoor in het afgelopen jaar een interventie of verandering in medicamenteuze behandeling nodig is geweest of ziekenhuisopname voor hartfalen. Deze patiënten werden uitgesloten van de klinische studies en deze aandoeningen kunnen mogelijk beïnvloed worden door het anticholinerge werkingsmechanisme. Bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van ≤ 50 ml/min) alleen gebruiken indien de verwachte voordelen opwegen tegen het potentiële risico. Patiënten dienen erop gewezen te worden dat oogcontact met het geneesmiddel vermeden dient te worden. De droge mond die wordt waargenomen bij de behandeling met anticholinergica zou op de lange termijn kunnen samengaan met cariës. Het gebruik wordt niet aanbevolen bij cystische fibrose. Tiotropiumbromide dient niet vaker dan eenmaal daags te worden gebruikt. De patroon kan alleen worden gebruikt in de Respimat® inhalator. **Interacties:** Gelijktijdige toediening met andere anticholinergica-bevattende geneesmiddelen is niet onderzocht en wordt daarom afgeraden. **Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding:** Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar. Als voorzorgsmaatregel wordt het gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode niet aanbevolen. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid en tiotropium. **Bijwerkingen:** De meest geziene bijwerkingen zijn anticholinerge bijwerkingen zoals droge mond, wat in gecontroleerde klinische studies bij ongeveer 2,9% van de COPD-patiënten en 0.83% van de astmapatiënten voorkwam. Ernstige bijwerkingen overeenkomstig de anticholinerge effecten zijn onder andere glaucoom, obstipatie en darmobstructie waaronder paralytische ileus en urineretentie. De anticholinerge effecten kunnen met het stijgen van de leeftijd toenemen. **Dosering en wijze van toediening:** Voor COPD en voor astma eenmaal daags 5 microgram tiotropium, bestaand uit 2 inhalaties uit de Respimat® inhalator, steeds op hetzelfde tijdstip van de dag. Volwassen patiënten met ernstig astma dienen tiotropium te gebruiken als aanvulling op inhalatiecorticosteroïden (≥800 µg budesonide/dag of equivalent) en minstens één onderhoudsbehandeling. Adolescenten (12 – 17 jaar) met ernstige astma dienen tiotropium te gebruiken als aanvulling op inhalatiecorticosteroïden (>800 – 1600 µg budesonide/dag of equivalent) en één onderhoudsbehandeling, of als aanvulling op inhalatiecorticosteroïden (400 – 800 µg budesonide/dag of equivalent) en twee onderhoudsbehandelingen. Kinderen (6 – 11 jaar) met ernstige astma dienen tiotropium te gebruiken als aanvulling op inhalatiecorticosteroïden (>400 µg budesonide/dag of equivalent) en één onderhoudsbehandeling, of als aanvulling op inhalatiecorticosteroïden (200 – 400 µg budesonide/dag of equivalent) en twee onderhoudsbehandelingen. **Registratie/afleverstatus:** Spiriva® Respimat® (2,5 microgram, oplossing voor inhalatie) RVG 34382 / U.R., Voor volledige productinformatie wordt verwezen naar de geregistreerde SmPC (oktober 2018). **Registratiehouder:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Duitsland. **Voor inlichtingen:** Boehringer Ingelheim bv, Comeniusstraat 6, 1817 MS Alkmaar, 0800-2255889.

Spiriva® HandiHaler®

Samenstelling: Spiriva® is samengesteld uit een harde capsule met 18 microgram tiotropium, overeenkomend met 22,5 microgram tiotropiumbromide monohydraat als inhalatiepoeder. De afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk van de HandiHaler verlaat) is 10 microgram tiotropium. Spiriva® capsules dienen met behulp van de Handihaler® te worden geïnhaleerd. **Indicaties:** Bronchusverwijder voor de onderhoudsbehandeling van chronische obstructieve luchtwegaandoeningen (COPD), ter verlichting van symptomen bij patiënten. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor tiotropiumbromide, atropine of derivaten zoals ipratropium of oxitropium of voor één van de hulpstoffen. Een capsule bevat 5,5 milligram lactose (als monohydraat). Deze hoeveelheid veroorzaakt gewoonlijk geen problemen bij patiënten met een lactose-intolerantie. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. De hulpstof lactosemonohydraat kan kleine hoeveelheden melkeiwitten bevatten die een allergische reactie zouden kunnen veroorzaken. **Farmacodynamische eigenschappen:** Tiotropium is een anticholinergicum en geeft bij inhalatie een verbetering in longfunctie gedurende 24 uur. Spiriva® verbetert dyspneu, het symptoom gelimiteerd uithoudingsvermogen en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Spiriva® vermindert COPD exacerbaties en COPD ziekenhuisopnames ten opzichte van placebo. Spiriva® vermindert het risico op een exacerbatie en het risico op een ziekenhuisopname als gevolg van een exacerbatie ten opzichte van salmeterol. Behandeling met Spiriva® verlaagt het risico op respiratoir falen, tevens is er een afname van het risico op overlijden tijdens de behandeling. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Niet gebruiken als aanvangsbehandeling van acute episoden van bronchospasmen. Met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met nauwe-kamerhoek glaucoom, prostaathyperplasie of blaashalsobstructie. Geneesmiddelen voor inhalatie kunnen inhalatie-geïnduceerde bronchospasmen veroorzaken. Met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met een recent myocardinfarct, onstabiele of levensbedreigende cardiale aritmie of cardiale aritmie waarvoor in het afgelopen jaar een interventie of verandering in medicamenteuze behandeling nodig is geweest of ziekenhuisopname voor hartfalen. Deze patiënten werden uitgesloten van de klinische studies en deze aandoeningen kunnen mogelijk beïnvloed worden door het anticholinerge werkingsmechanisme. Bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van ≤50 ml/min) alleen gebruiken indien de verwachte voordelen opwegen tegen het potentiële risico. Patiënten dienen erop gewezen te worden dat oogcontact met het geneesmiddel vermeden dient te worden. De droge mond die wordt waargenomen bij de behandeling met anticholinergica, zou op de lange termijn kunnen samengaan met cariës. Cystische fibrose: de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld, er zijn geen gegevens beschikbaar. Spiriva dient niet vaker dan eenmaal daags gebruikt te worden. Spiriva® capsules alleen met de HandiHaler® gebruiken. Interacties: Gelijktijdige toediening met andere anticholinergica-bevattende geneesmiddelen is niet onderzocht en wordt daarom afgeraden. **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid:** Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar. Als voorzorgsmaatregel wordt het gebruik tijdens de zwangerschap of borstvoedingsperiode niet aanbevolen. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid en tiotropium. Bijwerkingen: De meest geziene bijwerkingen zijn anticholinerge bijwerkingen zoals droge mond, wat bij ongeveer 4% van de patiënten optreedt. Ernstige bijwerkingen overeenkomstig de anticholinerge effecten zijn onder andere glaucoom, obstipatie en darmobstructie waaronder paralytische ileus en urineretentie. Bij hogere leeftijd kan de incidentie van anticholinerge bijwerkingen toenemen. Dosering en wijze van toediening: Eenmaal daagse inhalatie van de inhoud van één Spiriva® capsule met behulp van de HandiHaler®, steeds op hetzelfde tijdstip van de dag. **Registratie/afleverstatus:** Spiriva® (18 microgram, inhalatiepoeder in harde capsules) RVG 26191 / U.R., Voor volledige product informatie wordt verwezen naar de geregistreerde SmPC tekst (januari 2019). **Registratiehouder:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Duitsland. Voor inlichtingen: Boehringer Ingelheim bv, Comeniusstraat 6, 1817 MS Alkmaar, 0800-2255889

