

**Clinical features of childhood infectious diseases
since the COVID-19 pandemic in Pediatric Patients
(COPP-study)
(Version January 2024)**

PROTOCOL TITLE '*Clinical features of childhood infectious diseases since the COVID-19 pandemic in Pediatric Patients*'

Protocol ID	COPP
Short title	Infectious diseases and COVID-19 in Pediatrics
EudraCT number	N/A
Version	9
Date	January 22th , 2024
Coordinating investigator/project leader	<p>Drs. E. van Kempen</p> <p>Department of Pediatrics, Willem-Alexander Kinderziekenhuis Leiden University Medical Centre, Leiden and Juliana Children's Hospital, Hagaziekenhuis, the Hague</p> <p>e.b.van_kempen@lumc.nl / E.vanKempen@hagaziekenhuis.nl</p> <p>+31-71-5262824</p> <p>Drs. E. von Asmuth</p> <p>Department of Pediatrics, Willem-Alexander Kinderziekenhuis Leiden University Medical Centre, Leiden</p> <p>e.g.j.von_asmuth@lumc.nl</p> <p>+31-6-11289945</p> <p>Drs. A. Tulling</p> <p>Department of Pediatrics, Willem-Alexander Kinderziekenhuis Leiden University Medical Centre, Leiden</p> <p>a.j.tulling@lumc.nl</p> <p>+31-71-5262824</p>

<p>Principal investigator(s) (in Dutch: hoofdonderzoeker/ uitvoerder)</p> <p><Multicenter research: per site></p>	<p>Dr. E.P. Buddingh</p> <p>Department of Pediatrics, Willem-Alexander Kinderziekenhuis</p> <p>Leiden University Medical Centre</p> <p>e.p.buddingh@lumc.nl</p> <p>+31-71-5296658 / +31-71-5262824</p> <p>Dr. M. van Veen</p> <p>Juliana Children's Hospital, Hagaziekenhuis, the Hague</p> <p>mi.vanveen@hagaziekenhuis.nl</p> <p>And other participating hospitals in the COPP-consortium: www.covidkids.nl/over/</p>
<p>Sponsor (in Dutch: verrichter/opdrachtgever)</p>	<p>Leiden University Medical Centre</p>
<p>Subsidising party</p>	<p>N/A</p>
<p>Independent expert (s)</p>	<p>Drs. C. Meijer</p> <p>Department of Pediatrics, Willem-Alexander Kinderziekenhuis</p> <p>Leiden University Medical Centre</p> <p>c.r.meijer-boekel@lumc.nl</p> <p>+31-71-5262824</p>

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		22-03-2023
[Coordinating Investigator/Project leader/Principal Investigator]: Drs. E. van Kempen Pediatrician in trainee Dr. E.P. Buddingh Pediatric infectiologist and immunologist.		16-3-2023

TABLE OF CONTENTS**Contents**

PROTOCOL SIGNATURE SHEET	4
LIST OF ABBREVIATIONS AND RELEVANT DEFINITIONS	6
1. INTRODUCTION AND RATIONALE	8
2. OBJECTIVES.....	9
3. STUDY DESIGN	10
4. STUDY POPULATION	10
5. TREATMENT OF SUBJECTS.....	13
6. INVESTIGATIONAL PRODUCT.....	13
7. NON-INVESTIGATIONAL PRODUCT.....	13
8. METHODS.....	14
9. SAFETY REPORTING	17
10. STATISTICAL ANALYSIS	18
11. ETHICAL CONSIDERATIONS.....	18
12. ADMINISTRATIVE ASPECTS, MONITORING AND PUBLICATION	21
13. STRUCTURED RISK ANALYSIS	22
14. REFERENCES	23
APPENDIX.....	24

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
iGAS	invasive group A streptococcal infections
IMP	Investigational Medicinal Product
METC	Medical research ethics committee (MREC); in Dutch: medisch-ethische toetsingscommissie (METC)
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
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 of severe COVID-19 and MIS-C in children were prospectively collected in this study from March 2020 until January 2023. Since the pandemic, the epidemiology of childhood infectious diseases has changed considerably.

