

**Clinical features of COVID-19 in Pediatric Patients
(COPP-study)
(~~March~~ May 2020)**

PROTOCOL TITLE 'Clinical features of COVID-19 in Pediatric Patients'

Protocol ID	COPP
Short title	COVID-19 in Pediatrics
EudraCT number	N/A
Version	334
Date	1414 April <u>May 6.</u> 2020
Coordinating investigator/project leader	<p>Dr. M.G. Mooij Department of Pediatrics, Willem-Alexander Kinderziekenhuis Leiden University Medical Centre, Leiden m.g.mooij@lumc.nl +31-6-11271926</p> <p>Drs. E. von Asmuth Department of Pediatrics, Willem-Alexander Kinderziekenhuis Leiden University Medical Centre, Leiden e.g.j.von_asmuth@lumc.nl +31-6-11289945</p>
Principal investigator(s) (in Dutch: hoofdonderzoeker/ uitvoerder)	<p>Dr. E.P. Buddingh Department of Pediatrics, Willem-Alexander Kinderziekenhuis Leiden University Medical Centre e.p.buddingh@lumc.nl +31-71-5296658 / +31-71-5262824</p>
Sponsor (in Dutch: verrichter/opdrachtgever)	Dr. E.P. Buddingh <u>Leiden University Medical Centre</u>
Subsidising party	N/A
Independent expert (s)	Drs. C. Meijer

Department of Pediatrics, Willem-Alexander

Kinderziekenhuis

Leiden University Medical Centre

c.r.meijer-boekel@lumc.nl

+31-71-5262824

PROTOCOL SIGNATURE SHEET

Name	Signature	Date
Head of Department: Prof. dr. E.H.H.M Rings Head of the department of Pediatrics, Willem-Alexander Kinderziekenhuis, Leiden University Medical Centre, Leiden		
[Coordinating Investigator/Project leader/Principal Investigator]: Dr. M.G. Mooij Pediatrician in trainee Dr. E.P. Buddingh Pediatric infectiologist and immunologist.		

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION AND RATIONALE.....	<u>88</u>
2. OBJECTIVES.....	<u>88</u>
3. STUDY DESIGN	<u>99</u>
4. STUDY POPULATION.....	<u>99</u>
a. Population (base).....	<u>99</u>
b. Inclusion criteria.....	<u>99</u>
c. Exclusion criteria	<u>1040</u>
d. Sample size calculation	<u>1040</u>
5. TREATMENT OF SUBJECTS	<u>1040</u>
6. INVESTIGATIONAL PRODUCT	<u>1040</u>
7. NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT	<u>1040</u>
8. METHODS	<u>1140</u>
i. Main study parameter/endpoint	<u>1140</u>
ii. Secondary study parameters/endpoints (if applicable).....	<u>1141</u>
iii. Other study parameters (if applicable).....	<u>1141</u>
9. SAFETY REPORTING.....	<u>1342</u>
10. STATISTICAL ANALYSIS.....	<u>1342</u>
11. ETHICAL CONSIDERATIONS.....	<u>1343</u>
a. Regulation statement.....	<u>1343</u>
b. Recruitment and consent.....	<u>1413</u>
c. Objection by minors or incapacitated subjects (if applicable).....	<u>1413</u>
d. Benefits and risks assessment, group relatedness	<u>1444</u>
e. Compensation for injury.....	<u>1514</u>
f. Incentives (if applicable).....	<u>1514</u>
12. ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION	<u>1544</u>
a. Handling and storage of data and documents.....	<u>1544</u>
b. Monitoring and Quality Assurance.....	<u>1544</u>
c. Amendments	<u>1544</u>
d. Annual progress report.....	<u>1544</u>
e. Temporary halt and (prematurely) end of study report.....	<u>1645</u>
f. Public disclosure and publication policy	<u>1645</u>
13. STRUCTURED RISK ANALYSIS	<u>1645</u>
14. REFERENCES.....	<u>1746</u>

LIST OF ABBREVIATIONS AND RELEVANT DEFINITIONS

CCMO	Central Committee on Research Involving Human Subjects; in Dutch: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CV	Curriculum Vitae
DMP	Data Management Plan
GDPR	General Data Protection Regulation; in Dutch: Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)
IC	Informed Consent
IMP	Investigational Medicinal Product
METC	Medical research ethics committee (MREC); in Dutch: medisch-ethische toetsingscommissie (METC)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2
Sponsor	The sponsor is the party that commissions the organisation or performance of the research, for example a pharmaceutical company, academic hospital, scientific organisation or investigator. A party that provides funding for a study but does not commission it is not regarded as the sponsor, but referred to as a subsidising party.
UAVG	Dutch Act on Implementation of the General Data Protection Regulation; in Dutch: Uitvoeringswet AVG
WMO	Medical Research Involving Human Subjects Act; in Dutch: Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen

SUMMARY

Rationale: The pandemic novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes the disease COVID-19, ranging from mild flu-like symptom to a severe and potentially fatal acute respiratory illness. Data on clinical features and risk factors in children are limited.

Objective: We aim to describe clinical features of COVID-19 in children.

Study design: Multicenter prospective cohort study.