Verkorte productinformatie Trimbow® extrafijne dosisaerosol

Samenstelling en farmaceutische vorm: beclometasondipropionaat 87 mcg, formoterol-fumaraatdihydraat 5 mcg en glycopyrronium 9 mcg per dosis als aerosol, oplossing. **Indicaties**: Onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende bèta2agonist of een combinatie van een langwerkende bèta2agonist en een langwerkende muscarineantagonist. **Dosering en wijze van toediening**: 2 maal daags 2 inhalaties. Trimbow mag gebruikt worden met een AeroChamber Plus. **Contra-indicatie:** Overgevoeligheid voor een van de werkzame of hulpstoffen. **Speciale waarschuwingen en voorzorgen:** Niet voor acuut gebruik. Acute overgevoeligheidsreacties en paradoxale bronchospasmen kunnen optreden. Behandeling niet abrupt staken. Wees voorzichtig bij patiënten met hartritmestoornissen, m.n. derdegraads AV-blok en tachyaritmieën, idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige hartziekte (m.n. acuut myocardinfarct, ischemische hartziekte, congestief hartfalen), occlusieve vaatziekten (m.n. arteriosclerose), arteriële hypertensie en aneurysma. Wees ook voorzichtig bij de behandeling van patiënten die (vermoedelijk) verlenging van het QTcinterval hebben, hetzij congenitaal hetzij door geneesmiddelen. Bij anesthesie met gehalogeneerde anesthetica Trimbow niet toedienen gedurende minstens 12 uur voor begin hiervan i.v.m. risico op cardiale aritmieën. Toename van pneumonieën, ook die met ziekenhuisopname, is waargenomen bij COPD-patiënten die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Dien voorzichtig toe aan patiënten met actieve of latente pulmonaire tuberculose, of schimmel en virusinfecties van de luchtwegen. Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan optreden met een bèta2agonist; dit kan tot cardiovasculaire bijwerkingen leiden. Voorzichtigheid is m.n. geboden bij ernstige COPD, omdat dit effect kan worden versterkt door hypoxie. Hypokaliëmie kan ook toenemen door gelijktijdige behandeling met andere middelen die hypokaliëmie kunnen induceren, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica en bij gebruik van meerdere bronchodilatoren. De inhalatie van formoterol kan een stijging van de bloedglucosegehaltes veroorzaken. Contoleer het bloedglucose bij diabetes. Glycopyrronium moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom, prostaathyperplasie of urineretentie. Informeer patiënten dat bij symptomen van acute nauwekamerhoekglaucoom ze Trimbow moeten staken en onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts. Langdurige, gelijktijdige toediening met andere anticholinergica wordt niet aanbevolen. Bij ernstige nierinsufficiëntie of leverfunctiestoornis alleen gebruiken als voordeel opweegt tegen nadeel. Na gebruik mond goed spoelen. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts. **Interacties**: Farmacokinetische interacties: vanwege mogelijk systemische effecten bij gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3Aremmers (bijv. ritonavir, cobicistat) en beclometason wordt voorzichtig gebruik en passende controle hierbij geadviseerd. Farmacodynamische interacties: nietcardioselectieve bètablokkers (waaronder oogdruppels) moeten worden vermeden bij gelijktijdig gebruik van formoterol per inhalatie: het effect van formoterol zal afnemen of verdwijnen. Gelijktijdig gebruik van andere bètaadrenergica kan potentieel aanvullende effecten hebben; derhalve is voorzichtigheid hierbij geboden. Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, antihistaminica, monoamineoxidaseremmers, tricyclische antidepressiva en fenothiazines kan leiden tot een verlengd QTinterval en een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën. Ldopa, Lthyroxine, oxytocine en alcohol kunnen leiden tot verminderde tolerantie van het hart voor bèta2mimetica. Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers, waaronder middelen met vergelijkbare eigenschappen, zoals furazolidon en procarbazine, kan een versterkende werking hebben op hypertensieve reacties. Risico op aritmieën is verhoogd bij gelijktijdige anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoffen. Gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden of diuretica kan het hypokaliëmische effect van bèta2agonisten versterken. Hypokaliëmie kan de dispositie voor aritmieën verhogen bij patiënten die digitalisglycosiden krijgen. Langdurige gelijktijdige toediening met andere anticholinergica, is niet onderzocht en wordt dus niet aanbevolen. **Bijwerkingen**: Vaak (1/10-1/100): pneumonie, faryngitis, orale candidiasis, urineweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, dysfonie; soms (1/100-1/1.000): griep, orale schimmelinfectie, orofaryngeale, slokdarm- en vulvovaginale candidiasis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis, allergische dermatitis, hypokaliëmie, hyperglykemie, rusteloosheid, tremor, duizeligheid, dysgeusie, hypo-esthesie, salpingitis, atriumfibrillatie, elektrocardiogram QT verlengd, tachycardie, tachyaritmie, hartkloppingen, hyperemie, overmatig blozen, hoesten, productieve hoest, keelirritatie, bloedneus, diarree, droge mond, dysfagie, nausea, dyspepsie, branderig gevoel van de lippen, cariës, huiduitslag, urticaria, pruritus, hyperhidrose, spierspasmen, myalgie, pijn in extremiteit, skeletspierstelselborstpijn, vermoeidheid, asthenie, verhoging van Creactief proteïne, bloedplaatjestelling, vrije vetzuren, bloedinsuline en bloedketonlichaam, verlaging van bloedcortisol. **Bewaren**: In koelkast bewaren (2-8°C). Na aflevering nog maximaal 4 maanden houdbaar bij maximaal 25°C. **Afleverstatus**: UR **Registratienr:** EU/1/17/1208/002 **Vergoeding en prijzen:** Trimbow wordt volledig vergoed binnen het GVS. Voor prijzen: zie Z-index. **Registratiehouder**: Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, Parma, Italië **Datum**: 23 januari 2019 **Versie verkorte productinformatie**: PM-MED2019-7809. **Chiesi Pharmaceuticals B.V.** Evert van de Beekstraat 1 – 120, 1118 CL Schiphol. tel. 088-5016410, email info.nl@chiesi.com, www.chiesi.nl PM-2020-9167

