



# DRAAIBOEK PANDEMIE DEEL1

## Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC)

Versie 1.3, maart 2020

16 maart 2020

*Deze versie is een update van het eerder gepubliceerde draaiboek (versie 1.2). Er zijn veranderingen opgenomen na overleg met diverse commissies van de NVIC en met wetenschappelijke verenigingen, waaronder de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG), de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), alsook de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG) en de Federatie Medisch Specialisten (FMS). Deze veranderingen betreffen een iets uitgebreidere ethische achtergrond, meer informatie GHOR-codes en de door ons eerder beschreven 3 fasen in een (zich ontwikkelende) crisis. Als laatste zijn de internationale triage-criteria meer gespecificeerd en is duidelijker gemaakt dat het hier alleen gaat om triage-criteria in "fase 3", dus als nationaal een crisis is afgekondigd.*

*Voor deze pandemie lijkt het niet nodig om in dit document specifieke aanbevelingen rondom kinderen te doen. De sectie "intensive care kinderen" heeft een eigen document samengesteld, dat beschikbaar is via de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.*

*Het draaiboek is geaccordeerd door het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC).*

<b>1</b>	<b>VOORWOORD .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>IC-ZORG TIJDENS EEN PANDEMIE .....</b>	<b>4</b>
2.1	Het ziekenhuis en de Intensive Care .....	4
2.2	Continuïteit van zorg.....	6
<b>3</b>	<b>PIEK-CAPACITEIT (<i>SURGE CAPACITY</i>).....</b>	<b>7</b>
3.1	Vervoer.....	7
3.2	Personeel.....	7
3.3	Inzicht in piek IC-capaciteit.....	8
3.4	Diversen.....	8
<b>4</b>	<b>TRIAGE IN EEN CRISIS.....</b>	<b>8</b>
4.1	Introductie.....	8
4.2	Inclusiecriteria voor IC-opname.....	9
4.3	Exclusiecriteria voor IC-opname .....	9
4.4	Triage voor IC-zorg .....	11
<b>5</b>	<b>ETHISCHE PRINCIPES.....</b>	<b>13</b>
<b>6</b>	<b>REFERENTIELIJST.....</b>	<b>16</b>

## 1 VOORWOORD

De NVIC wil voor haar leden een uitgebreid draaiboek bieden aan intensive-care-afdelingen (IC's) in Nederland, om zich voor te kunnen bereiden op pandemieën, grote uitbraken en rampen. De overeenkomsten tussen deze soorten crises zijn groot, dus zijn er algemene richtlijnen voor te geven.

De NVIC heeft de Taskforce Infectieuze Bedreigingen gevraagd een draaiboek te maken. Tijdens een grote uitbraak of pandemie is het voor IC's belangrijk om concrete aanbevelingen te krijgen. De inbedding hiervan in wettelijke kaders, de organisatie van de hele keten aan crisiszorg in Nederland en internationaal, alsmede een beschrijving van de principes waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd is ook belangrijk als achtergrondinformatie.

Dit **deel 1** van het "Draaiboek pandemie" bevat de informatie voor de setting waarin er reeds sprake is van een pandemie of grote uitbraak. Het is belangrijk dat we in Nederland op onze IC-afdelingen uniform behandelen en triëren in geval van een echte crisissituatie. Het doel van dit **deel 1** is om dat te bewerkstelligen.

In **deel 2** (*volgt later*) vindt u alle achtergronden, inclusief wet- en regelgeving, zoals hierboven beschreven.

Taskforce Infectieuze Bedreigingen,

Lennie Derde  
Jeroen Schouten  
Bastiaan Wittekamp  
Dylan de Lange  
Ilse van Stijn  
Arend-Jan Meinders  
Job van Woensel  
Dirk-Jan Versluis  
Dave Dongelmans  
Charlotte van den Berg

## 2 IC-ZORG TIJDENS EEN PANDEMIE

De Wereldgezondheidsorganisatie definieert een pandemie als “Een wereldwijde verspreiding van een nieuwe ziekte”.

