

Starten en aanpassen van immuunsuppressie voor nefrologische aandoeningen tijdens SARS-CoV2 epidemie (beperkte adviezen voor niertransplantatie); versie 27 maart 2020

Richtlijncommissie van Nederlandse Vereniging voor Nefrologie

Deze richtlijn is op verzoek van het NFN bestuur opgesteld door de richtlijncommissie van de NFN met input van de Nederlandse Vereniging voor Kindernefrologie en de NFN leden dr Y.K.O. Teng en prof. dr. J.F.M. Wetzels

Verantwoordelijke lid van de NFN richtlijnencommissie:

Dr. H.W. (Henk) van Hamersvelt, henk.vanhamersvelt@radboudumc.nl

Disclaimer:

Deze richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

Afbakening van adviezen:

- Vanwege de huidige SARS-CoV2 pandemie heeft de RLC van de NFN enkele adviezen geformuleerd over starten en aanpassen van immunosuppressieve behandeling bij patiënten met primaire nierziekten of renale betrokkenheid bij systemische auto-immuunziekten en vasculitiden. Deze adviezen komen grotendeels overeen met de (minder gedetailleerde) adviezen van de ERA-EDTA:
<https://www.era-edta.org/en/COVID-19-news-and-information/#toggle-id-4>
- Voor adviezen voor patiënten met auto-immuunziekten (systemische auto-immuunziekten en vasculitiden) zonder renale betrokkenheid, primaire immuundeficiënties (PID) en auto-inflammatoire aandoeningen wordt verwezen naar de adviezen van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI)
<https://nvva-allergologie.nl/immunologische-aandoeningen-en-covid-19/>
- Voor adviezen voor patiënten met niertransplantatie wordt verwezen naar de regionale adviezen van het transplantatiecentrum waarmee samengewerkt wordt en adviezen voor patiënten van de Nederlandse Transplantatie Stichting (NTS):
<https://www.transplantatiestichting.nl/publicaties-en-naslag/nieuws/het-coronavirus-en-adviezen-voor-transplantatiepatienten>
Uitgangspunt bij niertransplantatie-patiënten is dat aanpassing van immuunsuppressie in regionale centra alleen plaats zal vinden in nauw overleg met het transplantatiecentrum waarmee samengewerkt wordt
- Voor adviezen voor patiënten op wachtlijst voor niertransplantatie wordt verwezen naar de website van de NTS:
<https://www.transplantatiestichting.nl/page/op-de-wachtlijst-en-het-coronavirus>
- Behandeling van COVID-19 verandert snel en wisselt per centrum zodat het niet zinvol werd geacht om medicamenteuze behandeling van COVID-19 in deze richtlijn te beschrijven

Starten en aanpassen van immuunsuppressie voor nefrologische aandoeningen tijdens SARS-CoV2 epidemie (beperkte adviezen voor niertransplantatie); versie 27 maart 2020

Richtlijncommissie van Nederlandse Vereniging voor Nefrologie

AANBEVELINGEN

Raadpleeg regelmatig nieuwste versie van deze richtlijn gezien snel veranderende inzichten

Adviseer patiënten dringend om nooit hun immuunsuppressie te verminderen of te stoppen zonder voorgaand overleg met hun behandelaar

Overleg bij beslissingen over starten van immuunsuppressie en ingrijpende wijzigingen in immuunsuppressie bij deze relatief zeldzame aandoeningen en snel wijzigende inzichten steeds met collega's in (multidisciplinair) behandelteam en bij voorkeur ook zo veel mogelijk met regionaal expertisecentrum

Overleg bij niertransplantatiepatiënten die opgenomen moeten worden voor COVID-19 in principe altijd met het transplantatiecentrum over aanpassing van immuunsuppressie

Verricht laagdrempelig (herhalings) nierbiopsie vóór start of uitbreiding van immuunsuppressie

Sluit actieve, mogelijk (nog) asymptomatische SARS-CoV-2 infectie zo veel mogelijk uit vóór start van inductiefase met immuunsuppressie

Weeg risico van gecompliceerd beloop van SARS-CoV-2 steeds af tegen risico van uitstel van inductiebehandeling en/of vermindering van immuunsuppressie tijdens inductie- en onderhoudsfase

