|  |  |
| --- | --- |
| **Title** |  |
| **Original Question** | CD20248 Zijn er overeenkomsten in de pathofysiologie van COVID en hoogteziekte? Zijn er aanwijzingen dat de therapie voor hoogteziekte een rol kan spelen bij de behandeling van COVID patiënten? |
| Report by | Asma Benkheil, Febe Janssens, Yentl Menger, Anthony Pairon |
| Search checked by | Josefien van Olmen / Hilde Philips / Paul Van Royen |
| Clinical scenario |  |
| Answerable question (PICO/PIRT/PEO/…) | Rephrase to your question into a scientific format (if possible)  P: Patiënten met een COVID-19 infectie.  I: Het gebruik van therapie voor hoogteziekte bij COVID-19 infectie.  C: Patiënten met hoogteziekte/High Altitude Pulmonary Edema (HAPE)  O: Het effect van hoogteziekte-therapie op het ziekteverloop en de uitkomst bij COVID-19 infectie |
| Search terms | Pubmed:  **1) (coronavirus OR SARS-cov-2 OR COVID-19 OR coronavirus infection) AND (altitude sickness OR pulmonary edema OR HAPE)**  Web of Science:  **1) TS=((coronavirus OR SARS-cov-2 OR COVID-19 OR coronavirus infection) AND (altitude sickness OR pulmonary edema OR HAPE))**  Externe bronnen:  **1) Vanuit referenties** |
| Search date | 26/04/2020 |
| Search outcome (number of hits) | Pubmed: 9  Web of Science: 3  Externe bronnen: 4 |
| Relevant papers & guidelines (number of final inclusions) | (this can be done in an evidence table) |
| Expert opinions | If you have consulted an expert: selection, whom, when |
| Flow chart |  |
| Inclusiecriteria | *Op basis van titel*   * *HAPE* * *Altitude sickness* * *Preventie en behandeling van hoogteziekte*   *Op basis van abstract*   * *Artikels in het Engels* |
| Exclusiecriteria | *Op basis van titel*   * *Specifieke doelgroep (kinderen)*   *Op basis van abstract*   * *Artikels in andere taal dan Engels* |