Study population: Children age 0-17 years, in- or outpatient in Dutch hospitals with COVID-19.

Intervention (if applicable): Not applicable.

Main study parameters/endpoints: The main study parameters are 1) Description of the clinical features and risk factors of COVID-19 in hospitalized and outpatient pediatric patients in the Netherlands. 2) Description of the clinical course of COVID-19 in hospitalized and outpatient pediatric patients. 3) Description of the response to treatment, including supportive care. Secondary parameters are characterization of the host responses to infection and COVID-19 in pediatric patients.

Nature and extent of the burden and risks associated with participation, benefit and group relatedness: There will be minimal burden and risk involved in this non-therapeutic study.

1. INTRODUCTION AND RATIONALE

The novel human coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2), is responsible for the current pandemic. It was first reported in Wuhan, Hubei province in China in December 2019 [1]. In Europe it has affected Italy and consequently the majority of European countries. In the Netherlands, the first case was reported on February 27, 2020 (RIVM).

The infection leads to the disease known as COVID-19. Clinical features in adults range from mild non-specific respiratory symptoms (e.g. sore throat, cough, fatigue, mucus, myalgia, headache) to a more severe illness (e.g. fever, dyspnea, pneumonia, acute respiratory stress syndrome, septic shock and multi-organ failure).

In adults, an estimated 80% of infections follow a mild course, 13.8% of patients have severe complaints and 6.1% of patients suffer from a very severe disease. In China, the case fatality rate was estimated at 2.3%, but the true case fatality rate may be lower if there are more mildly symptomatic cases that are not detected [2-4].

It seems that SARS-CoV-2 infection causes a less severe disease in children. The first data from China show milder clinical symptoms and a smaller proportion of severe and critical cases (10.6%, 7.3%, 4.2%, 4.1% and 3.0% respectively in the age groups <1, 1-5, 6-10, 10-15 and >15 years of age) [5, 6]. It is currently unknown why children are less affected and if certain categories of children, for example with underlying comorbidities, are at a higher risk of developing clinically apparent COVID-19.

SARS-CoV-2 infection can be confirmed using real-time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) to detect viral RNA in nasopharynx and/or oropharyngeal swabs, sputum and feces.

Since this is a novel virus and disease, data on clinical features is very limited. We aim to describe the clinical presentation and clinical course of SARS-CoV-2 infected pediatric patients presented in hospitals in the Netherlands. We will include all children admitted to hospital with COVID-19, and patients presenting to outpatient and emergency departments in whom infection with SARS-CoV-2 is confirmed. We will not include patients only presenting to general practitioners.

2. OBJECTIVES

Primary objective:

- To describe the clinical features of the COVID-19 in hospitalized and outpatient pediatric patients in the Netherlands.
- To describe the clinical course of the COVID-19 in hospitalized and outpatient pediatric patients.
- To describe the response to treatment, including supportive care.
- To determine risk factors for severe disease in children with COVID-19.

Secondary study objective:

- To characterize the host responses to infection and COVID-19 in pediatric patients.
- To describe interregional treatment variations of COVID-19 in Dutch hospitals.

3. STUDY DESIGN

This study is a multicenter, observational, prospective cohort study in hospital-setting in the Netherlands.

During one year data will be collected from patients with COVID-19.

4. STUDY POPULATION

a. Population (base)

Pediatric patients with COVID-19 who present at the emergency or outpatient department and/or are hospitalized in a hospital in the Netherlands.

Even though estimates from China suggest that only about 1-2% of clinically apparent SARS-CoV-2 infections occur in children, the current pandemic will result in a presumed infection rate of 40-60% of the general population.

Therefore, we assume we will be able to include a considerable number of pediatric patients.

b. Inclusion criteria

In order to be eligible to participate in this study, a subject must meet all of the following criteria:

- Age 0-17 years *AND*
- Present to an emergency department or outpatient department of a Dutch hospital and/or be admitted to hospital *AND*

- Have at least one positive real-time RT-PCR test on nasopharyngeal, oropharyngeal, sputum or fecal sample for SARS-CoV-2 OR
- ~~- Proof of a (recent) infection with SARS-CoV-2 by positive serology test (IgG/IgM) OR~~
- Fulfil a clinical diagnosis of COVID-19, should testing of SARS-CoV-2 yield inconclusive results and/or if testing is no longer possible due to lack of reagents. This includes:

 - * signs, symptoms and imaging results indicative of COVID-19 pneumonia without evidence for other causes;
 - * inflammatory syndrome with a history consistent with recent COVID-19 and/or laboratory results consistent with current or recent COVID-19 (e.g. positive SARS-CoV2-PCR and/or positive serology).

c. Exclusion criteria

A potential subject who meets any of the following criteria will be excluded from participation in this study:

- No evidence of COVID-19
- No consent from guardians and/or patient

d. Sample size calculation

Not applicable

5. TREATMENT OF SUBJECTS

Not applicable

6. INVESTIGATIONAL PRODUCT

Not applicable

7. NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT

Not applicable

8. METHODS**a. Study parameters/endpoints****i. Main study parameter/endpoint**

Description of the clinical features of the COVID-19 in hospitalized and outpatient pediatric patients in the Netherlands.