IC-patiënten hebben zorg nodig die veel middelen en gespecialiseerd personeel vraagt. Deze ondersteuning is duur en arbeidsintensief. De vraag of intensive-care zorg wel geleverd moet worden tijdens een pandemie zou gesteld kunnen worden. Er zijn echter aanwijzingen dat het zinvol is om deze zorg tijdens een pandemie te verlenen. Rondom de West Afrikaanse Ebola uitbraak werd een onverwachts betere uitkomst gezien voor Ebola patiënten die met, in Nederlandse setting simpele, IC-zorg waren behandeld.<sup>1</sup>

### 2.1 HET ZIEKENHUIS EN DE INTENSIVE CARE

In Nederland zijn alle ziekenhuizen verplicht een ‘ziekenhuis rampen opvang plan’ (ZiROP) en een ‘zorgcontinuïteitsplan’, al dan niet als onderdeel van een integraal crisisplan, op te stellen. Elke IC is verplicht een zorgbeleidsplan te hebben, waarin staat met welke ziekenhuizen in de regio afspraken zijn, en wat die inhouden. Tevens moet er regionaal en landelijk afstemming plaatsvinden ten tijde van een crisis. Hiervoor is een functionerend wettelijk kader. Het regionaal overleg acute zorg (ROAZ) en de Geneeskundige Hulpverlenings Organisatie in de Regio (GHOR) zijn beiden overkoepelende overleggen, waarin activiteiten rondom een crisis of pandemie met alle betrokkenen worden besproken en gecoördineerd. De IC is altijd onderdeel van een groter geheel; er dient afstemming in de keten plaats te vinden.

**De GHOR houdt de volgende codering aan in haar communicatie:**

#### **Code ‘GROEN’**

- Doel: Start griepseizoen/zomerkrapte, inventarisatie of er problemen ontstaan.
- Maatregelen: wekelijkse monitoring óf er problemen ontstaan in de keten van acute zorg. Dit zal gebeuren middels het Landelijk Crisis Management Systeem (LCMS) Door middel van het zetten van een tijdstempel moeten zorginstellingen aangeven of er sprake is van knelpunten.
- Netwerken acute zorg en GHOR in overleg met de zorginstellingen intensiveren het overleg.

#### **Code ‘GEEL’**

- Doel: Informatie verzamelen, delen en monitoren van operationele maatregelen; bepalen of tactische maatregelen noodzakelijk zijn.
- Maatregelen: Informatiemanagementproces wordt opgestart; 1 tot 2 keer per week monitoring middels LCMS via de GHOR; in een afgesproken format wordt informatie uitgewisseld. Deze informatie is deels kwantitatief en deels kwalitatief van aard.
- Informatie over aantal patiënten, ziekte personeel, eigen maatregelen. Is de instelling in staat de eigen zorgcontinuïteit te organiseren (vaste antwoordopties)?
- Netwerken acute zorg in overleg met zorginstelling(en) en GHOR (meetbare criteria eventueel nader te benoemen) intensiveren het overleg.

#### **Code ‘ORANJE’**

- Doel: Tactische maatregelen delen, afstemmen, strategische keuzes voorbereiden.
- Maatregelen: Informatiemanagementproces (LCMC) 2 keer per week tot dagelijkse monitoring (indien gewenst).
- Deelnemers tactisch ROAZ (per GHOR-regio) worden uitgenodigd. In dit overleg zitten deelnemers vanuit alle betrokken zorginstellingen op tactisch niveau die het strategische niveau medisch inhoudelijk kunnen adviseren op het gebied van zorgcontinuïteit.
- Dit niveau van escalatie gaat over eigen activiteiten van de instellingen. De kracht zit in de informatie-uitwisseling. Rapportage kan aan de eigen bestuurder. Er volgen nog geen regionale interventies. Informeren van het bestuurlijk en tactisch ROAZ.
- Tactisch ROAZ, op basis van gelijkwaardigheid, intensificeert het overleg.