Overweeg om bij patiënten met hoog risico op gecompliceerd beloop van COVID-19 inductiefase in te korten en vroeger over te gaan op 'mildere' immuunsuppressie

Overweeg in onderhoudsfase van behandeling met rituximab eerstvolgende dosis uit te stellen totdat B-cellen terugkeren

Verminder immuunsuppressie direct bij opname in ziekenhuis voor COVID-19 en stop immuunsuppressie met uitzondering van prednison bij opname op IC

Inleiding:

- Door de vooralsnog zeer beperkte kennis van beloop van COVID-19 bij patiënten met immuunsuppressie zijn onderstaande adviezen voornamelijk gebaseerd op expert-opinion en zullen zij reeds op korte termijn aan verandering onderhevig zijn. Het is derhalve raadzaam om regelmatig de nieuwste versie van dit document te raadplegen
- Aangezien het zeker in dit COVID-19 tijdperk moeilijke beslissingen betreft bij zeldzame (renale) aandoeningen is het raadzaam om beslissingen zo veel mogelijk in teamverband te nemen en zo veel mogelijk in overleg met landelijke expertisecentra. Uiteraard dient patiënt uitgebreid geïnformeerd te worden en betrokken te worden bij de keuze voor het uiteindelijke beleid
- Het is nog erg onzeker of immuunsuppressie een grotere kans geeft op ongunstig beloop van COVID-19. In Italië en China bestond de indruk dat dergelijke patiënten geen evident verhoogd risico hadden. Dit zou gevolg kunnen zijn van het feit dat voor de bestrijding van de acute fase van SARS-CoV-2 de adaptieve immuniteit geen grote rol speelt en de respiratoire insufficiëntie waarschijnlijk berust op een overreactie van het aangeboren immuunsysteem met cytokine release van onder andere IL1 en IL6. Patiënten met immuunsuppressie hebben mogelijk zelfs een

Starten en aanpassen van immuunsuppressie voor nefrologische aandoeningen tijdens SARS-CoV2 epidemie (beperkte adviezen voor niertransplantatie); versie 27 maart 2020

Richtlijncommissie van Nederlandse Vereniging voor Nefrologie

lagere kans op ARDS doordat (bepaalde vormen van) immuunsuppressie de cytokine storm zouden kunnen beperken of zelfs voorkomen

- Gezien de onbekende risico's van immuunsuppressie op beloop van COVID-19 is het raadzaam om laagdrempelig serologisch onderzoek naar onderliggende auto-immuun ziekte en/of nierbiopsie te verrichten/herhalen om beleid zo veel mogelijk te bepalen op basis van serologische activiteit en/of histologische beeld
- Het is ook nog onduidelijk of er verschillen zullen zijn in beloop van COVID-19 tussen de verschillende immuunsuppressiva. Uitgangspunt voor patiënten met immuunsuppressie **zonder** COVID-19 is op dit moment om de immuunsuppressie zo min mogelijk aan te passen. Omdat in de klinische praktijk voornamelijk MMF geassocieerd is met virale infecties zoals CMV kan overwogen worden om reeds voorafgaande aan SARS-CoV-2 infectie de MMF te stoppen of te vervangen door een ander middel zoals azathioprine of (lage dosis) prednison
- Voor de adviezen wordt waar mogelijk onderscheid gemaakt tussen patiënten, die afgezien van onbekende risico van immuunsuppressie en naast het verhoogde risico op ongunstig beloop van COVID-19 door hun nierziekte en hypertensie, geen andere risicofactoren hebben en patiënten die op basis van leeftijd en/of comorbiditeit sowieso een hoger risico hebben op een ongunstig beloop van COVID-19:

Risicofactoren voor ongunstig beloop van COVID-19:

- o Leeftijd >70 jaar, waarbij risico per decade hoger wordt
 - o Diabetes mellitus
 - o Chronische longziekte
 - o Cardiovasculaire ziekte
 - o Hartfalen
 - o Actieve maligniteit
 - o Zwangerschap
- Er is helaas nog geen commerciële ELISA bepaling voor antistoffen tegen SARS-CoV-2 routinematig beschikbaar die onderstaande beslissingen mogelijk eenvoudiger zouden maken