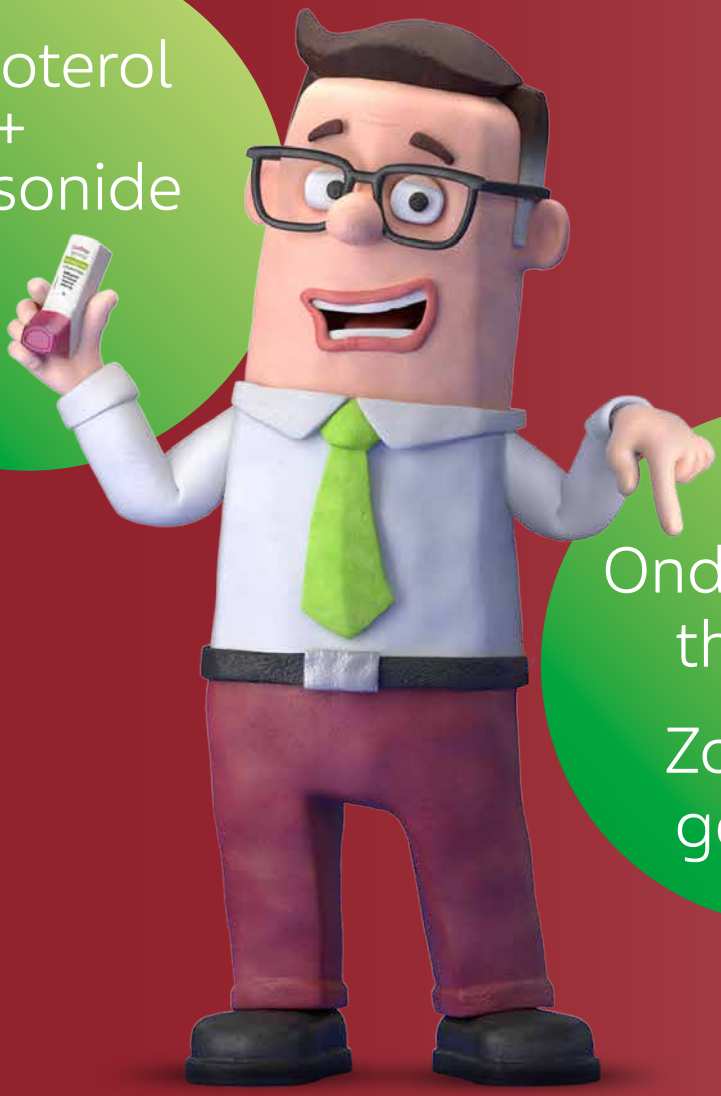
Verkorte productinformatie DuoResp Spiromax 160/4,5 en 320/9