* **Evidence tables: scientific studies –**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Title | Author, date and country | Study type | Main risks of bias | Patient  characteristics | Intervention/Index test/Exposure/ Main findings | Comparator  (if applicable) | Outcome | Key results |
| Acetazolamide, Nifedipine and Phosphodiesterase Inhibitors: Rationale for Their Utilization as Adjunctive Countermeasures in the Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). | Solaimanzadeh I.  20/03/2020  USA | Review artikel | / | COVID-19 patiënten | Overlap in de pathofysiologie tussen COVID-19 en HAPE- patiënten | Patiënten met High altitude pulmonary edema (HAPE) | Overeenkomsten tussen COVID-19 en HAPE:   * Verminderde PaO2:FiO2 ratio met concomitant hypoxie en tachypneu * Matglas opacifiteiten en patchy infiltraat. Matglas opacificatie is meestal t.g.v. hydrostatische pulmonair oedeem * Gestegen fibrinogeen mogelijk t.g.v. oedeemvorming i.p.v. coagulatie activatie   COVID-19: bilateraal diffuus alveolaire schade, pulmonair oedeem, pro-inflammatoir concentraat en ARDS  HAPE: t.g.v. verhoogde pulmonaire capillaire druk met veranderde alveolo-capillaire permeabiliteit door verhoogde hydrostatische druk, Dit geeft een eiwitrijk, mild hemorragisch oedeem  HAPE is te behandelen met Acetazolamide met mogelijks een daling in hypoxische vasoconstrictie, verbeterde minuut-ventilatie en expiratoire vitale capaciteit. Andere behandelingen zijn Nifedipine en Fosfodiesterase inhibitoren. Deze medicamenten kunnen mogelijks gebruikt worden in de behandeling van COVID-19 | Mogelijk overlap in pathofysiologie tussen COVID-19 en HAPE met mogelijkheid tot nieuwe behandeling  **COVID-19 en HAPE**   * **↓ PaO2:FiO2ratio – hypoxie en tachypneu** * **Matglas, patchy infiltraat** * **↑fibrinogeen**   COVID-19: alveolaire schade, pulmonair oedeem, pro-inflammatoir concentraat, ARDS  **HAPE:** ↑ pulm. P. ↑ capillaire permeabiliteit, **eiwitrijk oedeem**  Acetazolamide, Nifedipine en Fosfodiesterase inhibitoren **mogelijks bruikbaar ter behandeling van COVID-19** |
| COVID-19 Lung Injury is Not High Altitude Pulmonary Edema | Luks A.M. et al; 13/04/2020; USA | **?** | / | COVID-19 patiënten | Vergelijking pathofysiologische mechanismen van COVID-19 en HAPE. | Patiënten met high altitude pulmonary edema (HAPE) | HAPE is een gevolg van overmatige en ongelijke hypoxische pulmonale vasoconstrictie met ↑ PAP en overperfusie van bepaalde longgebieden, ↑ pulmonale capillaire hydrostatische druk en vochtlekkage in alveolaire ruimte.  COVID-19 is een viraal-gemedieerde inflammatie met alveolaire epitheliale inflammatie/dysfunctie die surfactant-functie en alveolair vochtklaring verstoort met als gevolg alveolaire collaps en/of vulling en een significante V/Q mismatch. Systemische viremie kan niet-pulmonale orgaandysfunctie veroorzaken (niet bij HAPE). ↑ PAP is een gevolg en geen oorzaak van alveolair oedeem bij COVID-19. | **Behandeling COVID-19:**   * **O2-supplementatie** kan hypoxemie verbeteren, maar **geen oplossing** **onderliggende inflammatie** * Pulmonale vasodilatoren zoals nifedipine of sildenafil, kunnen V/Q mismatch verergeren met verergering hypoxemie + verergering/inductie hypotensie * **Vasodilatoren (epoprostenol, NO)** toegelaten bij ernstige COVID-19, **enkel via inhalatie** |
| Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 | Jin Y, Yang H, Ji W, et al.  27/03/2020 | Review artikel | / | COVID-19 patiënten | Algemene overview van de huidige kennis over COVID-19 en de klinische presentatie | / | CT: bilaterale ‘patchy shadows’ en matglas opacificatie  Pathologie – overlappende kenmerken met SARS en MERS:   * Pulmonair bilateraal diffuus alveolaire schade met cellulair fibromyxoid exsudaat * Desquamatie van pneumocyten en hyaline membraanvorming duidend op ARDS * Interstitieel mononucleair inflammatoir infiltraat, lymfocyten dominant * Multinucleaire syncytial cells met atypische vergrote pneumocyten mogelijks t.g.v. virale cythopathogene veranderingen * Massieve mucussecretie in beide longen in fatale gevallen, wat **verschilt van SARS en MERS** | CT: patchy infiltraat, matglas opacificatie  Pathologie:   * Diffuus alveolaire schade * ARDS – desquamatie van pneumocyten, hyaline membraan * Virale cythopathogene veranderingen * **Mucussecretie in fatale gevallen – verschillend van SARS en MERS** |
| Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) | Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)  [Updated 06/04/2020]  StatsPearls Publishing [Internet] | Review artikel | / | COVID-19 patiënten | Algemene overview van COVID-19 infectie | / | Histopathologie:   * Oedeem en eiwitrijk exsudaat als grote eiwit-globulen. * Vasculaire congestie gecombineerd met clusters fibrinoïd materiaal * Multinucleare giant cells en pneumocyten hyperplasie   Klinisch:   * Moderate: hoest, kortademig, geen ernstige pneumonie * Ernstige ziekte: Dyspnee, respiratoire frequentie ≥30/min, SpO2 ≤93%, PaO2:FiO2 ratio < 300 en/of long infiltraten > 50%   Overig:   * Microvasculaire pulmonaire trombose met mogelijks toegenomen dode ruimte. Mogelijks O2-gerelateerd of inflammatie gerelateerd | * **Oedeem en eiwitrijk exsudaat** * **Vasculaire congestie** * Fibrinoïd materiaal * Pneumocyten hyperplasie * Microvasculaire pulmonaire trombose met toename van dode ruimte, O2-gerelateerd of inflammatie gerelateerd |
| Acute respiratory distress syndrome secondary to High-altitude pulmonary edema: A diagnostic study | Si Qing Ma, Tian Yi Wu, Qiang Cheng, Pei Li and Hui Ping Bian.  30/05/2012 | Case-control study | Selection bias | Mannelijke patiënten met ARDS na werken op grote hoogte. Zonder cardio-pulmonale voorgeschiedenis. | Kenmerken van HAPE en differentiatie met ARDS. | Mannelijke patiënten met HAPE | HAPE is een niet-cardiogene vorm van pulmonaal oedeem, geassocieerd met hoge a. pulmonalisdrukken en normale pulmonary capillary wedge pressure.  HAPE en ARDS zijn beide vormen van longoedeem van het hoge permeabiliteit type met hoge proteïne kwantiteit.  Differentiatie HAPE: HAPE reageert snel op rust, zuurstofsuppletie en afdaling. Dit in tegenstelling tot ARDS, waarbij hypoxemie persisteert ondanks zuurstoftherapie.  In patiënten met ARDS is shunting het primaire mechanisme achter hypoxemie. | HAPE =   * Hoge a. pulmonalisdruk en normale PCWP. * **Proteïnerijk exsudaat.** * Snelle recuperatie na rust, zuurstofsuppletie, afdaling… <-> ARDS |
| Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness | David E. Leaf, and  David S. Goldfarb  01/04/2007 | Review | / | Patiënten met acute hoogteziekte | Overzicht van de werking van acetazolamide als profylaxis voor acute hoogteziekte. | / | Werking van Acetazolamide bij AMS:   * Toename in minute ventilation door toegenomen CCR, niet PCR * Toename in CCR output door geïnduceerde metabole en respiratoire acidose. * PCR-inhibitie reduceert sleep periodic breathing, waardoor episodes van hypoxemie afnemen en dus de slaapkwaliteit toeneemt * Toegenomen diurese draagt bij aan symptoomreductie. | **Acetazolamide profylaxis is nuttig voor hoogteziekte** door een multifactoriële werking. |
| Prevention and treatment of High-Altitude Pulmonary Edema | Maggiorini M., 01/05/2010  Zwitserland | Review article | / | Patiënten met HAPE | Preventie en behandeling van HAPE gebaseerd op de pathofysiologie. | / | Preventie   * Geleidelijke stijging is effectief in vatbare individuen (acclimatisatie). * Preventie overmatige stijging in PAP met pulmonale vasodilatoren: nifedepine/tadalafil * Acetazolamide * Dexamethasone   Behandeling   * Beste therapie is directe verbetering van de oxygenatie m.b.v. O2-supplementatie, hyperbare therapie of snelle afdaling om * Nifedipine of sildenafil als HAPE zonder AMS-symptomen * Dexamethasone als HAPE geassocieerd met matig-ernstige AMS. | Preventie van HAPE is mogelijk door trage stijging en profylaxis met nifedipine /tadalafil (lang verblijf) of dexamethasone (kort verblijf).  Onmiddellijke daling of O2-supplementatie en nifedipine of sildenafil worden aanbevolen totdat afdeling mogelijk is. |