Description of the clinical course of the COVID-19 in hospitalized and outpatient pediatric patients.

Description of the response to treatment, including supportive care.

ii. Secondary study parameters/endpoints (if applicable)

Characterization of the host responses (inflammatory parameters) to infection and COVID-19 in pediatric patients.

iii. Other study parameters (if applicable)

Determine cytokine levels (e.g. IL-6) and medication concentrations (e.g. chloroquine) in scarce material.

[Description of the recovery of COVID-19 disease in children at short-term follow-up at 6 weeks after hospitalization.](#)

b. Randomisation, blinding and treatment allocation

Not applicable

c. Study procedures

1. Patients will be included in the study in case of SARS-CoV-2 positive test (or fulfilling a clinical diagnosis of COVID-19) and after obtaining informed consent (IC) from guardians and/or patient.
2. Clinical data from the subject at time of presentation in the hospital will be noted in a case report form. In case of a diagnosis of COVID-19 after hospital presentation the data will be collected from the electronic medical record.

Summarized this data will contain:

- Patient characteristics and risk factors: age, gender, height, weight, exposure to known COVID-19 cases, prior medical history, medication.
- Clinical features at presentation: symptoms, vital signs, physical examination, imaging results, laboratory results.
- Course of illness: clinical symptoms, vital signs, physical examination, imaging results, laboratory result, the need for respiratory support, the need for IC treatment, medication, aerosol treatment, co-morbidity and outcome.

3. Scarce material from blood samples will be stored in local centers. They will be used to retrospectively analyze additional laboratory parameters associated with severity of disease and outcome, such as cytokine levels (particularly IL-6) and medication concentrations (particularly chloroquine).

4. Follow-up questionnaire at 6 weeks after hospitalization (see Appendix B). The questionnaires are age-appropriate and contain the following topics: general complaints, remaining symptoms, recovery to normal life, pulmonary complaints and quality of life using validated surveys: PedsQL and PROMIS. PROMIS outcomes are: anxiety, depression, anger, peer relations, sleeping problems and overall health. These surveys have been evaluated by the patient support group (Kind & Ziekenhuis). These surveys have been evaluated by the patient support group (Stichting Kind en Ziekenhuis). The flow diagram of the follow-up surveys is displayed in Appendix C.

Detailed information can be found in the Data Management Plan (DMP) ([See Appendix D](#)).

Data will be recorded in Castor.

d. Withdrawal of individual subjects

Subjects can leave the study at any time for any reason if they wish to do so without any consequences. The investigator can decide to withdraw a subject from the study for urgent medical reasons.

i. Specific criteria for withdrawal (if applicable)

Not applicable.

e. Replacement of individual subjects after withdrawal

Subjects will not be replaced after withdrawal.

f. Follow-up of subjects withdrawn from treatment

Not applicable

g. Premature termination of the study

The study will be prematurely terminated in case of failure to include any patient in the study.

9. SAFETY REPORTING

Since this is a non-therapeutic prospective cohort study the safety reporting is not applicable. There are no imposed measures on the subjects in this study.

10. STATISTICAL ANALYSIS

For real-time reporting of anonymous data on the website R will be used (R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria). IBM SPSS Statistics software (SPSS Statistics for Windows; IBM, Armonk, NY) will be used.

Demographic and clinical characteristics will be described using standard statistical analysis methods. The descriptive data will be presented as percentages and medians \pm interquartile range, or numbers with percentages.

[Validated quality of life surveys will be compared with a reference group which is period specific considering National lockdown limitations.](#)

11. ETHICAL CONSIDERATIONS

a. Regulation statement

This prospective cohort study is not subject to the Medical Research Involving Human Subjects act (WMO). It does concern medical scientific research but the participants are NOT subject to procedures nor are required to follow rules of behavior.

The study will be conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki version Oct 2008 (www.wma.net).

b. Recruitment and consent

The recruitment and informed consent procedures will be done by local researcher in the hospital. Local researchers will be recorded in a researcher log. Subjects will be approached for consent preferably within at least 24h after presentation in the hospital. They will have 24h to consider their decision. This time facilitates the subject to make a considered decision, yet will ensure reliable prospective data collection.

Local hospital policies regarding current circumstances in SARS-CoV-2 infection prevention, dictates often only one parent or caregiver is allowed to stay with a patient with COVID-19. Therefore, we will accept written informed consent of at least one of the parents or caregivers as opposed to both parents/caregivers in case of legal guardianship of more than one parent/caregiver. This has been supported by a statement from COREON (Commissie Regelgeving Onderzoek of The Federation of Dutch Medical Scientific Societies (Federa)) regarding the use of patient data in observative cohort studies in current circumstances regarding COVID (see Appendix A and <https://www.medlaw.nl/wp-content/uploads/2020/04/Statement-nader-gebruik-spoedsituaties-v4.1.pdf>). Quote: *“Vanwege de hoge werkdruk kan evenmin van betrokken behandelaars verwacht worden dat familieleden gebeld of aangeschreven worden om toestemming in plaats van de patient te verlenen voor deelname aan onderzoek. Vanwege mogelijk besmettingsgevaar worden zij ook op locatie geweerd.”*

In case of study subjects age 12-16 years of age, we will require their written consent, as well as at least one parent or caregiver.