Objective: We aim to describe clinical features of COVID-19 in children. Also, we aim to describe clinical features of children with other infectious diseases that may have been affected by previous COVID-19 infections and/or restrictions, in particular invasive group A streptococcal infections (iGAS).

Study design: Multicenter prospective and retrospective cohort study.

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

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 or iGAS in hospitalized and outpatient pediatric patients in the Netherlands. 2) Description of the clinical course of COVID-19 or iGAS 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 or iGAS 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

COVID-19 in children

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.

Childhood infectious diseases since COVID-19: resurgence of invasive group A streptococcal infections

Since the COVID-19 pandemic and the implementation of several measures to reduce the spread of SARS-CoV-2, a secondary effect was also reported on other viruses and bacterial infections. [Kruizinga 2021; Cohen 2022] At first, a decrease was seen in paediatric infectious diseases, followed by an off-season rebound with increased frequency of several common paediatric infectious diseases, such as bronchiolitis and gastroenteritis. [Cohen 2022]

In line with this, in 2021-2022 several European countries have reported a dramatic increase was in children presenting with invasive group A streptococcal infections (iGAS). [RIVM; van Kempen 2022, WHO, UK surveillance]. Many of those children had a severe outcome such as paediatric intensive care unit (PICU) admission or mortality. Furthermore, it was noted that in a significant portion of these children, the iGAS disease was preceded by influenza or varicella infection [van Kempen 2022]. The various mitigation measures in place between 2020 and early 2022, with the aim of containing the COVID-19 epidemic, may have resulted in an 'immunity gap' in children. [Cohen immunity debt] This means that by a decreased exposure to infectious diseases, there is a decrease in acquired immunity, which then, after later exposure, leads to an increase in infections and an increase in disease severity. Yet detailed and systematic data on the current incidence, risk factors, clinical presentation and outcome of iGAS is lacking.

Given the rapid increase of iGAS cases, the invasive nature of iGAS, the increased case fatality rate described in a recent study [van Kempen 2022] and the fact that it is a treatable disease, prompt collection and dissemination of data is imperative. We expect the study to answer to provide insights on the incidence, risk factors, clinical characteristics and outcome of children with iGAS disease. We aim to provide clinicians with clinical information to improve early recognition and treatment.

2. OBJECTIVES

Primary objective:

- To describe the incidence and clinical features of iGAS or COVID-19 in hospitalized and outpatient pediatric patients in the Netherlands.
- To describe the clinical course of iGAS or 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 iGAS or COVID-19
- Secondary study objective:
- To characterize the host responses to infection and iGAS or COVID-19 in pediatric patients.
 - To describe interregional treatment variations of iGAS or COVID-19 in Dutch hospitals.
 - To determine the relationship between influenza and varicella respectively in the occurrence/incidence of (different *emm*-types) of iGAS
 - To determine the relationship between *emm*-types of iGAS and clinical presentation, age and period of presentation

3. STUDY DESIGN

This study is a multicenter, observational, prospective cohort study in hospital-setting in the Netherlands. Data from patients with COVID-19 has been collected from March 2020 until January 2023. Data from patients with iGAS will be collected starting in January 2023, until June 2024.

Data from patients with iGAS will also be collected retrospectively from 01-01-2015 up to 31-12-2022.

4. STUDY POPULATION

a. Population (base)

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

COVID-19 in children

Even though early estimates from China suggested that only about 1-2% of clinically apparent SARS-CoV-2 infections occur in children, the COVID-19 pandemic has resulted in a presumed infection rate of over 80% in the pediatric population. Until January 2023, data on over 600 children with COVID-19 or MIS-C were collected.

