

Protocol Amendement

Onderzoek bij kinderen met COVID-19 en hun huishoudcontacten in Nederland (FFX-COVID-19)

Introductie

In december 2019 zijn de eerste gevallen van SARS-CoV-2 infecties (COVID-19) gedetecteerd in de stad Wuhan, China. Het virus heeft zich ondertussen verspreid naar andere delen van de wereld, waaronder Europa en Nederland. Om de stijging van het aantal SARS-CoV-2 gevallen in Nederland te verminderen, heeft het kabinet op 12 maart 2020 een aantal maatregelen afgekondigd. Op 15 maart heeft het kabinet ook besloten alle scholen en kinderdagverblijven te sluiten. Vervolgens heeft het kabinet op 21 april bekend gemaakt dat onder andere de basisscholen vanaf 11 mei weer open gaan naar aanleiding van eerste onderzoeksresultaten over de rol van kinderen bij de verspreiding van SARS-CoV-2. Vanaf het nieuwe schooljaar in augustus, zullen zowel de basisscholen als de middelbare scholen weer openen. Er is nog veel onbekend over dit nieuwe coronavirus, daarom is wetenschappelijk onderzoek nodig. De WHO heeft alle landen opgeroepen om onderzoek op te zetten onder de 'First Few X cases' (FFX) en heeft hier een gestandaardiseerd protocol voor opgezet. Om de rol van kinderen beter te monitoren, hebben we besloten dit protocol te herschrijven en hierbij specifieke aandacht te hebben voor kinderen (1-18 jaar).

Doel:

Onderzoek naar de belangrijkste klinische, epidemiologische, virologische en immunologische kenmerken van patiënten met een SARS-CoV-2 infectie (COVID-19) in Nederland. De verzamelde gegevens zullen gebruikt worden om te proberen om de verspreiding en/of de impact van SARS-CoV-2 infecties in Nederland te verminderen of te vertragen.

Primaire doelstellingen zijn bepalen van de klinische presentatie en verloop van ziekte, de secundaire infectiegraad¹ en secundaire clinical attack rate bij directe huishoudcontacten², serieel interval³ (tijd tussen start van symptomen bij bevestigde COVID-19 case en direct huishoudcontact) en het aandeel van symptomatische en asymptomatische gevallen van SARS-CoV-2 infectie, plaats van virus replicatie, virus RNA detectie in witte bloedcellen, viruskenmerken verbonden aan ernst van ziekte en de immunologische evolutie van het virus. Daarnaast vergelijken van zowel de serologische als cellulaire immuun respons in symptomatische versus asymptomatische SARS-CoV-2 geïnfecteerden en niet zieke controles met vergelijkbare blootstelling (bv huishoudcontacten) in verschillende leeftijdsgroepen. Kinderen lijken sterk onder vertegenwoordigd onder de geïnfecteerden. Een mogelijke oorzaak hiervoor zou kunnen zijn een effectievere aangeboren immuunrespons bij kinderen in vergelijking met andere leeftijdsgroepen. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat het virus wordt uitgescheiden in de feces. Er is meer onderzoek nodig om aan te tonen of dit ook een bron van transmissie kan zijn. Eerste onderzoeken laten zien dat fecesmonsters vaak pas later positief testen in vergelijking met de neus/keelwatten. Ook blijven fecesmonsters langere tijd positief. Verder laat onderzoek ook zien dat antistoffen pas enkele weken na de eerste ziektedag aangetoond kunnen worden.

1. *Secundaire infectiegraad: de frequentie van nieuwe SARS-CoV-2 infecties onder contacten van bevestigde cases binnen een bepaalde periode.*
2. *Secundaire clinical attack rate: de frequentie van nieuwe SARS-CoV-2 cases onder contacten van bevestigde gevallen binnen een bepaalde periode.*
3. *Serial interval: de periode vanaf het begin van symptomen in de primaire case tot het begin van symptomen in een contact.*

Methode:

A. Deelnemers

Lab bevestigde cases van SARS-CoV-2 infectie (tussen de 1 en 18 jaar oud) en hun huishoudcontacten. Exclusie: deelnemers jonger dan 1 jaar worden niet gevraagd deel te nemen.