In case of study subjects age 16+, we will only require their written consent and not from their parents or caregivers.

See attachment for patient information letter and informed consent.

c. Objection by minors or incapacitated subjects (if applicable)

The research will be conducted according to the Code of Conduct for Medical Research by the The Federation of Dutch Medical Scientific Societies (Federa)

<https://english.ccmo.nl/investigators/legal-framework-for-medical-scientific-research/codes-of-conduct/code-of-conduct-for-medical-research>.

d. Benefits and risks assessment, group relatedness

Subjects do not benefit personally from study participation. This non-therapeutic research with minors will have negligible risks and minimal burden. The only burden is a researcher taking the time to explain the study and ask for consent. Data collection will be done by local

researcher from medical records. Data collection will be done according to the Dutch Act on Implementation of the General Data Protection Regulation; in Dutch: Uitvoeringswet AVG. This study can only be performed in minors, as it will provide age-specific data that cannot be obtained otherwise.

e. Compensation for injury

No liability insurance has been arranged since this study is purely observational.

f. Incentives (if applicable)

The subjects will not receive any incentives for participation in the study.

12. ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION

a. Handling and storage of data and documents

Extracted data will be coded used and stored by the local research team. In LUMC this is (Buddingh, Mooij, von Asmuth). Patient data will be coded with a study number. The key to the code is safeguarded by the research team at the local site. Documentation belonging to the trial will be archived for 15 years in the "Investigator File". Persons who will be involved in the research will be listed in the Signature List with the corresponding tasks.

Data will be collected in Castor. This is a LUMC approved data storage program.

b. Monitoring and Quality Assurance

Multicenter: Monitoring in all sites in the Netherlands will be executed by (internal) monitors of the LUMC according to the monitor plan.

c. Amendments

Amendments are changes made to the research after a favorable opinion by the accredited METC has been given. All amendments will be notified to the METC that gave a favorable opinion.

d. Annual progress report

The sponsor/investigator will submit a summary of the progress of the trial to the accredited METC once a year. Information will be provided on the date of inclusion of the first subject, numbers of subjects included and numbers of subjects that have completed the trial, serious adverse events/ serious adverse reactions, other problems, and amendments.

e. Temporary halt and (prematurely) end of study report

The investigator/sponsor will notify the accredited METC of the end of the study within a period of 8 weeks. The end of the study is defined as the last patient's last visit. The sponsor will notify the METC immediately of a temporary halt of the study, including the reason of such an action.

In case the study is ended prematurely, the sponsor will notify the accredited METC within 15 days, including the reasons for the premature termination.

Within one year after the end of the study, the investigator/sponsor will submit a final study report with the results of the study, including any publications/abstracts of the study, to the accredited METC.

f. Public disclosure and publication policy

Upon closure of the study, data will be reported in a scientific journal. Data published in articles (scientific or non-scientific) will not be traceable to the actual patients. An extraction of the data entered in Castor will be continuously uploaded to a secure website (www.covidkids.nl), accessible to medical professionals. This uploaded data will summarize data regarding number of children diagnosed with COVID-19, age (median and range), duration of hospital stay (median and range), intensive care admissions and outcome (recovery and death).

13. STRUCTURED RISK ANALYSIS

Not applicable.

14. REFERENCES

1. Zhu, N., et al., *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019*. N Engl J Med, 2020. **382**(8): p. 727-733.
2. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med, 2020.
3. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. The Lancet, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
4. Wang, Y., et al., *Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures*. Journal of Medical Virology. **n/a**(n/a).
5. Lu, X., et al., *SARS-CoV-2 Infection in Children*. New England Journal of Medicine, 2020.
6. Dong, Y., et al., *Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China*. Pediatrics, 2020: p. e20200702.

APPENDIX

Appendix A Statement patient data in observative cohort studies in emergency situations and COVID-19

<https://www.medlaw.nl/wp-content/uploads/2020/04/Statement-nader-gebruik-spoedsituaties-v4.1.pdf>

**Statement delen van patiëntgegevens bij observationeel wetenschappelijk onderzoek in spoedsituaties (6 april 2020)**

Opgesteld door de Kerngroep voorbereiding Gedragscode gezondheidsonderzoek

In Nederland is het uitgangspunt dat de patiënt eerst toestemming moet geven voordat patiëntgegevens voor wetenschappelijk onderzoek mogen worden gebruikt. Op dat uitgangspunt bestaat van oudsher een aantal uitzonderingen. Die uitzonderingen zijn neergelegd in de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO, artikel 7:458 BW) en artikel 24 en 28 van de Uitvoeringswet Algemene Verordening Gegevensbescherming.

Zorg in spoedsituaties, indien de patiënt niet of nauwelijks aanspreekbaar is en vaak in existentiële nood, is een van die uitzonderingen.