Children with iGAS

A substantial increase in children with iGAS was apparent in the spring and fall of 2022, mainly in children between 0-5 years of age. There have been 38 children

with a notifiable iGAS (i.e. STSS or necrotizing fasciitis) from 1st of January up to 13th december 2022. In comparison, between 2016 and 2021 the RIVM received a maximum of 10 cases/year of children with a notifiable iGAS infection. The total number of children with iGAS is substantially higher, since many cases of iGAS concern non-notifiable infections, such as cellulitis and pneumonia. Van Kempen et al reported 61 children with iGAS between July 2021 and June 2022 in 7 hospitals.

b. Inclusion criteria

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

COVID-19:

- 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*
- 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).

iGAS:

- Age 0-17 years *AND*
- Present to an emergency department or outpatient department of a Dutch hospital and/or be admitted to hospital *AND*
- *AND:*
- Evidence (*) of invasive group A streptococcal infections (*Streptococcus pyogenes*)

(*) This includes:

- * Group A streptococcus (*Streptococcus pyogenes*) isolated by culture and/or PCR from an otherwise sterile body site *OR*
- * A clinical diagnosis of invasive bacterial infection (e.g., pleural empyema) supported by *S. pyogenes* detection from a sterile or non-sterile body site *OR*
- * A clinical diagnosis of streptococcal toxic shock syndrome or necrotizing fasciitis (with or without positive PCR/culture)

For detailed information of cases of iGAS with informed consent:

- Diagnosis of iGAS since January 2023 (Prospectively)
- Diagnosis of iGAS between January 2022 – January 2023 (Retrospectively)

For concise, aggregated collection of data without informed consent (see also paragraph 8c, 11.b and Appendix E):

- Diagnosis of iGAS between January 2015 – January 2022
- Diagnosis of iGAS after January 2022, but informed consent not possible (e.g. patient/guardian cannot be traced)

c. Exclusion criteria

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

COVID-19

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

IGAS:

For elaborate data collection with informed consent:

- No evidence of iGAS
- No consent from guardian and/or patient

For concise, aggregated, anonymous data collection:

- No evidence of iGAS
- Informed consent requested (for patients diagnosed after January 2022) but consent denied by guardian 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 iGAS or the COVID-19 in hospitalized and outpatient pediatric patients in the Netherlands.

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

Description of the response to treatment, including supportive care.

Description of incidence of iGAS before, during and after COVID-19 pandemic

Description of *emm*-types of iGAS

ii. Secondary study parameters/endpoints (if applicable)

Characterization of the host responses (inflammatory parameters) to infection in iGAS 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. Prospective data collection from standard-of-care follow-up programs of patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU). This post-PICU follow-up program is part of routine care for patients who have been admitted to the PICU. The national standard-of-care post-PICU follow-up program includes evaluation of overall clinical condition and assessment of neuropsychological functioning 3 to 6 months and 24 months after hospital discharge.

b. Randomisation, blinding and treatment allocation

Not applicable

c. Study procedures

1. Patients will be included in the study in case of iGAS or SARS-CoV-2 positive test (or fulfilling a clinical diagnosis of COVID-19) and after obtaining informed consent (IC) from guardian 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 iGAS or 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, sex, height, weight, exposure to known iGAS or 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.
 - Concise, aggregated, anonymous data collection without informed consent (e.g. retrospective cases):
 - age category (0-4, 5-9 and ≥ 10 years)
 - calendar year and month of diagnosis of iGAS
 - prior skin infection/lesion
 - prior respiratory tract infection
 - admission to hospital
 - admission to ICU
 - died
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).

Regarding COVID-19 cases:

1. Follow-up questionnaire at 12 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, fatigue, 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.

2. A separate 2 minutes questionnaire will be sent to children eligible for vaccination against SARS-CoV-2. This questionnaire consists of questions about if a child was vaccinated, and if so, when and if there were any side effects. We will send this questionnaire once a year during the course of this study.
3. Prospective data collection from the standard-of-care post-PICU follow-up program includes evaluation of general wellbeing after PICU admission and hospitalization. Assessment of specific deficits after PICU admission and neuropsychological screening tools as listed in Appendix D.

Detailed information can be found in the Data Management Plan (DMP) (See Appendix E). 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.

For patients included with COVID-19/MIS-C: 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 observational 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.

For patients with iGAS prospectively included with, informed consent from both parents / legal guardians and/or the patient is required.