Handelsnaam: DuoResp Spiromax, inhalatiepoeder **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** 160 microgram/4,5 microgram: Elke afgegeven dosis (de dosis die uit het mondstuk van de Spiromax komt) bevat 160 microgram budesonide en 4,5 microgram formoterolfumaraatdihydraat. Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 200 microgram budesonide en 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat. 320 microgram/9 microgram: Elke afgegeven dosis (de dosis die uit het mondstuk van de Spiromax komt) bevat 320 microgram budesonide en 9 microgram formoterolfumaraatdihydraat. Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 400 microgram budesonide en 12 microgram formoterolfumaraatdihydraat. **Indicaties:** DuoResp Spiromax is uitsluitend geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder. Astma: DuoResp Spiromax is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van astma, waar het gebruik van een combinatie (inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende β_2-adrenoceptoragonist) wenselijk is: bij patiënten die niet voldoende onder controle zijn met inhalatiecorticosteroïden en geïnhaleerde kortwerkende β_2-adrenerge agonisten als verlichting van acute klachten of bij patiënten die al voldoende onder controle zijn met zowel inhalatiecorticosteroïden als langwerkende β_2-adrenoceptoragonisten. COPD: Symptomatische behandeling van patiënten met COPD met een geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV_1) van < 70% van de voorspelde normaalwaarde en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties die significante symptomen hebben ondanks regelmatige behandeling met langwerkende luchtwegverwijders. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of de hulpstof lactosemonohydraat. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen:** Staak de behandeling niet abrupt, maar bouw geleidelijk af. Als patiënten de dosis niet effectief vinden, of de hoogste aanbevolen dosis DuoResp Spiromax overschrijden, dient medische hulp te worden gezocht. Patiënten met een plotselinge en progressieve achteruitgang van de controle van de astma of COPD dienen direct medisch onderzocht te worden. Raad patiënten aan altijd hun snelwerkende luchtwegverwijder beschikbaar te hebben. Patiënten dienen eraan herinnerd te worden dagelijks hun DuoResp onderhoudsdosering te gebruiken, óók als zij geen klachten hebben. Het 'zonodig' gebruik van DuoResp 160/4,5 is niet bedoeld als profylaxe, bijvoorbeeld bij inspanning. Start de behandeling niet gedurende een exacerbatie. Indien de astma niet onder controle is, of verergert na het starten van de behandeling, raad patiënten dan aan om de behandeling voort te zetten maar wel contact op te nemen met de behandelend arts. Paradoxaal bronchospasme kan optreden. Als de patiënt last krijgt van paradoxale bronchospasmen moet de behandeling met DuoResp Spiromax onmiddellijk worden stopgezet. Adviseer de patiënt na inhalatie de mond met water te spoelen ter voorkoming van mondschimmel. Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties. Gelijktijdige behandeling met itraconazol, ritonavir of andere sterke CYP3A4-remmers moet worden vermeden. De nodige voorzichtigheid is vereist bij patiënten met thyreotoxicose, feochromocytoom, diabetes mellitus, onbehandelde hypokaliëmie, ernstige cardiovasculaire aandoeningen. De behoefte aan en de dosering van inhalatiecorticosteroïden moet opnieuw worden geëvalueerd bij patiënten met actieve of latente longtuberculose, schimmels en virale infecties in de luchtwegen. Extra controles op bloedglucose moeten worden overwogen bij patiënten met diabetes. Hypokaliëmie kan optreden bij hoge doses. Extra voorzichtigheid is geboden bij onstabiele of acute ernstige astma. Bij deze patiënten moet het serumkalium niveau worden gecontroleerd. De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten die allergische reacties kunnen veroorzaken. **Belangrijkste bijwerkingen:** Ernstig: Onmiddellijke en vertraagde overgevoeligheidsreacties, bijvoorbeeld exantheem, urticaria, pruritus, dermatitis, angio-oedeem en anafylactische reactie, syndroom van Cushing, bijniersuppressie, groeivertraging, afname van de botdichtheid, hypokaliëmie, hyperglykemie, agressie, psychomotorische hyperactiviteit, angst, slaapstoornissen, depressie, gedragsveranderingen, cataract en glaucoom, tachycardie, hartritmestoornissen, bijvoorbeeld boezemfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen, angina pectoris, verlenging van de QTc-interval, veranderingen in de bloeddruk, bronchospasmen en paradoxale bronchospasmen. Vaak voorkomend: Candida-infecties in de orofarynx, pneumonie (bij COPD-patiënten) hoofdpijn, tremor, palpitaties, lichte irritatie in de keel, hoesten en heesheid. **Afleverstatus:** U.R. **Registratiehouder:** Teva BV, Swensweg 5, 2013 GA, Haarlem, Nederland. **Datum laatste herziening SPC:** 08-06-2017. Raadpleeg voor de volledige productinformatie de geregistreerde samenvatting van productkenmerken (SPC) EU/1/14/920, te vinden op www.cbg-meb.nl of neem contact op met Teva Nederland BV. Tel. 0800-0228400. NL/DUOSP/18/0001(1).

DuoResp® Spiromax® budesonide/formoterol

Wilt u ook een eenvoudig te instrueren inhalator voor uw patiënten?[1]

Formoterol + Budesonide



Onderhouds-therapie + Zo nodig gebruik*

NB. De positie van ICS-Formoterol in de meest actuele GINA richtlijn Asthma 2020 en NHG standaard astma bij volwassenen (juli 2020) is niet identiek aan de huidige registratie indicatie van DuoResp Spiromax (dit verschil, zoals ook aangegeven in de GINA richtlijn Asthma 2020 zit in "stap 1 en 2" van het stappenplan inhalatiemedicatie)

* Alleen voor 160/4.5 mcg

1. Sandler N, Holländer J, Långström D, et al. Evaluation of inhaler handling-errors, inhaler perception and preference with Spiromax, Easyhaler and Turbuhaler devices among healthy Finnish volunteers: a single site, single visit crossover study (Finhaler). BMJ Open Resp Res 2016;3: e000119. doi:10.1136/bmjresp-2015-000119

DuoResp Spiromax is geregistreerd voor gebruik door volwassenen van 18 jaar en ouder.

DUOR-NL-00002

DuoResp® Spiromax®
budesonide/formoterol

NASCHOLING

COVID-19 en cardiovasculaire en trombotische complicaties

Dr. Marijke van Oosten

Met medewerking van:
Dr. Daan van Twist,
internist-vasculair geneeskundige Zuyderland Medisch Centrum

Dr. Dave van Kraaij,
cardioloog Zuyderland Medisch Centrum

Samenvatting

Patiënten met een COVID-infectie kunnen naast pulmonale problemen ook cardiovasculaire en trombotische aandoeningen krijgen. Maar in hoeverre dat om COVID-19-geïnduceerde cardiovasculaire en trombotische complicaties gaat, is een ingewikkeld vraagstuk. In deze nascholing worden verschillende cardiovasculaire en trombotische complicaties en hun (mogelijke) verbanden met COVID-19 besproken.