Starten van immuunsuppressie in het algemeen (inductiefase):

- Het lijkt onverstandig om immuunsuppressie te starten bij patiënten met actieve, mogelijk (nog) asymptomatische SARS-CoV-2 infectie zodat het raadzaam is om vóór start van inductiefase met immuunsuppressie laagdrempelig adequate diagnostiek naar SARS-CoV2 te verrichten (i.e. PCR op nasopharynxuitstrijk, keeluitstrijk en/of sputum op basis van heersende lokale protocollen), in ieder geval bij patiënten met klachten verdacht voor COVID-19 en patiënten met recent contact met personen met (verdenking op) COVID-19
- In de komende tijd zullen steeds meer patiënten (deels asymptomatisch) SARS-CoV-2 infectie doormaken hetgeen van belang zou kunnen zijn bij beslissing om immuunsuppressie direct te starten of waar mogelijk nog uit te stellen. Zodra er meer duidelijkheid is over beschermende werking van antistoffen en hun relatie met opgebouwde cellulaire immuniteit, zou een (commerciële) routinematig beschikbare ELISA voor SARS-CoV-2 behulpzaam kunnen zijn bij de beslissing tot starten van immuunsuppressie. De mate van overbelasting van de reguliere ziekenhuiszorg zal echter ook nog een obstakel kunnen zijn voor intensieve immuunsuppressieve behandeling omdat de medische opvang bij (ernstige) complicaties mogelijk suboptimaal zal zijn
- Aangezien nog onzeker is hoe lang de SARS-CoV-2 pandemie zal gaan duren zal beslissing tot starten van immuunsuppressie in de meeste gevallen niet uitgesteld kunnen worden totdat pandemie voorbij is
- De diagnose en ernst van de aandoening dient met harde gegevens vastgesteld te worden waarbij laagdrempelig een (herhalings) nierbiopsie verricht dient te worden. Per aandoening en per patient dient een afweging gemaakt te worden tussen enerzijds de keuze van intensieve

Starten en aanpassen van immuunsuppressie voor nefrologische aandoeningen tijdens SARS-CoV2 epidemie (beperkte adviezen voor niertransplantatie); versie 27 maart 2020

Richtlijncommissie van Nederlandse Vereniging voor Nefrologie

immuunsuppressie en het risico op een ernstiger beloop van COVID-19 en anderzijds de ernst van de onderliggende renale autoimmuunziekte.