Patients with iGAS that are retrospectively included between 2015-2022 will be exempted from informed consent. See appendix E for reasoning in Dutch. The privacy officer situated at the main center LUMC (Martin Frank) has concluded the following concerning allowance to collect concise, aggregated anonymous data without informed consent for retrospective cases:

Het verzamelen van anonieme gegevens is toegestaan onder zowel de AVG (Europese privacywet) als het Nederlandse gezondheidsrecht zonder toestemming van de patiënt. Hiervoor is in dit geval nodig dat er geen pseudoniem wordt meegestuurd, dat locatiegegevens beperkt blijven tot regio (P3), dat leeftijden worden aangegeven zonder dag/maand en dat er geen verdere contact- of identiteitsgegevens worden meegestuurd. De klinische gegevens die worden ontvangen kunnen niet tot een individu worden herleid aangezien de klinische gegevens daar niet specifiek genoeg voor zijn. Deze extra gegevensuitwisseling vindt plaats in het kader van de data sharing agreement die reeds is gesloten en dus onder dezelfde voorwaarden en veiligheidsmaatregelen.

Translation: collecting anonymous data is allowed under the regulations of AVG and the Dutch health legislation/law without consent from the patient. In this case it is necessary that there is no pseudonymisation, data concerning location are restricted to region (P3), ages are displayed without day/month and that no further contact information or identifying details are being dispatched. Clinical data that are received cannot be traced back to a certain individual, since the clinical data are not specific enough. This extra data exchange takes place in the context of the already existing data sharing agreement, thus meaning under same conditions and safety measures.

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, van Kempen, von Asmuth, Tulling). 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 behandelaren 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 tot 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 12 weeks follow-up for COVID-19 / MIS-C patients



COPP_FU 6
weeks_all surveys_2

Appendix C

Flow diagram follow up vragenlijst versturen na 12 weken(COVID-19 / MIS-C)

Inclusie in COPP studie: registratie email adres van ouders

12 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

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.

<p><i>de gevolgen zijn van COVID-19 na de eerste ziekte periode.</i></p> <p><i>Wij willen u vriendelijk verzoeken deze in te vullen via onderstaande link</i></p> <p><i>{url}</i></p> <p><i>Bij voorbaat zeer veel dank voor de bijdrage van u en uw kind aan dit onderzoek.</i></p> <p><i>Met vriendelijke groet,</i></p> <p><i>Namens het COPP onderzoeksteam"</i></p> <p><i>Caroline Brackel</i> <i>Simone Hashimoto</i> <i>Lotte Haverman</i> <i>Emmeline Buddingh</i> <i>Miriam Mooij</i> <i>Erik von Asmuth</i></p>	<p><i>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.</i></p> <p><i>Wij willen u vriendelijk verzoeken deze in te vullen via onderstaande links</i></p> <p><i>{url Castor}</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>U bereikt deze vragenlijst via onderstaande link:</i></p> <p><i>{url KLIK}</i></p> <p><i>Bij voorbaat zeer veel dank voor de bijdrage van u en uw kind aan dit onderzoek.</i></p> <p><i>Met vriendelijke groet,</i> <i>Namens het COPP onderzoeksteam</i></p> <p><i>Caroline Brackel</i> <i>Simone Hashimoto</i> <i>Lotte Haverman</i> <i>Emmeline Buddingh</i> <i>Miriam Mooij</i> <i>Erik von Asmuth</i></p>
--	--

Link castor: alle deelnemers

Link KLIK (deelnemers >8 jaar)

Via de URL bereikt de deelnemer 1 van 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.

De vragenlijst start met een vragenlijst over medische situatie en kwaliteit van leven (PEDsQL of TAPQOL). zie bijlage "[COPP FU 6 weeks_all surveys_28-4-2020.PDF](#)".

Hoe moet u de lijst invullen?
- Begin bij de eerste vraag en volg de nummering

- Kruis voor iedere vraag 1 hokje aan, behalve als er bij de vraag staat dat u meer dan 1 hokje mag aankruisen.

Deze vragenlijst wordt als eerste ingevuld.