### Code 'ROOD'

- Doel: op regionaal niveau in het Regionaal Crisisteam Zorg (RCZ) op strategisch niveau bespreken van tekortschieten van lokale maatregelen waarvoor de noodzaak tot re-distributie van patiëntenstromen en waar mogelijk in gezamenlijkheid strategische keuzes maken.
- Maatregelen: Het RCZ komt bijeen, de DPG is voorzitter. Dilemma's, maatregelen en eventueel advies worden voorbereid door het tactisch ROAZ wat reeds actief is in een eerdere fase. Zij bereiden de te nemen besluiten voor en schetsen de dilemma's en dragen mogelijke oplossingsrichtingen aan.
- Het RCZ coördineert, het gaat dan om maatregelen die meerdere instellingen raken. Er volgen capaciteit bevorderende maatregelen zoals:
  - Samenwerking rond patiëntenzorg: verplaatsen patiënten, cohort verplegen, schrappen van electieve ingrepen, opnamestop etc. Besluiten over de eigen instelling worden door dit team in eigen verantwoordelijkheid genomen (iedere deelnemer gaat over zijn eigen instelling), de besluiten worden gedeeld met anderen opdat maatregelen op elkaar kunnen worden afgestemd.
  - Samenwerking rond personeelszorg: denk aan extra personeel, personeel verplaatsen tussen afdelingen of verplaatsen over instellingen heen. Ook hier geldt dat besluiten over de eigen instelling door dit team in eigen verantwoordelijkheid worden genomen. De besluiten worden gedeeld met anderen opdat maatregelen op elkaar kunnen worden afgestemd. De DPG informeert openbaar bestuur; mogelijk afkondiging GRIP.
  - Informatiemanagementproces LCMS verzamelt dagelijks informatie

### Code 'ZWART'

- Effecten gaan boven regionaal/ ROAZ-regio/andere GHOR-regio's.
- Doel: besluiten/ dilemma's bovenregionaal afstemmen en effecten beoordelen op bovenregionale zorgcontinuïteit. Afstemming noodzakelijk tussen verschillende RCZ overleggen (regionaal) bovenregionale samenwerking binnen ROAZ-regio.
- Maatregelen: Maatregelen die effect hebben op de omliggende regio's (bovenregionaal); zie maatregelen bij code rood.
- Informatiemanagementproces LCMS dagelijks en informatie delen in ROAZ verband.

In **Tabel 1** hieronder is bovenstaande indeling nogmaals weergegeven.

**Tabel 1: GHOR codering**

Wit	Preventie, gezamenlijke maatregelen gericht op preventie
Groen	Start griepseizoen in de winter, of zomerdrukke (of andere oorzaken voor oplopende drukte), inventarisatie of er sprake is van knelpunten
Geel	Verzamelen en delen van (operationele) informatie tussen instellingen
Oranje	Delen van tactische maatregelen van een instelling
Rood	Tekortschieten van lokale maatregelen waarvoor de noodzaak tot redistributie van patiëntenstromen en waar mogelijk in gezamenlijkheid strategische keuzes maken
Zwart	Bovenregionale afstemming

In dit draaiboek gebruiken we de fasering zoals in een aantal CHEST stukken uit 2014 is voorgesteld (zie referentielijst). In **Figuur 1** is een voorbeeld gegeven van het spectrum van omgaan met piekbelasting, waarbij in toenemende mate van "standaard zorg" naar "crisis zorg" wordt overgegaan.<sup>4</sup>

Het doel van de GHOR-codering en de fasering die hier gebruikt wordt is anders. De GHOR-codering reguleert vooral communicatiestructuren, de fasering in **Figuur 1** schept het kader voor de belasting van de IC. Er is natuurlijk een associatie tussen beide systemen, maar het is vanwege de verschillende doelen goed ze te onderscheiden.

**Het overgaan op een ander type zorg moet tijdens een pandemie expliciet worden gemaakt, zodat alle schakels in de keten op elkaar zijn afgestemd. De NVIC adviseert de hier genoemde terminologie te gebruiken. De overgang van fase 2 naar fase 3 wordt uitgeroepen door de Minister van Volksgezondheid, Wetenschap en Sport.** Communicatie over de beschikbaarheid van IC-bedden loopt via bestaande structuren (ROAZ, GHOR).

**Figuur 1: Kader voor normale, onvoorziene en crisis- piekbelasting**

	conventioneel	opschalen	crisis
Space	Usual patient care spaces maximized	Patient care areas re-purposed (PACU, monitored units for ICU-level care)	Non-traditional areas used for critical care or facility damage does not permit usual critical care
Staff	Additional staff called in as needed	Staff extension (supervision of larger number of patients, changes in responsibilities, documentation, etc')	Insufficient ICU trained staff available/unable to care for volume of patients, care team model required & expanded scope
Supplies	Cached/on-hand supplies	Conservation, adaptation and substitution of supplies with selected re-use of supplies when safe	Critical supplies lacking, possible allocation/reallocation or lifesaving resources
Standard of care	Usual care	Minimal impact on usual patient care practices	Not consistent with usual standards of care (Mass Critical Care)
ICU expansion goal	X 1.2 usual capacity (20%)	X 2 usual capacity (100%)	X 3 usual capacity (200%)
Resources	Local	Regional/State	National

Figure 2 – A framework outlining the conventional, contingency, and crisis surge responses. PACU = post-anesthesia care unit. (Adapted with permission from Hick et al.<sup>2</sup>)

De meeste rampen kunnen gemanaged worden met de in **Figuur 1** weergegeven **conventionele zorg** (fase 1) of **opschalen** (fase 2). Soms is het besluit tot verlenen van **crisis-zorg** (fase 3) onontbeerlijk.