Dit artikel is ook onderdeel van een online nascholing. Ga naar: **www.mediamed.nl**

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Welke cardiovasculaire en trombotische problemen vaak voorkomen bij patiënten met een COVID-19-infectie;
- De nieuwste inzichten omtrent longembolie bij patiënten met een COVID-19-infectie;
- Dat een COVID-infectie cardiovasculaire en trombotische morbiditeit en mortaliteit kan maskeren.

De samenhang tussen COVID-19 en cardiovasculaire en trombotische aandoeningen is complex: enerzijds verhogen cardiovasculaire klachten en bijbehorende risicofactoren de kans op zowel een COVID-19-infectie als een ernstig beloop ervan. Aan de andere kant kan een (ernstige) COVID-19-infectie cardiovasculaire en trombotische complicaties induceren of verergeren.[1]
De relatie tussen COVID-19 en cardiovasculaire en trombotische problemen kent nóg een relevant aspect: er zijn aanwijzingen dat door de COVID-19-pandemie mensen met hartfalen of acute hartproblemen niet (tijdig) de juiste zorg ontvangen, ongeacht of ze COVID-19 hebben.[2] In dit artikel gaan we dieper in op de verbanden tussen COVID-19 en verschillende cardiovasculaire en trombotische aandoeningen.

Risicofactoren voor COVID-19-infectie en ziektebeloop

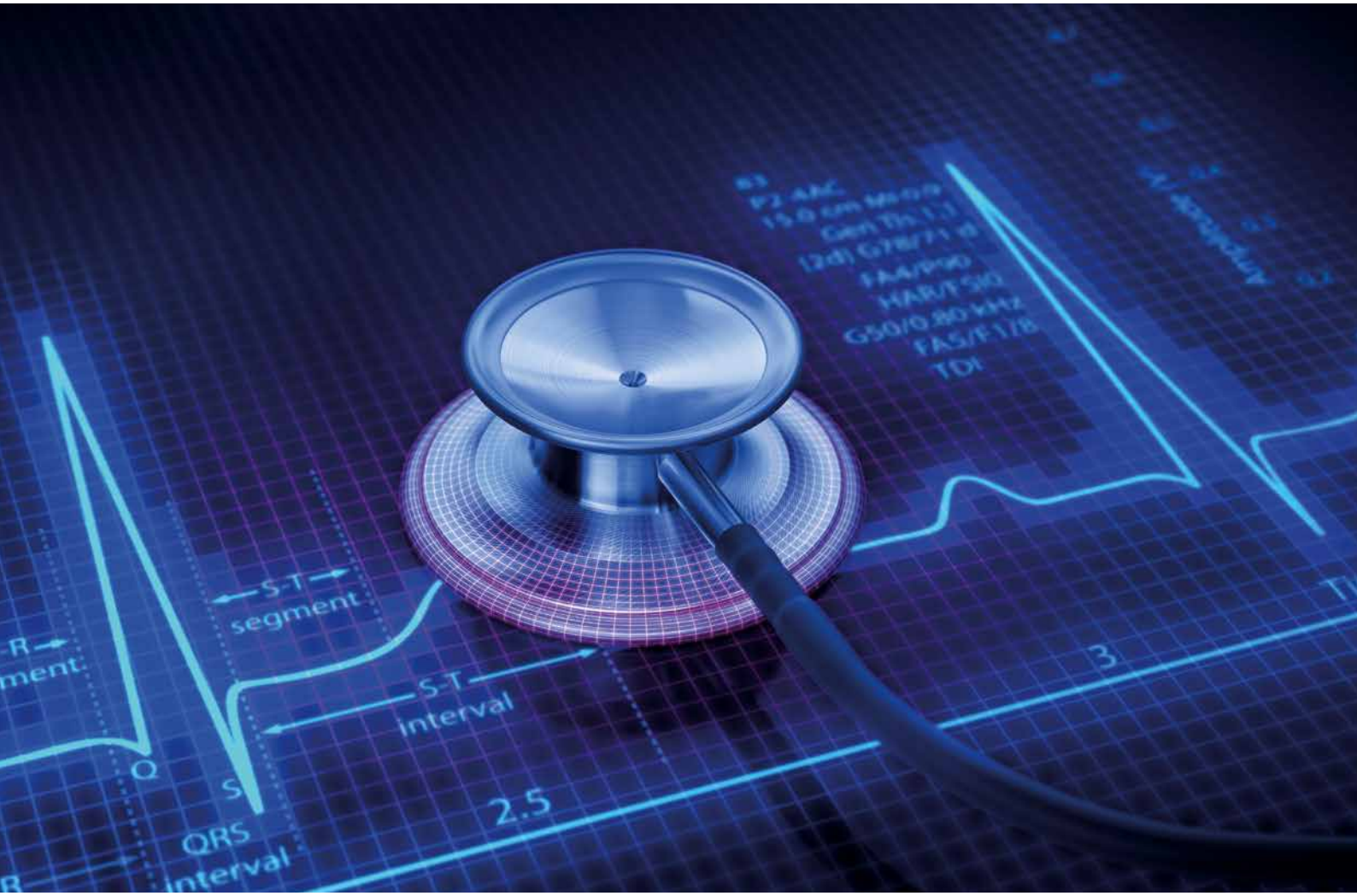
Tijdens de eerste COVID-19-uitbraak in Wuhan bleken veel geïnfecteerde patiënten cardiovasculair belast: de prevalentie van een cardiovasculaire aandoening (cardiovascular disease; CVD), diabetes en hypertensie bij opgenomen COVID-19-patiënten waren respectievelijk 15%, 30% en 15%.[3] Cijfers uit latere publicaties bevestigen de hoge prevalentie van deze comorbiditeiten. Ook prognostisch lijken ze ongunstig: het Chinese Center for Disease Control and Prevention meldt een totale case-fatality rate van 2,3% voor opgenomen COVID-19-patiënten. Indien echter sprake was van CVD, diabetes of hypertensie was dit percentage met respectievelijk 10,5% 7,3% en 6% beduidend hoger.[4] Uit de data wordt dus duidelijk dat pre-existente CVD, hypertensie en diabetes mellitus niet alleen predisponeren voor het krijgen van een COVID-19-infectie, maar ook op een ongunstiger beloop van de infectie.[1]