- Bij keuze voor type behandeling is er op dit moment geen bewijs dat rituximab meer of minder kans op problemen bij COVID-19 zou geven dan cyclofosfamide omdat studies zoals RAVE etc geen grote verschillen in virale infecties laten zien. Er zijn wel aanwijzingen dat hoge dosis steroïden bij het ontwikkelen van pulmonale afwijkingen in het kader van COVID-19 de mortaliteit verhogen door verlenging van virale uitscheiding. Dit betreft echter met name extrapolatie van onderzoek bij MERS-CoV (Middellandse zee variant van SARS) met relatief hoge dosering steroïden bij ernstig zieke IC patienten
 - Overigens is ervaring met een vigerend lokaal behandelprotocol ook van belang bij keuze voor type behandeling en follow-up van deze patientengroep.
 - Gezien snel veranderende inzichten en moeilijke beslissingen bij deze relatief zeldzame aandoeningen wordt dringend geadviseerd om bij alle patienten laagdrempelig te overleggen met een regionaal expertisecentrum.
1. *Starten van immuunsuppressie bij primaire glomerulaire nierziekte zoals minimal change, IgAGN, membraneuze glomerulonefritis en FSGS*
- Bij patienten uit deze groep, die in verband met proteïnurie of nefrotisch syndroom volgens de huidige NFN en KDIGO richtlijnen in aanmerking zouden komen voor behandeling met immuunsuppressie moet het risico op ongunstig beloop van COVID-19 afgewogen worden tegen de ernst en klachten van het nefrotisch syndroom, de kans op spontaan herstel en de kans op irreversibel nierfunctieverlies door uitstel van de behandeling. Beslissing zal ook afhangen van de reactie op conservatieve therapie waaronder RAAS blokkade en diuretica. Verder zal ook de noodzakelijke duur van de behandeling meegenomen moeten worden in de beslissing
 - o bij patienten met *'hoog risico' op ongunstig beloop van COVID-19* lijkt het verstandig de start van immuunsuppressie zo veel mogelijk uit te stellen totdat epidemie onder controle is of in overleg met regionaal expertisecentrum te kiezen voor aangepaste kortere behandeling met immuunsuppressie
 - o bij patienten met *'laag risico' op ongunstig beloop van COVID-19* zal advies vooral afhangen van inschatting van nefrologische schade die patient zal oplopen door uitstel van de immuunsuppressieve behandeling
 - Bij progressieve nierinsufficiëntie zal zowel bij patienten met *'laag risico' op ongunstig beloop van COVID-19* als bij patienten met *'hoog risico' op ongunstig beloop van COVID-19* de kans op gunstig effect van immuunsuppressie op behoud van nierfunctie afgewogen moeten worden tegen (grotendeels onzekere) kans op ongunstiger beloop van COVID-19
2. *Starten van immuunsuppressie bij (verdenking op) acute tubulo-interstitiële nefritis door medicatie, als auto-immuun beeld bij check-point inhibitors of door andere oorzaken*
- Aangezien het niet goed mogelijk is om deze diagnose zonder nierbiopsie met zekerheid te stellen en patienten behandeld moeten worden met hoge dosis steroïden en eventueel MMF, die beide mogelijk ongunstig effect hebben op beloop van COVID-19, is het raadzaam om bij deze patienten zeer laagdrempelig nierbiopsie te verrichten om diagnose te bevestigen en ernst van inflammatie vast te stellen, die invloed zal hebben op kans van succes van behandeling. Het lijkt ook zinvol om bij uitblijven van respons na 3-4 weken laagdrempelig herhalingsbiopsie te verrichten om te bepalen of continueren of uitbreiden van immuunsuppressie zinvol zal zijn
 - Bij liefst histologisch bewezen acute TIN met uitgebreide inflammatie door medicatie of check-point inhibitors en gedocumenteerde progressieve nierinsufficiëntie is er een goede indicatie voor immuunsuppressieve behandeling, maar zal de kans op spontaan herstel door staken van de oorzakelijke medicatie afgewogen moeten worden tegen risico op ongunstig beloop van COVID-19 met name bij patienten met *'hoog risico' op ongunstig beloop van COVID-19*

Starten en aanpassen van immuunsuppressie voor nefrologische aandoeningen tijdens SARS-CoV2 epidemie (beperkte adviezen voor niertransplantatie); versie 27 maart 2020

Richtlijncommissie van Nederlandse Vereniging voor Nefrologie

3. *Starten van immuunsuppressie bij renale betrokkenheid bij systeemziekte of vasculitis zonder betrokkenheid van andere vitale organen*
 - Bij patiënten in deze groep, die in verband met bewezen progressieve nierinsufficiëntie volgens de huidige NFN richtlijn ANCA geassocieerde vasculitis en KDIGO of EULAR richtlijnen voor andere systeemziekten in aanmerking komen voor behandeling met immuunsuppressie, zal uitstel van start van immuunsuppressie leiden tot irreversibel nierfunctieverlies en eindstadium nierfalen op relatief korte termijn hetgeen kans op ongunstig beloop van COVID-19 mogelijk ook zal verhogen. Aangezien kans op succes van behandeling mede afhankelijk is van mate van chronische schade zal er laagdrempelig een nierbiopsie verricht moeten worden bij het overgrote deel van deze patiënten. De kans op succes van de behandeling zal afgewogen moeten worden tegen risico op ongunstiger beloop van COVID-19 met name bij patiënten met *'hoog risico' op ongunstig beloop van COVID-19'*
4. *Starten van immuunsuppressie bij renale betrokkenheid bij systeemziekte of vasculitis met betrokkenheid van andere vitale organen zoals longen*
 - Bij deze patiënten is er sowieso een zeer hoog risico op overlijden en zal start van immuunsuppressie alleen eventueel uitgesteld moeten worden als er sprake is van (verdenking op) actieve COVID-19 infectie, bij voorkeur bevestigd met adequate diagnostiek naar SARS-CoV2