Wanneer geen toestemming kan worden gevraagd, vereist de WGBO dat de patiënt geen bezwaar heeft gemaakt tegen gebruik van de patiëntgegevens voor wetenschappelijk onderzoek. Dat betekent dat elke patiënt duidelijk moet worden geïnformeerd dat in bepaalde situaties patiëntgegevens zonder toestemming voor wetenschappelijk onderzoek kunnen worden gebruikt, tenzij de patiënt daartegen bezwaar maakt.

Bij spoedsituaties is het vaak ook niet mogelijk om elke patiënt hier individueel goed over te informeren. Dat geldt zeker als patiënten in verband met mogelijke COVID-19-symptomen worden opgenomen. De zorgaanbieder moet dan de informatie over het bezwaarsysteem op een andere manier aanbieden, zonder de patiënt of de zorg (die zeker dan op de eerste plaats komt) onnodig te belasten. Dat kan bijvoorbeeld door posters op te hangen dat wetenschappelijk onderzoek plaatsvindt en dat men daartegen bezwaar kan maken.

Soms zal bij spoedsituaties aan de vertegenwoordiger van de patiënt toestemming kunnen worden gevraagd of kan deze worden aangeschreven voor de bezwaarmogelijkheid. Bij de huidige Covid-19-crisis kunnen familieleden daar echter niet mee worden belast. Ook van zorgaanbieders vraagt dat op dit moment een te grote inspanning. Zie ook de toelichting over COVID-19 op p. 2.

De patiënt kan wel altijd achteraf bezwaar maken. De gegevens mogen dan in ieder geval niet meer voor nieuwe analyses worden gebruikt. In een later stadium zal de Gedragscode daar dieper op ingaan.

Onderzoek waarvoor geen toestemming kan worden gevraagd, moet steeds in het algemeen belang zijn. Ook privacy en gegevensbescherming moeten voldoende zijn gegarandeerd. Uitsluitend gegevens die nodig zijn voor het onderzoek worden gebruikt. Die gegevens zijn goed beveiligd. De naam en andere rechtstreeks identificerende gegevens van de patiënt komen niet mee met de onderzoeksgegevens. Daarmee heeft Nederland al veel ervaring.

Bij dergelijk onderzoek is het essentieel dat gegevens uit meerdere bronnen kunnen worden gecombineerd. Bijvoorbeeld als de patiënt wordt overgeplaatst. Daartoe is het noodzakelijk dat iedere patiënt een uniek kenmerk krijgt. Uitsluitend indien gebaseerd op het BSN voorkomt dat kenmerk met voldoende zekerheid verwisselingen. De Kerngroep acht het aanvaardbaar dat aan dat kenmerk het BSN van de patiënt ten grondslag ligt, mits het BSN niet meer uit het unieke kenmerk is terug te herleiden. Dat betekent dus dat het BSN niet zelf in het kenmerk wordt opgenomen, maar een daarvan afgeleid pseudoniem.



Nadere toelichting specifiek voor COVID-19

Bij een opname in verband met mogelijke COVID-19 is het voor zorgverleners onder geen beding redelijk om toestemming voor wetenschappelijk onderzoek voor te leggen aan patiënten, vanwege de conditie van de patiënt maar ook in verband met vanwege de op dit moment voortdurend hoge belasting van de hulpverleners. De vele COVID-19-patiënten en bijbehorende hoge werkdruk laten niet toe dat betrokken hulpverleners naast hun zorgtaak extra onderzoeksgebonden handelingen uitvoeren. In veel ziekenhuizen zijn om deze reden patiëntgebonden onderzoeken gestaakt die niet direct met COVID-19 te maken hebben en worden onderzoekers van de afdelingen geweerd. Daarnaast kunnen extra handelingen aan het bed leiden tot overdracht van het virus aan hulpverleners en zijn COVID-19-patiënten opgenomen op de intensive care-afdeling veelal niet aanspreekbaar vanwege invasieve beademing. Vanwege de hoge werkdruk kan evenmin van betrokken behandelaars verwacht worden dat familieleden gebeld of aangeschreven worden om toestemming in plaats van de patiënt te verlenen voor deelname aan onderzoek. Vanwege mogelijk besmettingsgevaar worden zij ook op locatie geweerd.

Daarnaast bestaat het risico op een selectiebias. Het stellen van de toestemmingsvraag zal in deze situatie leiden dat maar bij een beperkt deel van de COVID-19 patiënten toestemming verkregen kan worden. Dit leidt tot een dusdanig omvangrijke selectiebias dat dit onderzoek geen valide en bruikbare resultaten kan geven, waardoor de behandeling mogelijk zelfs kan verslechteren indien de uitkomsten gebaseerd zijn op een niet-representatief deel van de populatie.



Verantwoording

Momenteel wordt in Nederland een Gedragscode gezondheidsonderzoek voorbereid. De Gedragscode zal de regels bevatten voor de omgang met persoonsgegevens en lichaamsmateriaal bij wetenschappelijk onderzoek in de zorg. Uitgangspunt is de wetgeving, maar die bevat vele 'vage normen'. De Gedragscode vult die concreet in. COREON, een samenwerkingsverband van wetenschappelijk onderzoekers, is de initiatiefnemer. VWS en ZonMw ondersteunen de totstandkoming van de Gedragscode financieel. Meer informatie over [die voorbereiding via deze link](#). Begin 2021 moet de Gedragscode zijn afgerond.