## 2.2 CONTINUÏTEIT VAN ZORG

De continuïteit van zorg tijdens een pandemie<sup>2</sup> is een breed onderwerp. Hier focussen wij op de 2 belangrijkste pijlers, namelijk tekorten aan medicatie en materialen (inclusief apparatuur); en continuïteit van de informatietechnologie (IT-) ondersteuning. Ook zullen we ons beperken tot adviezen die voor het directe management van de IC belangrijk zijn. Vanwege het grote belang van continuïteit van deze pijlers voor de IC is het essentieel om met de primair verantwoordelijke afdelingen in gesprek te gaan.

1. **De strategie voor continuïteit van zorg betreffende medicatie, apparatuur en IT-ondersteuning moet met de betreffende afdelingen in het ziekenhuis worden besproken.** Leg afspraken hierbij goed vast.
  - a. **Identificeer medicatie en benodigdheden die nodig zijn in de dagelijkse zorg en die essentieel zijn voor zorg tijdens een pandemie, waarvoor geen vervanging beschikbaar is (bv. beademings-circuits, mondneus-maskers, insuline).** Overweeg om hiervoor ook in de dagelijkse zorg meerdere leveranciers te gebruiken, om de impact van problemen met de aanvoer tijdens een pandemie te verminderen. Ook het groter maken van de lokale voorraad voor noodzakelijke materialen en medicatie kan de kwetsbaarheid verminderen.
  - b. **Identificeer alternatieven voor veelgebruikte materialen en medicatie (bv. sedativa, vasopressoren, antibiotica) om te anticiperen op tekorten tijdens een pandemie.** Het heeft de voorkeur om alternatieven te kiezen waarmee personeel al enige ervaring heeft, omdat bij het gebruik van niet-standaard materialen en medicatie de kans op fouten toeneemt.

### 3 PIEK-CAPACITEIT (SURGE CAPACITY)

Het bepalen van het moment van overgaan op “crisis zorg” is lastig en gaat meestal stapsgewijs, hoewel de duur van de stappen kan variëren.<sup>3</sup> Het realiseren van extra capaciteit in (de aanloop naar) crises heet piek-capaciteit.

1. **Ieder ziekenhuis moet een intensivist aanwijzen om de planning van piek-capaciteit op de IC tijdens rampen te coördineren en te optimaliseren.** Deze intensivist neemt zitting in relevante commissies in het ziekenhuis en de regio. We noemen deze intensivist hier de “*outbreak-intensivist*”.

Tijdens een crisissituatie kunnen tekorten in bronnen en middelen ontstaan waardoor het noodzakelijk is om van een patiëntgerichte naar een bevolkingsgerichte besluitvorming over te gaan om zo het gebruik van beschikbare middelen zo goed mogelijk te benutten en op deze wijze zo veel mogelijk levens te redden. Deze verschuiving van patiënt naar bevolking kan een andere triage van middelen vereisen.

De piekbelasting binnen **conventionele zorg** (fase 1) moet bereikt kunnen worden met middelen die direct beschikbaar zijn binnen de eigen zorginstelling. Hierbij moet men denken aan aanwezigheid van lege bedden, ontslag van IC-patiënten naar medium care of afdeling en het annuleren van operaties of andere interventies waarvoor IC-capaciteit nodig is.

**Opschalen** (fase 2) vereist dat op niet-traditionele/alternatieve locaties (zoals de verkoever-afdeling, operatiekamers of de MC) IC zorg wordt geleverd, zo nodig met behulp van gemeenschappelijke en/of regionale middelen.

2. **Spreek af welke personen lokaal en regionaal betrokken zijn bij het voorbereiden van de verschillende fasen, wie afgevaardigd zijn in commissies, het ROAZ-overleg et cetera.**

#### 3.1 VERVOER

De gebruikelijke NVIC transportrichtlijn wordt gevolgd.