**Add conclusions of overall body of evidence here:**

1. **Main results**

De pathofysiologie van HAPE en COVID-19 vertonen zowel overeenkomsten als verschillen.

Bij COVID-19 patiënten werden de volgende pulmonaire afwijkingen geconstateerd:

* Diffuus alveolaire schade met desquamatie van pneumocyten en vorming van een hyaliene membraan
* Virale cytopathogene veranderingen
* **Eiwitrijk exsudaat – longoedeem t.g.v. een verhoogde permeabiliteit en inflammatie**
* **Matglas, patchy infiltraat op CT**
* Muccussecretie in fatale COVID-19 patiënten
* Vasculaire congestie en microvasculaire pulmonaire trombose met toegenomen dode ruimte

Bij HAPE werden de volgende pulmonale afwijkingen en aanbevelingen voor de preventie/therapie beschreven:

* Een hoge a. pulmonalis druk en normale PCWP
* **Een eiwitrijk exsudaat - longoedeem t.g.v. een verhoogde capillaire druk en permeabiliteit**
* **Matglas, patchy infiltraat op CT**
* Snelle recuperatie na rust, zuurstofsuppletie en afdaling
* Behandeling en/of preventie mogelijk d.m.v. acetazolamide, nifidepine, fosfodiësterase-inhibitoren of dexamethasone

Gebaseerd op bovenstaande bevindingen gelden volgende richtlijnen voor de behandeling van COVID-19:

* Zuurstofsuppletie kan hypoxemie verbeteren, maar biedt geen oplossing voor de onderliggende inflammatie
* Vasodilatoren zijn enkel toegestaan bij een ernstig beloop d.m.v. inhalatie wegens het risico op een toename van de V/Q mismatch en hypoxie

HAPE is op verschillende manieren te behandelen. De farmacotherapie bestaat uit acetazolamide, nifedipine en fosfodiësterase-inhibitoren. Wegens overlappende kenmerken in de klinische presentatie van COVID-19 en HAPE werd voorgesteld dat deze medicamenten mogelijks een rol kunnen spelen in de behandeling van COVID-19 patiënten. Echter zijn er tot op heden geen studies bekend die het direct effect van deze medicamenten in het klinisch verloop van COVID-19 patiënten beschrijven.