Voor het opstellen van de Gedragscode heeft COREON een Kerngroep ingesteld. Gelet op Covid-19 crisis en de huidige onzekerheid omtrent de invulling van enkele cruciale bepalingen in de wetgeving achtte de Kerngroep het gewenst om nu al men een statement te komen. COREON ondersteunt dit initiatief van harte. Het statement wordt weer ingetrokken bij de publicatie van de definitieve Gedragscode.

De Kerngroep bestaat uit:

Dr. Martin Boeckhout

Mr. Dr. Jasper Bovenberg

Mr. Paul Dalhuisen

Dr. Michel Paardekooper

Mr. dr. Corrette Ploem

Prof. Dr. Sabine Siesling

Dr. Ghislaine van Thiel

Mr. Evert-Ben van Veen

Alle leden van de Kerngroep nemen deel op persoonlijke titel.

Appendix B Questionnaire at 6 weeks follow-up



COPP_FU 6
weeks_all surveys_28

Field Code Changed

Appendix C Flow diagram follow up vragenlijst versturen na 6 weken

Inclusie in COPP studie: registratie email adres van ouders

6 weken na ontslagdatum: automatische mail wordt gestuurd vanuit Castor.

In de mail aan ouders van kinderen vanaf 8 jaar gevraagd ook naar de website (www.copp.studie.nl) te gaan voor de PROMIS vragenlijst via een link in de mail. Deze vragenlijsten kunnen niet in Castor worden ingebouwd. Er wordt gebruik gemaakt van het KLIK systeem, wat door het METC-AMC is goedgekeurd.

Elke patiënt heeft een individuele link. Hierdoor kunnen we de gegevens uit beide database (PROMIS en Castor database) uit elkaar koppelen, zonder andere demografische gegevens opnieuw te vragen.

Geachte ouder,

Enkele weken terug heeft uw kind in het ziekenhuis de diagnose COVID-19 gekregen, een ziekte die wordt veroorzaakt door een besmetting met het "nieuwe corona" virus, het SARS-CoV-2 virus. Het kan ook zijn dat uw kind weinig symptomen had, maar dat bij toeval is ontdekt dat uw kind het Corona virus bij zich droeg.

Tijdens deze periode in het ziekenhuis heeft u samen met of namens uw kind toestemming gegeven om mee te doen aan een studie naar de verschijnselen van het Corona virus bij kinderen. Door deze ziekte te beschrijven leren we hoe de ziekte zich uit, hoe het verloopt en welke behandelingen er voor gegeven worden.

U heeft ook toestemming gegeven om u en uw kind later nog te benaderen voor vervolgonderzoek, waarbij we graag op de hoogte blijven hoe het met uw kind gaat.

Bij deze sturen we u vragenlijsten op waarin we willen inschatten of er nog sprake is van lichamelijke klachten en van klachten op het gebied van kwaliteit van leven. Dit leert ons wat de gevolgen zijn van COVID-19 na de eerste ziekte periode.

Geachte ouder,

Enkele weken terug heeft uw kind in het ziekenhuis de diagnose COVID-19 gekregen, een ziekte die wordt veroorzaakt door een besmetting met het "nieuwe corona" virus, het SARS-CoV-2 virus. Het kan ook zijn dat uw kind weinig symptomen had, maar dat bij toeval is ontdekt dat uw kind het Corona virus bij zich droeg.

Tijdens deze periode in het ziekenhuis heeft u samen met of namens uw kind toestemming gegeven om mee te doen aan een studie naar de verschijnselen van het Corona virus bij kinderen. Door deze ziekte te beschrijven leren we hoe de ziekte zich uit, hoe het verloopt en welke behandelingen er voor gegeven worden.

U heeft ook toestemming gegeven om u en uw kind later nog te benaderen voor vervolgonderzoek, waarbij we graag op de hoogte blijven hoe het met uw kind gaat.

Bij deze sturen we u vragenlijsten op waarin we willen inschatten of er nog

<p><u>Wij willen u vriendelijk verzoeken deze in te vullen via onderstaande link</u></p> <p><u>{url}</u></p> <p><u>Bij voorbaat zeer veel dank voor de bijdrage van u en uw kind aan dit onderzoek.</u></p> <p><u>Met vriendelijke groet.</u></p> <p><u>Namens het COPP onderzoeksteam"</u></p> <p><u>Caroline Brackel</u> <u>Simone Hashimoto</u> <u>Lotte Haverman</u> <u>Emmeline Buddingh</u> <u>Miriam Mooij</u> <u>Erik von Asmuth</u></p>	<p><u>sprake is van lichamelijke klachten en van klachten op het gebied van kwaliteit van leven. Dit leert ons wat de gevolgen zijn van COVID-19 na de eerste ziekte periode.</u></p> <p><u>Wij willen u vriendelijk verzoeken deze in te vullen via onderstaande links</u></p> <p><u>{url Castor}</u></p> <p><u>Wij verzoeken u, aangezien uw kind ouder dan 8 jaar is, om ook de tweede vragenlijst in te vullen, betreffende kwaliteit van leven. Deze vragenlijst nemen wij ook af bij kinderen die geen COVID-19 hebben gehad. Wij willen graag weten of er een verschil is tussen kinderen die wel en geen COVID-19 hebben gehad.</u></p> <p><u>U bereikt deze vragenlijst via onderstaande link:</u></p> <p><u>{url KLIK}</u></p> <p><u>Bij voorbaat zeer veel dank voor de bijdrage van u en uw kind aan dit onderzoek.</u></p> <p><u>Met vriendelijke groet.</u> <u>Namens het COPP onderzoeksteam</u></p> <p><u>Caroline Brackel</u> <u>Simone Hashimoto</u> <u>Lotte Haverman</u> <u>Emmeline Buddingh</u> <u>Miriam Mooij</u> <u>Erik von Asmuth</u></p>
---	--