Cardiovasculaire en trombotische complicaties

Cardiovasculaire en trombotische complicaties die zijn waargenomen bij opgenomen patiënten met een COVID-19-infectie zijn onder andere myocardschade, myocarditis, acuut myocardinfarct (MI), hartfalen, aritmieën en veneuze trombo-embolie (VTE).[1] De complicaties zijn met name aangetroffen bij patiënten met een ernstig beloop van de infectie. De hoogste frequentie werd gezien bij COVID-19-patiënten op de intensive care en bij overleden COVID-19-patiënten. Hartfalen kwam bijvoorbeeld twee keer zo vaak voor bij COVID-19-patiënten die overleden dan bij andere COVID-19-patiënten (prevalentie respectievelijk circa 50% en 25%).[1] Een andere studie laat zien dat aritmie voorkwam bij 17% van gehospitaliseerde COVID-19-patiënten; op de IC was dat bij 44%.[5] Ook VTE is vaker waargenomen bij COVID-19-patiënten op de IC dan bij COVID-patiënten op andere ziekenhuisafdelingen. Een Italiaanse studie rapporteert percentages van respectievelijk 27,6% en 6,6%, een Nederlandse studie van respectievelijk 34% en 3%.[6,7] Of de waargenomen cardiovasculaire en trombotische complicaties het directe gevolg zijn van een (ernstige) COVID-19-infectie is echter de vraag. De wetenschappelijk publicaties over deze relatie betreffen veelal case reports en case series. Wel zijn er vermoedens over de aard van de relatie.

Myocardschade en myocarditis

In de eerste studies vanuit China werd acute myocardschade waargenomen bij 7-20% van patiënten met COVID-19.[1] De myocardschade was gebaseerd op ECG-afwijkingen en verhoogde concentraties cardiale biomarkers, met name troponine. In hoeverre de troponine-stijgingen kwamen door pre-existent cardiovasculair lijden in combinatie met ernstig ziek-zijn (zogenaamde type 2 ischemie), is niet op te maken uit de studies. Ook is niet duidelijk of het gaat om een rechtstreeks gevolg van de COVID-19-infectie zelf. De myocardschade in de onderzochte (Chinese) cohorten is over het algemeen niet verder bestudeerd met echocardiografie of MRI. In een kleine cohortstudie, waarin de myocardschade wel verder is bekeken, werd geen myocarditis vastgesteld.[8] Hoewel casereports aanwijzingen geven dat COVID-19 het myocard direct kan infecteren, lijkt het erop dat myocardiale schade vooral het gevolg is van een gevorderde systemische infectie. Vermoedelijk is de myocardschade dus niet COVID-19-specifiek.[1] Ongeacht de toedracht van de myocardschade, lijken (hoge



concentraties) troponine bij een COVID-19-infectie in verband te staan met een verhoogde kans op een slechter beloop en overlijden. Wel enig voorbehoud: bij mensen met ernstige ziekte worden wellicht vaker troponine-spiegels gemeten dan bij minder zieke patiënten, waardoor er een selectie-bias kan ontstaan.

Acuut coronair syndroom

De incidentie van acuut coronair syndroom bij patiënten met COVID-19 is niet duidelijk, noch het mechanisme erachter.[1] Een plaqueruptuur kan ontstaan bij pre-existente atherosclerose door stress en een virale infectie, met een myocardinfarct als resultaat. Ook is het mogelijk dat een systemische infectie of een cytokinestorm bij een COVID-19-infectie, tot coronair spasmes of microtrombi leidt. Echter, in een case-series van 28 COVID-19-patiënten met ST-elevatie myocardinfarct (STEMI) bleek dat 24 van hen zich met STEMI presenteerden voordat duidelijk was dat zij COVID-positief waren.[9] Het infarct trad dus vroeg in het beloop van de infectie op.

Hartritmestoornissen

Net als bij andere cardiovasculaire aandoeningen is de relatie tussen hartritmestoornissen en COVID-19 niet duidelijk. Aritmie kan het gevolg zijn van myocardschade. Maar het kan evengoed geïnduceerd worden door koorts, sepsis, hypoxie en zelfs bepaalde medicijnen in de behandeling van een ernstige COVID-19-infectie, zoals chloroquine en hydroxychloroquine, of corticosteroïden.

Hartfalen

Comorbiditeit door bijvoorbeeld - soms nog onopgemerkt- coronairlijden, hypertensie of diabetes, ligt waarschijnlijk ten grondslag aan hartfalen bij COVID-19-patiënten. Hartfalen is onder andere aan te tonen met behulp van cardiale biomarkers, zoals BNP en NT-proBNP. Deze biomarkers zijn echter niet specifiek en verhoging ervan kan ook het gevolg zijn van de COVID-19-infectie zelf. Vermoedelijk zijn ECG-veranderingen en vooral echocardiografie betere methoden om bij de acuut zieke COVID-19-patiënt een onverwacht verslechterde LV-functie of hartfalen op te sporen. Een laagdrempelige echocardiografie bij klinische verslechtering kan soms ook onverwacht pulmonale hypertensie (door longembolie) aan het licht brengen.

> Het herkennen van cardiovasculaire en trombotische morbiditeit en mortaliteit verdient tijdens de COVID-19-pandemie nadrukkelijk aandacht.