- 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 kinderlongziekten 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"*

Appendix D**Overview of neuropsychological tests at post-PICU follow-up program for MIS-C patients**

This is an overview of the neuropsychological test battery which is used as part of the national standard-of-care post-PICU follow-up program. Since 2017 The Netherlands has a guideline for follow-up programs of post-PICU patients (NVK-richtlijn: 'Richtlijn follow-up van kinderen na opname op een intensive care') to provide an outpatient care framework to evaluate patient wellbeing and development after PICU admission with the goal of signaling potential deficits in an early stage and providing patient-specific care. Outpatient follow-up is performed by a pediatric intensivist, a pediatric neurologist in the event of overt neurological deficits and a neuropsychologist.

Moment of evaluation post-event	
3 – 6 months and 24 months	Development (BSID)/Intelligence (Wechsler) Memory (Kaufman/REY/15-wrd) Visuo-motor integration (Beery) Concentration (NEPSY) Focus (NEPSY) Interference (STROOP) Executive functions BRIEF) Mental flexibility (TMT) Planning/problem solving (BADS sleutel + 6-delen/)

Appendix E:

Exemption from informed consent for the retrospective data collection of pediatric cases with iGAS

Studietitel: Clinical features of childhood infectious diseases since the COVID-19 pandemic in Pediatric Patients (COPP-study)

Hoofdonderzoeker: E.P. Buddingh

Met deze toelichting doen wij een beroep op uitzonderingsbepaling met betrekking tot het vragen van toestemming aan de proefpersoon voor inclusie in dit retrospectieve onderzoek. Het retrospectief dossieronderzoek heeft geen invloed op de behandeling van de patiënt, proefpersonen worden niet aan handelingen onderworpen en er worden geen gedragsregels opgelegd. Hierom is al beoordeeld dat deze studie valt onder niet-WMO-plichtig onderzoek waardoor toestemming voor deelname in het kader van de WMO niet nodig is.

Echter, op grond artikel 24 van de Uitvoeringswet AVG en het beroepsgeheim (artikel 458 van de WGBO) mogen gegevens over de gezondheid alleen zonder nadrukkelijke toestemming van de betrokkene ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek en statistiek worden verstrekt indien er wordt voldaan aan alle volgende voorwaarden:

1. Toestemming vragen is in redelijkheid niet mogelijk (bijvoorbeeld omdat de patiënt is overleden) of kan alleen met onevenredige inspanningen worden verkregen; *en*
2. Het onderzoek moet het algemeen belang dienen; *en*
3. Het onderzoek is zinvol en duidelijk en kan niet zonder betreffende gegevens worden uitgevoerd; *en*
4. Bij de uitvoering van het onderzoek is voorzien in zodanige waarborgen, dat de persoonlijke levenssfeer van degenen wier gegevens het betreft, niet onevenredig wordt geschaad; *en*
5. De betrokkene heeft tegen dit gebruik geen bezwaar gemaakt.

Hieronder volgt een onderbouwing bij iedere eis waaruit blijkt dat het huidige niet-WMO plichtige retrospectieve onderzoek voldoet aan al deze eisen:

1. Het benaderen van patiënten voor retrospectieve inclusie zal leiden tot een aanzienlijke en niet acceptabele selectiebias. Toestemming zal niet gevraagd kunnen worden aan patiënten die ten gevolge van infectie overleden zijn en een deel van de patiënten die juist een ongecompliceerd beloop hebben doorgemaakt, gezien de psychische belasting. Deze patiënten met gunstig beloop zullen niet frequent vervolgd zijn in het ziekenhuis en gezien de infectie langer geleden optrad (inclusie vanaf 2015), zullen de correcte contact gegevens niet altijd aanwezig zijn. Daarnaast zou het onevenredig veel tijd kosten om deze patiënten te contacteren en om

uitdrukkelijke toestemming te vragen. De vraag daarbij is of de formulieren worden teruggestuurd, waarbij indien dit niet het geval is opnieuw selectiebias optreedt.