Link castor: alle deelnemers

Link KLIK (deelnemers >8 jaar)



Via de URL bereikt de deelnemer 1 van de volgende 5 vragenlijsten, afhankelijk van de leeftijd:

- [Age zero to 1 yr_ general questions + TAPQOL parents](#)
- [Age 2 to 4 yrs_ general questions + PEDsQL parents + PedsQL children](#)
- [Age 5 to 7_ general questions + PEDsQL parents + PedsQL children](#)
- [Age 8 to 12_ general questions + PEDsQL parents + PedsQL children](#)
- [Age 13 to 18_ general questions + PEDsQL parents + PedsQL children](#)



Deze vragenlijst starten met de onderstaande introductie:

"Voor wie is deze vragenlijst?

Deze vragenlijst is voor ouders van kinderen die hebben diagnose van COVID-19 gekregen. Als u de lijst niet zelf kunt invullen, kan iemand u misschien helpen. Bijvoorbeeld een familielid.

Waar gaat de vragenlijst over?

De vragenlijst gaat over de gezondheid van uw kind in de afgelopen weken.

Hoe lang duurt het om de lijst in te vullen?

Het duurt ongeveer 15 minuten om de lijst in te vullen.

Hoe moet u de lijst invullen?

De lijst begint met een vraag over de huidige situatie en kwaliteit van leven van uw kind. Het is belangrijk om het juiste antwoord te geven. Het is belangrijk dat u meer dan één antwoord mag aankruisen.

- Bij sommige vragen kunt u een getal of iets anders invullen.

U kunt geen foute antwoorden geven.

Wat gebeurt er met uw antwoorden?

Uw antwoorden worden gebruikt voor onderzoek. Alleen de onderzoekers zien uw antwoorden. Dus niemand anders. De onderzoekers schrijven uw naam nergens op. En zij vertellen aan niemand dat u aan het onderzoek heeft meegewerkt.

Fijn dat u de lijst voor ons wilt invullen!"



Aan het eind van de vragenlijst in Castor zien deelnemers de onderstaande tekst.

"U heeft de vragenlijst volledig ingevuld.
Hartelijk bedankt hiervoor!"

Wij verzoeken u, indien uw kind ouder dan 8 jaar is, om ook de tweede vragenlijst in te vullen, betreffende kwaliteit van leven. Deze vragenlijst nemen wij ook af bij kinderen, ouder dan 8 jaar, die geen COVID-19 hebben gehad. Wij willen graag weten of er een verschil is tussen kinderen die wel en geen COVID-19 hebben gehad.

Aangezien wij nog weinig weten over de lange termijn klachten van COVID-19 bij kinderen, kan het zijn dat we uw kind later nogmaals benaderen om deel te nemen aan vervolgonderzoek.

Wilt u meer informatie, of zich toch uitschrijven? Neem dan contact op met info@covidkids.nl of met uw behandelend arts.
Vriendelijke groeten,
Het COPP-onderzoeksteam"

(voor ouders van kinderen vanaf 8 jaar)

Op de website www.copp.studie.nl staat de volgende introductietekst:

Welkom op de onderzoekswebsite van het Emma Kinderziekenhuis. Wat fijn dat jullie willen deelnemen aan de follow-up fase van het COPP onderzoek!

Het doel van dit onderzoek is om aan de hand van een aantal vragenlijsten meer inzicht te krijgen in het functioneren van kinderen en jongeren die in de afgelopen weken ziek zijn geworden van het nieuwe coronavirus, of die een positieve test hadden voor het nieuwe coronavirus. Deze vragenlijst is onderdeel van de COPP studie, welke onderzoek doet naar de klinische verschijnselen, het verloop, de behandeling en de lange termijnklachten van COVID-19 bij kinderen.

De vragenlijsten op deze website worden ook afgenomen bij Nederlandse kinderen die niet ziek zijn geworden van het nieuwe corona-virus, maar, net als jou, ook leven in veranderde omstandigheden. Hierdoor kunnen we vergelijken hoe het gaat met kinderen die wel of niet ziek zijn geworden van het nieuwe coronavirus.

Meer informatie over de COPP studie vinden jullie hier: www.covidkids.nl

Deelnemen

Jullie kunnen inloggen via de link in de mail van de COPP studie. Vervolgens kunnen jullie kiezen om vragenlijsten in te vullen als ouder of als kind/jongere.