B. Design

Prospectief onderzoek

C. Uitvoering

1. Informed Consent

Vanwege het versoepelen van de maatregelen en het testbeleid tegen de verspreiding van COVID-19 en de opening van alle scholen, verwachten we dat kinderen mogelijk ook meer getest zullen gaan worden. Indien een kind tussen de 1-18 jaar oud positief getest wordt, wordt door de GGD aan de ouders/verzorgers gevraagd of zij benaderd mogen worden voor dit onderzoek. Vervolgens ontvangen zij van het onderzoeksteam de deelnemersinformatie en wordt er binnen 24 uur na ontvangen van een positieve uitslag contact opgenomen met het gezin voor vragen en bevestiging van deelname. Indien zij akkoord zijn met deelname wordt er een afspraak gemaakt voor een huisbezoek. Bij dit huisbezoek (t=1) is er tijd voor vragen en wordt het informed consent ingevuld waarna de studie handelingen, invullen vragenlijst, bloedafname uitgevoerd worden. Alle deelnemers worden daarnaast gevraagd zelf een ontlastingsmonster af te nemen.

2. Vragenlijst

- Alle deelnemers vullen op t=1 (eerste huisbezoek) een basisvragenlijst in.
- De basisvragenlijst bestaat uit vragen over klinische symptomen, soort contact met de bevestigde SARS-CoV-2 patiënt, mogelijke co-morbiditeit, woonsituatie en reishistorie. Deze wordt door de deelnemer zelf ingevuld.
- Deelnemers worden gevraagd iedere week na t=1 t/m het laatste huisbezoek een klachtendagboekje in te vullen. Huishoudcontacten worden ook gevraagd om bij het ontstaan van milde klachten, meteen contact op te nemen met het onderzoeksteam. Er wordt dan binnen 24 uur een extra neus-/keelmonster afgenomen om te testen op SARS-CoV-2.
- Het klachtendagboekje wordt door de deelnemers zelf ingevuld.
- Indien de deelnemer jonger dan 12 jaar is dienen basisvragenlijst en het klachtendagboekje samen met de ouders/voogd te worden ingevuld.
- Kinderen jonger dan 1 jaar worden niet gevraagd deel te nemen aan het onderzoek.
- Vragenlijsten worden verwerkt en geanalyseerd door RIVM-EPI, in samenwerking met RIVM-IDS en RIVM-IIIV.

3. Serologie en respiratoir monster

- Bloedafname

Deelnemers \geq 16 jaar: 18,5 ml of 42,5ml (1 stolbuis (10ml), 1 Pax gene buis (2,5ml) en 2 EDTA buizen (2 en 4ml)). Bij deelnemers \geq 16 jaar wordt ook gevraagd of zij 3 extra heparine buizen (8ml) willen afnemen, indien zij in de 4 dagen voor het eerste huisbezoek klachten hebben gekregen. Deze buizen worden gebruikt voor extra analyses naar cellulaire immuniteit. De totale afname wordt dan 42,5ml.

Deelnemers $<$ 16 jaar: 13,5 ml (1 stolbuis (5ml), 1 Pax gene buis (2,5ml) en 2 EDT buizen (2 en 4ml)), bij het laatste huisbezoek na 4 tot 6 weken wordt optioneel een vingerprik bloed afgenomen (0,5 ml of veneus als deelnemer daar voorkeur voor heeft).

- Keelmonster en neusmonster, separaat van elkaar verzameld.
- Speekselmonster voor mucosale immuniteit en eventueel als alternatief voor neus/keelwat voor PCR analyse.
- Afname door RIVM-EPI sociaal verpleegkundige. Indien het aantal deelnemers te hoog wordt, wordt er externe hulp in gehaald.
- Afname op t = 1 (binnen 24 uur nadat positieve uitslag van SARS-CoV-2 patiënt bekend is en direct huishoudcontact bekend is), t=15 tot 21 dagen later en t=4 tot 6 weken voor extra bloedafname, speekselmonster en fecesmonster (de monsterafnames bij het laatste huisbezoek zijn optioneel voor deelnemers jonger dan 16 jaar).