2. De groep A streptokok (GAS) kan een onschuldige bewoner in de neus/keelholte zijn, een oorzaak zijn van milde infecties (bv. tonsillitis of roodvonk), maar kan soms ook leiden tot invasieve GAS (iGAS) infecties (bv. fasciitis necroticans of streptokokken toxic shock syndroom), wat gepaard gaat met hoge mortaliteit en morbiditeit. Sinds de winter van 2021/2022 lijkt er sprake van een toename in iGAS infecties bij kinderen. De redenen voor verheffing van iGAS infecties bij kinderen zijn echter onbekend. Mogelijk is er een relatie tot de lockdown periode, bedoeld om de COVID-19 pandemie in te dammen, veranderde distributie in GAS serotype (EMM typering) of een associatie met verhoogde incidentie van influenza en varicella. Het algemeen belang wordt gediend omdat het objectiveren van verheffing van iGAS infecties ertoe zal leiden dat artsen en de maatschappij beter geïnformeerd worden over deze ziektebeelden en dat de alertheid hiervoor in de huidige klinische praktijk verhoogd wordt. Deze bewustwording zal bijdragen aan snelle herkenning en behandeling waardoor mortaliteit en morbiditeit zullen verminderen. Betere patiënt uitkomsten zullen waarschijnlijk ook leiden tot kostenbesparing. Daarnaast kan het duidelijk maken van de invloed van lockdowns op deze verheffing belangrijke informatie zijn, die in de toekomst gebruikt kan worden bij de beslissing rondom het invoeren van lockdowns. Tenslotte kan een eventuele relatie tussen varicella of influenza infecties en iGAS infecties een argument zijn om vaccinaties tegen deze virussen te introduceren.
3. Om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden is de verwerking van bepaalde persoonsgegevens (geslacht, leeftijd), ziekte beloop, behandeling en uitkomsten, die rechtmatig zijn verkregen, noodzakelijk. Om te onderzoeken wat de karakteristieken van de huidige verheffing is, welke behandeling patiënten met iGAS infecties krijgen en wat risicofactoren zijn voor nadelige uitkomst, is het nodig om de gegevens per persoon uit het dossier te halen. Zonder koppeling met het dossier is dat niet mogelijk en kan de onderzoeksvraag niet beantwoord worden. Het onderzoek kan dus niet uitgevoerd worden zonder gebruik van de desbetreffende gegevens. Er zullen niet meer persoonsgegevens worden verwerkt dan strikt noodzakelijk is voor het doel.
4. Deze studie is puur gericht op analyse van gegevens die reeds in het patiëntendossier vermeld zijn. Er is geen sprake van psychische belasting en de persoonlijke levenssfeer van de betrokkenen zal niet onevenredig worden geschaad. Gegevens worden gecodeerd verwerkt en herleiding wordt redelijkerwijs voorkomen. Anonimiseren is niet mogelijk omdat er een (gecodeerde) mogelijkheid moet blijven bestaan voor het aantonen van juistheid van de data. De sleutel zal nooit worden getransporteerd en wordt bewaard door de hoofdonderzoeker in een

beveiligde omgeving waar alleen personen die daartoe gerechtigd zijn toegang toe hebben. De database waarin de gegevens opgeslagen worden, Castor, voldoet aan de eisen die aan dataveiligheid gesteld worden.

5. Alleen indien een patiënt expliciet tegen het gebruik van zijn/haar persoonsgegevens bezwaar heeft gemaakt zullen van deze patiënt geen gegevens verzameld en verwerkt worden. Indien een dergelijk bezwaar niet traceerbaar is, wordt dat beschouwd als geen bezwaar.

Daarnaast heeft de privacy officer van het LUMC (Martin Frank) reeds hetvolgende bepaald over de het studieprotocol van desbetreffende studie:

Het verzamelen van anonieme gegevens is toegestaan onder zowel de AVG (Europese privacywet) als het Nederlandse gezondheidsrecht zonder toestemming van de patiënt. Hiervoor is in dit geval nodig dat er geen pseudoniem wordt meegestuurd, dat locatiegegevens beperkt blijven tot regio (P3), dat leeftijden worden aangegeven zonder dag/maand en dat er geen verdere contact- of identiteitsgegevens worden meegestuurd. De klinische gegevens die worden ontvangen kunnen niet tot een individu worden herleid aangezien de klinische gegevens daar niet specifiek genoeg voor zijn. Deze extra gegevensuitwisseling vindt plaats in het kader van de data sharing agreement die reeds is gesloten en dus onder dezelfde voorwaarden en veiligheidsmaatregelen.