Veneuze trombo-embolie en hypercoagulatie

De incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij opgenomen COVID-19-patiënten verschilt per studie en varieert van 3% tot 49%.[10] De uiteenlopende percentages zijn te verklaren door verschillende definities van uitkomsten en screeningsmethoden. De bij COVID-19-patiënten waargenomen VTE zou kunnen wijzen op hypercoagulabiliteit. Een biomarker voor hypercoagulabiliteit kan een verhoogde D-dimeerconcentratie zijn. Bij ongeveer 40% van gehospitaliseerde COVID-19-patiënten in China bleek sprake van verhoogde D-dimeerconcentraties.[1] Dit percentage was zelfs 60-80% bij ernstige zieke patiënten. Echter, D-dimeer is ook een acuut-fase-eiwit, waardoor toename van D-dimeerconcentraties ook een direct gevolg kan zijn van de inflammatoire respons door COVID-19. Verhoogde D-dimeerconcentraties zijn dus niet altijd een uiting van hypercoagulabiliteit.

Longembolie versus longtrombose

Als we inzoomen op VTE bij COVID-19, dan zien we een interessant beeld. Een Nederlandse multicenterstudie toont dat 35,3% van COVID-19-patiënten op de IC een longembolie had; bij slechts 1,6% ging het (ook) om een ander VTE-event, zoals diep veneuze trombose.[11] Een Franse studie laat een vergelijkbare trend zien: 16,7% van COVID-19-patiënten op de IC had een longembolie en slechts 2% diep veneuze trombose.[12] Het is opvallend dat ondanks het relatief grote aantal longembolieën, slechts een klein deel van de patiënten een diep veneuze trombose heeft. Dit suggereert dat de trombusvorming lokaal in de longcirculatie ontstaat en niet zoals gebruikelijk, in de been- of buikvenen waarna deze (gedeeltelijk) emboliseert naar de longcirculatie.[13] De samenstelling van de stolsels in de pulmonaal venen van (overleden) COVID-19-patiënten doen inderdaad meer aan lokale trombi denken, dan aan embolieën uit de been- of buikvenen.[13]

Vermoedelijk is dus bij COVID-19 sprake van veel lokale weefselschade in de long met als gevolg obstructie van de bloedstroom door debris in de microcirculatie van de long. De verminderde bloedstroom en lokale inflammatie leiden vervolgens tot lokale trombusvorming. Als de hypothese klopt, dan komt het gebruik van hogere doses anticoagulantia ter voorkoming van longembolie bij COVID-19-patiënten, in een ander daglicht te staan. Intensievere antistolling zal immers weinig uitrichten bij longtrombose die ontstond door lokale schade, maar het verhoogt wel het risico op bloedingen. Arteriële embolieën door hypercoagulabiliteit worden ook gezien, maar deze lijken aanzienlijk zeldzamer. De literatuur hierover is dan ook beperkt tot case-reports. In het Zuyderland Medisch Centrum, waar tot 1 oktober 2020 ongeveer 770 COVID-19-patiënten waren opgenomen en ook zeer uitgebreide arteriële tromboses werden gezien, bleef dit gelukkig beperkt tot enkele patiënten.

Effect op reguliere zorg

Het herkennen van cardiovasculaire en trombotische morbiditeit en mortaliteit verdient tijdens de COVID-19-pandemie nadrukkelijk aandacht. De arts en de patiënt kunnen er beiden voor zorgen dat adequate zorg wordt geboden of gezocht. Patiënten melden zich nu niet altijd met klachten of schrijven klachten ten onrechte toe aan COVID-19. Artsen zijn minder bereikbaar en schrijven soms ook ernstige ziektebeelden toe aan een COVID-19-infectie. Een typisch voorbeeld uit het Zuyderland Medisch Centrum is de patiënt die al twaalf weken rondliep met benauwdheid. De huisarts dacht aan een COVID-19-infectie en raadde de patiënt aan vooral thuis te blijven. Na twaalf weken was de patiënt gecollabeerd. Eenmaal in het ziekenhuis bleek de patiënt geen COVID-19 maar een massale longembolie te hebben. De casus bij deze nascholing geeft een ander voorbeeld.

Ook als artsen wel aan een cardiovasculaire complicatie denken, kan COVID-19 nog van invloed zijn. De prognose van patiënten met een STEMI en een COVID-19-infectie is slechter dan die van patiënten met een STEMI zonder COVID-19-infectie. Een verklaring hiervoor is dat artsen minder geneigd zijn diagnostiek en/of behandeling uit te voeren bij STEMI-patiënten met een COVID-19-infectie, waarschijnlijk uit logistieke overwegingen en angst voor besmetting.[14] Uiteraard kan het ook komen door het eerder genoemde 'afschuiven' van symptomen op de COVID-infectie zelf, waardoor COVID-19-patiënten de STEMI later opmerken en er niet tijdig voor worden behandeld.

Dat de COVID-19-pandemie de reguliere zorg verdringt, blijkt uit verschillende studies. In de eerste maanden van de COVID-19-pandemie daalde het aantal opnames voor een acuut myocardinfarct in diverse landen >40%.[2] In het Zuyderland Medisch Centrum daalde tijdens de eerste piek van de COVID-19-pandemie het aantal semi-acuut te implanteren

pacemakers van vier tot zes per week naar vrijwel nul. Deze trend werd ook gezien in Peru en Veneto (Italië) met reducties in het aantal pacemakerimplantaties van respectievelijk 73% en 30%.[15,16] In dezelfde periode was er in Italië een toename van het aantal out-of-hospital reanimaties van 58% [17], wat een zorgwekkende ontwikkeling is.