3. **In fase 3 moet transport van IC-patiënten 24 uur per dag mogelijk zijn, als dit een voordeel oplevert.** De standaard van het transport kan in fase 3 aangepast worden aan de situatie (bijvoorbeeld: transport door anesthesiologen (i.o.) of met een reguliere ambulance.

#### 3.2 PERSONEEL

Het beschikbare personeel kan verdubbeld worden of zelfs verdrievoudigd worden door werving van personeel dat niet ingeroosterd is. Het inzetten van alle beschikbare personeel volstaat in het algemeen voor de opvang van de eerst golf van patiënten tijdens een pandemie. Bij een aanhoudende respons zal het beschikbare reserve-personeel binnen 24 tot 48 uur uitgeput zijn. Aangezien behoefte van IC-zorg bij een pandemie per definitie langer is, is de kans op uitputting van staf-reserves groter op de IC dan op andere afdelingen. Het kan nodig zijn om personeel op een andere manier in te zetten tijdens een pandemie, bijvoorbeeld gebaseerd op de benodigde vaardigheden in plaats van op basis van functie. Voorbereiden en trainen van personeel is essentieel voor succesvol personeelsbeleid tijdens een pandemie.

Een hoge verpleegkundige: patiënt verhouding verhoogt de kwaliteit en veiligheid van verleende zorg op de IC. Bij het verlenen van zorg tijdens een pandemie is het echter niet haalbaar om een 1:1 of 1:2 verpleegkundige: patiënt verhouding aan te houden zoals dat op de meeste IC's gebeurt. Binnen de IC moeten strategieën ontwikkeld worden voor hoe hiermee zal worden omgegaan tijdens een pandemie. In een concept stuk van de KNMG wordt aangegeven wie een arts kan vervangen in geval van nood. Hier hanteert de KNMG de volgorde: Physician Assistants, gepensioneerde artsen (met de juiste en recente ervaring), co-assistenten.

Analoog hieraan kan geredeneerd worden: dat basis-verpleegkundige voor gaat op medisch studenten (afhankelijk van kennis en ervaring).

Een andere mogelijkheid is om inzetbare anesthesiologen (i.o), anesthesie verpleegkundigen (i.o.) en verkoever-personeel (buiten de voor spoedoperaties noodzakelijke mensen) in te zetten op de IC en op (in kader van opschaling) tijdelijke IC's (verkoever afdelingen, operatiekamers, zo mogelijk MC's met beademingsaansluiting). Dit zal in goede afstemming binnen het ziekenhuis en eventueel de regio moeten plaatsvinden. Denk ook aan andere mogelijkheden om personeel dat de eigen taak (tijdelijk) niet kan uitvoeren (poliklinische controles, geplande operaties) in te zetten op (afdelingen en) IC's.

### 3.3 INZICHT IN PIEK IC-CAPACITEIT

Om de capaciteit van IC's zo goed mogelijk te gebruiken moet zo goed mogelijk inzicht worden verkregen in lokale, regionale en landelijke capaciteit.

1. **Elke IC heeft inzicht in het aantal beademde bedden, en maakt in de ROAZ verband afspraken over het delen van materialen (inclusief apparatuur) en medicatie, transfer en transport van IC-patiënten.** Het wordt geadviseerd om in deze lijst op te nemen welke behandelingen (CVVH, ECLS, aantal beademingsbedden, MICU) op elke IC in de regio beschikbaar zijn.
2. **Elke IC houdt minimaal driemaal per dag [www.zorg-capaciteit.nl](http://www.zorg-capaciteit.nl) actueel met de beschikbare bedden.**
3. **Elke IC legt vast hoe de capaciteit geoptimaliseerd kan worden in de verschillende fasen.** Dit kan bijvoorbeeld door het reduceren of staken van electieve zorg. Dit start lokaal, zal snel regionaal en daarna landelijk uitgebreid worden in geval van een pandemie. Coördinatie en afstemming vindt plaats in ROAZ verband.
4. **Vanwege het multidisciplinaire karakter van de zorg op de IC moeten ondersteunende afdelingen, zoals apotheek, (microbiologisch-) laboratorium, radiologie afdeling, fysiotherapie en diëtiek betrokken worden in de planning van de piekbelasting.** Dit komt de ketenzorg ten goede. Er kan ook verandering van taken worden afgesproken. Bijvoorbeeld fysiotherapeuten kunnen in de zorg van patiënten ondersteunen, en minder tijd en middelen aan mobiliseren besteden.