- Bij het eerste huisbezoek wordt een kitje achtergelaten met een instructie om zelf ontlastingsmonsters af te nemen. Met deze ontlastingstest verzamelt de deelnemer eenvoudig en hygiënisch een klein beetje ontlasting. Deze wordt bij het volgende huisbezoek door de verpleegkundige meegenomen voor analyse in het lab.
- Diagnostiek bij RIVM-IDS en RIVM-IIV

4. Vervolgonderzoek serologie

Om de serologische respons op de wat langere termijn te analyseren, zullen we deelnemers 6 maanden na het eerste huisbezoek nogmaals benaderen voor vervolgonderzoek. Dit vervolgonderzoek bestaat uit een korte vragenlijst en eenmalige afname van een vingerprik bloed (0,5 ml). Deelnemers nemen deze zelf af, er zal geen huisbezoek plaatsvinden. Deelnemers ontvangen hier op dat moment meer informatie over en zullen hier opnieuw toestemming voor geven.

D. Verzet van minderjarige deelnemers

Het kan zijn dat minderjarige deelnemers (jonger dan 16 jaar) zich tijdens het onderzoek verzetten (niet meewerken). De onderzoeker moet het onderzoek dan direct stoppen. Het is moeilijk om precies te omschrijven wat verzet is. Voor de start van het onderzoek wordt met ouders/verzorgers overlegd wat als verzet wordt gezien. De onderzoeker zal zich houden aan de Gedragscode verzet minderjarige patiënten.

E. Analyse en publicatie

- data entry door RIVM-EPI
- Epidemiologische analyse, indien mogelijk qua aantal deelnemers, in SAS door RIVM-EPI: attack rate, prevalentie / incidentie, descriptieve, uni- en multivariate analyse
- Virologische analyses door RIVM-IDS
- Immunologische analyses door RIVM-IIV
- Publicatie van resultaten door RIVM.

Biilagen

- F1. Basisvragenlijst
- F1. Klachtendagboekje (bijgewerkt naar wekelijks t.o.v. dagelijks)
- F1. Afrondende vragenlijst
- E1. Deelnemersinformatie (volwassenen, kinderen van 12 tot 16 jaar oud en kinderen tot 12 jaar oud)
- E1. Deelnemersinformatie vervolgonderzoek (volwassenen, kinderen van 12 tot 16 jaar oud en kinderen tot 12 jaar oud)
- E2. Toestemmingsformulier vervolgonderzoek Volwassenen (16 jaar of ouder), A (kinderen 12 tot 16 jaar oud) en B (kinderen van 12 tot 16 jaar oud en jonger dan 12 jaar)

Literatuur

- The First Few X (FFX) Cases and contact investigation protocol for 2019-novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection Version: 1.1 Date: 29 January 2020. World Health Organisation.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). LCI richtlijn COVID-19. 2020. URL: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>

Tijdsplanning

	Dag															week
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21	4-6 ⁽³⁾
Basisvragenlijst	x															
Klachtendagboekje ⁽²⁾								x							x	
Afrondende vragenlijst																x
Bloedafname	x														x	x
Neus-/keelmonster	x														x ⁽⁴⁾	
Speekselmonster	x														x	x
Ontlastingsmonster	x														x	x

² Het is belangrijk dat er contact wordt opgenomen met het onderzoeksteam, zodra deelnemer (milde) klachten krijgt. Er wordt dan binnen 24 uur een neus-/keelmonster afgenomen om te testen of huishoudcontact een SARS-CoV-2 infectie heeft. Dit geldt ook voor minderjarige (jonger dan 16 jaar) deelnemers.

³ Monsterafnames zijn bij deelnemers jonger dan 16 jaar optioneel. Bloedafname zal alleen via vingerprik gebeuren (0,5 ml bloedafname), tenzij deelnemer een voorkeur heeft voor veneuze afname.

⁴ Bij patiënten jonger dan 16 jaar die al eerder klachten krijgen, wordt op dat moment een neus-/keelmonster afgenomen. Het neus-/keelmonster op 15-21 dagen vervalt dan.