Vragenlijst voor ouder(s)

We vragen aan alle ouder(s) om een korte vragenlijst in te vullen over het gezin.



Vragenlijsten voor kinderen/jongeren

We vragen aan alle kinderen/jongeren om een aantal korte vragenlijsten in te vullen over stemming, slaap en contact met leeftijdsgenoten.

Mochten jullie tussentijds uitloggen, dan kunnen jullie met behulp van de link in de mail van de COPP studie opnieuw inloggen.

Bij vragen en/of opmerkingen kunt u contact opnemen met het KLIK team via: info@hetklikt.nu.

Met vriendelijke groet,

Dr. L. Haverman

Sectiehoofd onderzoek Psychosociale afdeling Emma Kinderziekenhuis

Drs. C. Brackel

Kinderarts, fellow kindertlongziekten Emma Kinderziekenhuis.

Via de twee links voor vragenlijsten worden de betreffende vragenlijsten ingevuld.

Deze vragenlijsten bestaan uit de volgende items:

- Demografische gegevens
- PROMIS pediatric SF v2.0 – Anger 5a DUT 29Dec2019
- PROMIS pediatric SF v2.0 – Anxiety 8a DUT_FLE 29Dec2019
- PROMIS pediatric SF v2.0 – Depressive Symptoms 8a DUT FLE 29Dec2019
- PROMIS pediatric SF v2.0 – Peer Relationships 8a DUT_FLE 29Dec2019
- PROMIS Pediatric SF v1.0 – Sleep-Related Impairment 4a DUT FLE 5Jan2020.)

Aan het eind van de vragenlijst zien ouders van kinderen tot 8 jaar oud de onderstaande tekst:

"U heeft de vragenlijst volledig ingevuld.

Hartelijk bedankt hiervoor!"

Aangezien wij nog weinig weten over de lange termijn klachten van COVID-19 bij kinderen, kan het zijn dat we uw kind later nogmaals benaderen om deel te nemen aan vervolgonderzoek.

Wilt u meer informatie, of zich toch uitschrijven? Neem dan contact op met info@covidkids.nl of met uw behandelend arts.

Vriendelijke groeten,
Het COPP-onderzoeksteam

Indien de vragenlijst niet is ingevuld, wordt er een reminder na 2 dagen verstuurd. De tweede reminder volgt na 1 week.

Reminder deelnemers jonger dan 8 jaar:

"Geachte ouder,

Enkele dagen geleden hebben uw een mail gestuurd met de vraag of u enkele vragenlijsten in wilt vullen waarmee wij willen weten hoe het met gaat met de gezondheid van uw kind.

Wij begrijpen dat u deze mogelijk over het hoofd heeft gezien, of hier nog geen tijd voor hebt gevonden. Aangezien het nieuwe corona virus een heel nieuw virus is voor ons, willen wij erg graag weten of kinderen die hier mee besmet zijn geweest nog restklachten hebben. Daarom verzoeken wij u nogmaals om onze vragenlijsten in te vullen.

U ontvangt deze mail omdat u tijdens de periode in het ziekenhuis samen met of namens uw kind heeft gegeven om mee te doen aan een studie naar de verschijnselen van het Corona virus bij kinderen. Door deze ziekte te beschrijven leren we hoe de ziekte zich uit, hoe het verloopt en welke behandelingen er voor gegeven worden.

Wij willen u vriendelijk verzoeken deze in te vullen via onderstaande link

{url}

Bij voorbaat zeer veel dank voor de bijdrage van u en uw kind aan dit onderzoek.

Met vriendelijke groet,
Namens het COPP onderzoeksteam"

Reminder deelnemers ouder dan 8 jaar:

"Geachte ouder,

Enkele dagen geleden hebben uw een mail gestuurd met de vraag of u enkele vragenlijsten in wilt vullen waarmee wij willen weten hoe het met gaat met de gezondheid van uw kind.

Wij begrijpen dat u deze mogelijk over het hoofd heeft gezien, of hier nog geen tijd voor hebt gevonden. Aangezien het nieuwe corona virus een heel nieuw virus is voor ons, willen wij erg graag weten of kinderen die hier mee besmet zijn geweest nog restklachten hebben. Daarom verzoeken wij u nogmaals om onze vragenlijsten in te vullen.

U ontvangt deze mail omdat u tijdens de periode in het ziekenhuis samen met of namens uw kind heeft gegeven om mee te doen aan een studie naar de verschijnselen van het Corona virus bij kinderen. Door deze ziekte te beschrijven leren we hoe de ziekte zich uit, hoe het verloopt en welke behandelingen er voor gegeven worden.

Wij willen u vriendelijk verzoeken deze in te vullen via onderstaande link

{url}

Voor kinderen van 8 jaar oud en ouder willen wij ook graag weten hoeveel last zij in hun dagelijks leven ondervinden. Wij verzoeken hen en de ouders ook de volgende vragenlijst in te vullen.

{url}

Bij voorbaat zeer veel dank voor de bijdrage van u en uw kind aan dit onderzoek.

Met vriendelijke groet,

Namens het COPP onderzoeksteam"