Aanpassen van immuunsuppressie (en RAAS blokkade) voorafgaand aan SARS-CoV-2 infectie (tijdens inductiefase of onderhoudsfase)

- Zo lang als er nog geen sprake is van (verdenking op) COVID-19 wordt in het algemeen geadviseerd om immunosuppressieve medicatie ongewijzigd te continueren en dus niet al op voorhand te verminderen om risico van recidief of flare van de onderliggende ziekte te minimaliseren en te voorkomen dat er opnieuw inductietherapie gegeven moet worden (zie ook advies NVvAKI)
- Bij patiënten die tijdens onderhoudsfase met rituximab behandeld worden kan overwogen worden om bij stabiele partiële of complete remissie toediening van rituximab uit te stellen totdat B-cellen terugkeren
- Bij patiënten met *'hoog risico' op ongunstig beloop van COVID-19'* met renale betrokkenheid bij systeemziekte of vasculitis kan overwogen worden om afhankelijk van respons op therapie de termijn van inductiebehandeling in te korten door vroeger over te gaan op 'mildere' onderhouds immuunsuppressie (met name vervanging van cyclofosfamide en MMF door azathioprine) en/of de steroïden sneller af te bouwen (bijv overeenkomstig PEXIVAS low-dose strategie bij SLE-nefritis)er
- Gezien de grote voordelen van RAAS blokkade bij de meeste patiënten met glomerulaire aandoeningen en het ontbreken van overtuigende bewijzen dat RAAS blokkade het beloop van COVID-19 ongunstig beïnvloedt dienen deze middelen zo veel mogelijk gecontinueerd te worden zo lang als patiënten nog geen COVID-19 ontwikkeld hebben. Bij ziekenhuis opname voor COVID-19 zullen deze middelen in verband met kans op verergering van prerenale nierinsufficiëntie uiteraard wel tijdelijk gestaakt moeten worden

Aanpassen van immuunsuppressie voor renale indicatie bij vermoede of bewezen SARS-CoV-2 infectie (deels overeenkomstig met advies van NVvAKI)

- Bij klinische verdenking op COVID-19 dient in overleg met infectioloog laagdrempelig adequate diagnostiek naar SARS-CoV2 (i.e. PCR op nasopharynxuitstrijk, keeluitstrijk en/of sputum op basis van heersende lokale protocollen) verricht te worden omdat zowel aantonen als uitsluiten van deze infectie bij deze patiënten veel grotere consequenties kan hebben

Starten en aanpassen van immuunsuppressie voor nefrologische aandoeningen tijdens SARS-CoV2 epidemie (beperkte adviezen voor niertransplantatie); versie 27 maart 2020