Opsporen en behandelen

Over de beste aanpak van cardiovasculaire en trombotische problemen bij patiënten met een (verdenking op een) COVID-19-infectie, bestaan nog steeds vraagtekens. In Nederland verschilt de insteek per kliniek. Belangrijk is dat artsen alert blijven op een mogelijk (nieuw) cardiovasculair of trombotisch probleem. Het is raadzaam om patiënten met een (verdenking op een) COVID-19-infectie die in het ziekenhuis worden opgenomen, te screenen op troponine, D-dimeer, BNP en/of NT-proBNP en een ECG bij hen te maken. Bij verhoging van deze parameters is aanvullende diagnostiek geïndiceerd. Is een verhoogde troponine-waarde bij een patiënt aanwezig, dan is het raadzaam de troponinemeting regelmatig te herhalen om een typisch 'rise-and-fall' patroon passend bij een myocardinfarct te detecteren. Ook herhaalde ECG's kunnen soms veranderingen tonen die wijzen op cardiale problematiek. Een laagdrempelige echocardiografie kan (concomitant of geëxacerbeerd) hartfalen aantonen, en ook onverwachte pulmonale hypertensie door longembolie.
Is eenmaal een cardiovasculair of trombolitisch probleem bij een COVID-19-patiënt vastgesteld, dan is de behandeling hiervan in principe niet anders dan niet COVID-19-patiënten.

Conclusie

Hoewel de frequentie van verschillende cardiovasculaire en trombotische aandoeningen vrij hoog is onder patiënten met een COVID-19-infectie, is nog onduidelijk in hoeverre de infectie deze aandoeningen induceert en/of verergert. Om de relatie tussen COVID-19 en cardiovasculaire en trombotische complicaties goed in kaart te brengen is gedegen grootschalig onderzoek nodig. Belangrijk voor nu is het besef dat een COVID-19-infectie behalve cardiovasculaire ook trombotische morbiditeit en mortaliteit kan maskeren. Alertheid op symptomen van genoemde problemen, zowel binnen als buiten het ziekenhuis, kan tijdige, adequate zorg bespoedigen.

Casus

Tijdens de eerste weken van de COVID-19-pandemie komt een patiënt binnen op de IC. Het radiologisch beeld wijst op een COVID-pneumonie met CORADS-score 5. Infectieparameters zijn opvallend hoog met een CRP-waarde van rond de 500 mg/L. De COVID-19 PCR blijkt positief. Op basis van de bevindingen is de diagnose een fulminante pneumonie ten gevolge van een COVID-19-infectie.

De patiënt wordt behandeld met chloroquine (geen prednison, geen tocilizumab). Ondanks behandeling gaat de patiënt snel achteruit en overlijdt binnen enkele dagen. Gezien de verdenking op een fulminante COVID-19-pneumonie wordt toestemming aan de familie gevraagd en verkregen voor een obductie. De obductie brengt een dubbelklep-endocarditis met staphylococcus aureus aan het licht.

Gezien de hectiek van de pandemische golf is het begrijpelijk dat niet aan deze optie is gedacht. Tijdens een pandemie dienen artsen extra op hun hoede te zijn, ook in geval van bevestigde COVID-19. Hun differentiaal-diagnostische inschattingen kunnen vertekend raken door de hoge prevalentie van de pandemische infectie.

Referenties

1. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. Nat Rev Cardiol. 2020;17:543-58. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9.
2. Pessoa-Amorim G, Camm CF, Gajendragadkar P, et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic: a survey by the European Society of Cardiology. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2020;6:210-6. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa046.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital Surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020. China CDC Wkly 2, 113-22 (2020).
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323:1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
6. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18:1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888
7. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res. 2020;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
8. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. Int J Cardiol. 2020;311:116-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087.
9. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. Circulation. 2020;141:2113-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525.
10. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thromb Res. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. 2020;192:152-160. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039.
11. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. Thromb Res. 2020;191:148-50. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
12. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020;46:1089-98. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
13. Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, et al. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? Thromb Haemost. 2020;120:1230-2. doi: 10.1055/s-0040-1712097.
14. Hamadeh A, Aldujeli A, Briedis K, et al. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2020;131:1-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.063.
15. Gonzales-Luna AC, Torres-Valencia JO, Alarcón-Santos JE, Segura-Saldaña PA. Impact of COVID-19 on pacemaker implant. J Arrhythm. 2020;36:845-8. doi: 10.1002/joa3.12411.
16. Migliore F, Zorzi A, Gregori D, et al. Circ Arrhythm Electrophysiol. Urgent Pacemaker Implantation Rates in the Veneto Region of Italy After the COVID-19 Outbreak. 2020;13:e008722. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008722.
17. Baldi E, Sechi GM, Mare C, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. N Engl J Med. 2020;383:496-8. doi: 10.1056/NEJMc2010418.

Wist u dat **ÉÉN MATIG ERNSTIGE COPD LONGAANVAL** al geassocieerd is met een verhoogd risico op ziekenhuisopname?[1]

Dat geeft zuurstof tot nadenken

1. Rothnie KJ et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198:464-471
Matig ernstige longaanvallen gedefinieerd als longaanvallen behandeld met orale corticosteroïden en/of antibiotica zonder ziekenhuisopname. Risico uit observationeel onderzoek naar het natuurlijk beloop van COPD over 10 jaar bij 99.574 patiënten uit een eerstelijns database in de UK. Een verhoogd risico op ziekenhuisopname verwijst naar 21% hoger risico op een ernstige COPD longaanval bij patiënten met 1 matig ernstige longaanval in het eerste jaar versus patiënten zonder een matige of ernstige longaanval in het eerste jaar. Op basis van adjusted Hazard Ratio's.

NL-5680 EXP 9.2022

AstraZeneca

Chiesi

Trimbow®

De extrafijne triple-therapie voor een hoge longdepositie[1,2]

Referenties: 1. SmPC Trimbow®. 2. Jabbal S et al. J Allergy Clin Immunol 2017;139(6):2013–2014.e1.

Voor verkorte productinformatie zie elders in dit uitgave.

Trimbow®

beclometason/formoterol/glycopyrronium (87/5/9 µg)

PM-2020-9167