Daarnaast moet er rekening gehouden worden met de onderliggende pathogenese van beide ziektebeelden. HAPE is het gevolg van een ongelijke hypoxische pulmonale vasoconstrictie met een verhoogde a. pulmonalisdruk en overperfusie van bepaalde longgebieden. Het gevolg hiervan is het ontstaan van een verhoogde capillaire hydrostatische druk en veranderde alveolo-capillaire permeabiliteit wat leidt tot oedeemvorming. Daarentegen is COVID-19 een viraal-gemedieerde inflammatie van het alveolair epitheel. De schade, die hieruit voortkomt, zorgt voor een verminderde surfactans-functie en verstoorde alveolaire vochtklaring wat leidt tot alveolaire collaps en/of vulling. Daarnaast treden er t.g.v. de systemische viremie ook niet-pulmonale complicaties op die het ziekteverloop beïnvloeden.

1. **Risks of bias**

Voor de weerhouden studies ligt het voornaamste risico bij selection bias, gezien de beperkte omvang. Verder werden er uit de zoekstrategie slechts twee artikels weerhouden die de twee ziektebeelden tegenover elkaar uiteenzette, hetgeen een ontegensprekelijke nood aan bijkomend onderzoek duidelijk maakt.

1. **Heterogeneity: statistical and/or clinical**

Op dit moment zijn er beperkte studies die een vergelijking stellen tussen HAPE en een COVID-19 infectie. Er werden slechts twee artikels gevonden die overeenkomsten en verschillen tussen beide ziektebeelden beschrijven. Slechts één studie beschreef dat de behandeling voor HAPE mogelijks gebruikt kan worden in de behandeling van COVID-19 patiënten. Echter zijn er geen studies bekend die het direct effect van HAPE farmacotherapeutica voor een COVID-19 infectie beschrijven.

**Add clinical bottom line here:**

Uit de literatuurstudie blijkt dat er overeenkomsten bestaan in de pathofysiologie van High Altitude Pulmonary Edema (HAPE) en COVID-19 infectie. De pulmonale afwijkingen die overeenkomen zijn de vorming van een eiwitrijk exsudaat en het matglas, patchy infiltraat dat te zien is op CT-thorax. Echter moet er rekening gehouden worden met de onderliggende pathogenese van beide ziektebeelden. HAPE is het gevolg van een ongelijke hypoxische pulmonale vasoconstrictie die leidt tot oedeemvorming, terwijl COVID-19 infectie een viraal-gemedieerde inflammatie is van het alveolair epitheel die bovendien ook tot niet-pulmonale complicaties kan leiden.

De preventie of behandeling voor HAPE is mogelijk met acetazolamide, nifidepine, fosfodiësterase-inhibitoren of dexamethasone. Wegens overlappende kenmerken in de klinische presentatie van COVID-19 en HAPE werd voorgesteld dat deze farmacotherapeutica mogelijks een rol kunnen spelen in de behandeling van COVID-19 patiënten. Echter zijn er tot op heden geen studies bekend die het direct effect van deze medicaties in het klinisch verloop van COVID-19 patiënten beschrijven.

**References for Domus Medica Website**

1. Solaimanzadeh I. Acetazolamide, Nifedipine and Phosphodiesterase Inhibitors: Rationale for Their Utilization as Adjunctive Countermeasures in the Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Cureus. 2020;12(3):e7343.

2. Luks AM, Freer L, Grissom CK, McIntosh SE, Schoene RB, Swenson ER, et al. COVID-19 Lung Injury is Not High Altitude Pulmonary Edema. High altitude medicine & biology. 2020.

3. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses. 2020;12(4).

4. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

StatPearls Publishing LLC.; 2020.

5. Ma Q. Acute respiratory distress syndrome secondary to High-altitude pulmonary edema: A diagnostic study. Journal of Medical Laboratory and Diagnosis. 2013;4:1-7.

6. Leaf DE, Goldfarb DS. Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985). 2007;102(4):1313-22.

7. Maggiorini M. Prevention and Treatment of High-Altitude Pulmonary Edema. Progress in Cardiovascular Diseases. 2010;52(6):500-6.