Richtlijncommissie van Nederlandse Vereniging voor Nefrologie

- Risico van vermindering van immuunsuppressie zal afhankelijk zijn van indicatie, renale ziekteactiviteit, betrokkenheid van andere vitale organen en fase van behandeling (inductie- of onderhoudsfase)
- Risico van vermindering van immuunsuppressie zal moeten worden afgewogen tegen risico op ongunstig beloop van COVID-19 en zal derhalve laagdrempeliger dienen te gebeuren bij patiënten met *'hoog risico' op ongunstig beloop van COVID-19* (met name patiënten >70 jaar en comorbiditeit) en patiënten met minder 'harde' indicatie voor onafgebroken continueren van immuunsuppressie
- In het algemeen kunnen onderstaande adviezen als leidraad gebruikt worden bij patiënten met immuunsuppressie en COVID-19 of verdacht voor COVID-19 (**geldt niet voor niertransplantatie patiënten waarbij in principe altijd overleg dient te worden met het transplantatiecentrum**):
 - o Verdenking op COVID-19 met milde klachten zonder opname: immuunsuppressie alleen verminderen in onderhoudsfase bij patiënten met *'hoog risico' op ongunstig beloop van COVID-19* en indien mogelijk pas na bevestiging van diagnose met adequate diagnostiek naar SAR-CoV2 (i.e. PCR op nasopharynxuitstrijk, keeluitstrijk en/of sputum op basis van heersende lokale protocollen)
 - o opname op verpleegafdeling met symptomen van COVID-19 in principe na bevestiging van diagnose COVID-19, maar bij ernstige kliniek al direct in afwachting van de uitslag:
 - toediening van biological zoals rituximab uitstellen totdat problemen voorbij zijn. Alleen eculizumab dient gecontinueerd te worden of in overleg met aHUS werkgroep zelfs gestart te worden bij (recidief) aHUS geluxeerd door COVID-19 (overeenkomstig met advies van aHUS werkgroep: <http://cureihus.nl/nieuws/COVID-19-coronavirus-en-ahus/>). Hetzelfde geldt voor patiënten met C3 nefropathie die behandeld worden met eculizumab. Bij eculizumab dient bij koorts niet alleen infectie met SARS-CoV-2 uitgesloten te worden maar ook infectie met meningococci.
Op theoretische gronden zou het ook verstandig kunnen zijn om de IL6 remmer tocilizumab te continueren
 - stoppen met alle middelen die beenmergsuppressie geven zoals azathioprine, MMF en methotrexaat en pas hervatten als problemen achter de rug zijn behalve in de eerste 4-6 weken van de inductiefase bij patiënten waarbij er volgens de behandelaar een vitale indicatie bestaat in verband met bedreigde vitale organen anders dan de nieren
 - overwegen om op geleide van ernst van de kliniek ook alle andere immuunsuppressieve middelen zoals CNI's te staken in afwachting van klinisch herstel
 - hydroxychloroquine continueren gezien mogelijk gunstige effect op beloop van COVID-19
 - o prednison in dosering van 0.20 mg/kg of hoger continueren en dosis verdubbelen bij dosering < 0.15 mg/kg ivm kans op bijnierschorsinsufficiëntie
 - o IC en beademing: sowieso alle immuunsuppressie met uitzondering van prednison stoppen
- Bij de behandeling van COVID-19 met (hydroxy)chloroquine en/of antivirale therapie dient rekening te worden gehouden met interacties met de verschillende immuunsuppressiva zoals CNI's.

Adviezen voor patiënten:

- Verminder of stop immuunsuppressie (afweeroonderdrukkende medicijnen) nooit zonder overleg met uw behandelaar
- Vermijd zo veel mogelijk alle contacten met niet-familie leden
- Pas consequent goede handhygiëne toe
- hoest en nies in de binnenkant van je elleboog
- gebruik papieren zakdoekjes
- geen handen schudden

Starten en aanpassen van immuunsuppressie voor nefrologische aandoeningen tijdens SARS-CoV2 epidemie (beperkte adviezen voor niertransplantatie); versie 27 maart 2020

Richtlijncommissie van Nederlandse Vereniging voor Nefrologie

- blijf thuis als je verkoudheidsklachten krijgt
- Vervang poliklinische (fysieke) controles zo veel mogelijk door telefonisch consulten met zo mogelijk thuismetingen van bloeddruk

Literatuur en nuttige websites:

1. *Fei Zhou*, Ting Yu*, Ronghui Du* et al*; Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; Published online March 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
2. Adviezen van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI) <https://nvva-allergologie.nl/immunologische-aandoeningen-en-covid-19/>
3. ERA-EDTA adviezen voor nefrologische patiënten tijdens SARS-CoV-2 pandemie: <https://www.era-edta.org/en/COVID-19-news-and-information/#toggle-id-4>
4. Adviezen van aHUS werkgroep: <http://cureihus.nl/nieuws/COVID-19-coronavirus-en-ahus/>
5. Adviezen voor patiënten met niertransplantatie op NTS website: <https://www.transplantatiestichting.nl/publicaties-en-naslag/nieuws/het-coronavirus-en-adviezen-voor-transplantatiepatienten>
6. Adviezen voor patiënten op wachtlijst voor niertransplantatie op NTS website: <https://www.transplantatiestichting.nl/page/op-de-wachtlijst-en-het-coronavirus>