### 3.4 DIVERSEN

Overweeg het gebruik van technologie voor het aanbieden van IC-zorg (bijvoorbeeld het gebruik van telemedicine met kleinere centra en/of door besmette intensivisten).

Geestelijk verzorgers kunnen behulpzaam zijn om te assisteren bij het bieden van goede "end of life care".

5. **Maatregelen ter compensatie van personeelstekort**, zoals extra diensten, andere taken, hogere werkdruk en aanpassing van de dienststructuur **moeten worden gepland in samenwerking met de alle leidinggevenden en verantwoordelijken van de IC-afdeling en afgevaardigden van de beroepsgroepen.**
6. **Zorg voor medewerkers tijdens een pandemie hoort bij de voorbereiding op een pandemie (o.a. maatregelen voor het tegengaan van uitputting en het veilig houden van de werkomgeving).**

## 4 TRIAGE IN EEN CRISIS

### 4.1 INTRODUCTIE

Altijd, in een pandemie maar ook in de inter-pandemische periode, moeten voor individuele patiënten de voordelen en nadelen van een IC-opname te worden afgewogen. De opname moet proportioneel zijn en de kans op herstel moet in redelijke mate voorzienbaar zijn. Hierin nemen intensivisten zaken als kwetsbaarheid, "performance status" en co-morbiditeit mee. Over deze situatie gaat het in de volgende paragrafen (4.2 tot en met 4.4) specifiek **niet**.



Triage is een laatste redmiddel en moet zo lang mogelijk vermeden worden. Wanneer er echter geen andere mogelijkheid meer rest dan zal landelijk volgens een uniform proces triage moeten plaatsvinden. De ethische en maatschappelijke overwegingen worden elders beschreven.

Verschillende waarden komen in het geding, zodra schaarste van zorgmiddelen zich voordoet en triage met betrekking tot IC-plekken nodig is. Rechtvaardigheid is daarbij een leidend ethisch principe bij de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor een IC opname. Zie voor de ethische principes verderop in dit document (hoofdstuk 5) of het document “Rechtvaardige selectie bij een pandemie” van het Centrum voor Ethiek en Gezondheid.

**Deze in- en exclusiecriteria en het hoofdstuk over triage gelden tijdens een pandemie, grote uitbraak of ramp, als overgegaan is op crisis-zorg (fase 3) en triage noodzakelijk is. Dit gebeurt pas als er echt geen andere mogelijkheid meer is en als van overheidswege een crisis is afgekondigd. De beslissing tot overgaan op triage wordt dus alleen landelijk genomen. Deze regels krijgen prioriteit boven de gebruikelijke ziekenhuis-specifieke afspraken.**

## 4.2 INCLUSIECRITERIA VOOR IC-OPNAME

In **Tabel 2** vindt u de inclusiecriteria voor IC opname tijdens **fase 3**. Patiënten die niet voldoen aan ten minste één van onderstaande inclusiecriteria beschouwen we als niet ziek genoeg om op IC opgenomen te worden in **fase 3**. Deze criteria gelden tijdens een pandemie, grote uitbraak of ramp, **als overgegaan is op crisis-zorg (kolom 3) en triage noodzakelijk is**. Deze regels krijgen prioriteit boven de gebruikelijke ziekenhuis-specifieke afspraken.

**Tabel 2. Inclusiecriteria voor IC opname in fase 3**

Variabele	Inclusiecriteria
A Heeft invasieve ventilatoire ondersteuning nodig	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refractaire hypoxemie (saturatie &lt;90% bij gebruik van een <i>non-rebreather</i> masker met FiO<sub>2</sub> &gt;0.85)</li> <li>• Respiratoire acidose met een pH &lt;7.2</li> <li>• Klinisch bewijs van een ademhalingsinsufficiëntie</li> <li>• Onvermogen om de luchtwegen vrij te houden (b.v. gewijzigd bewustzijnsniveau, aanzienlijke hoeveelheid sputum of andere luchtwegproblemen)</li> </ul>
B Heeft hypotensie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systolische bloeddruk &lt;90 mmHg</li> <li>• Relatieve hypotensie met klinische aanwijzingen van shock (bewustzijnsdaling, verminderde diurese of uitval van een ander eindorgaan) niet reagerend op vloeistoftherapie en met noodzaak tot vasopressie/inotropie die niet op de afdeling kan worden gegeven</li> </ul>

## 4.3 EXCLUSIECRITERIA VOOR IC-OPNAME

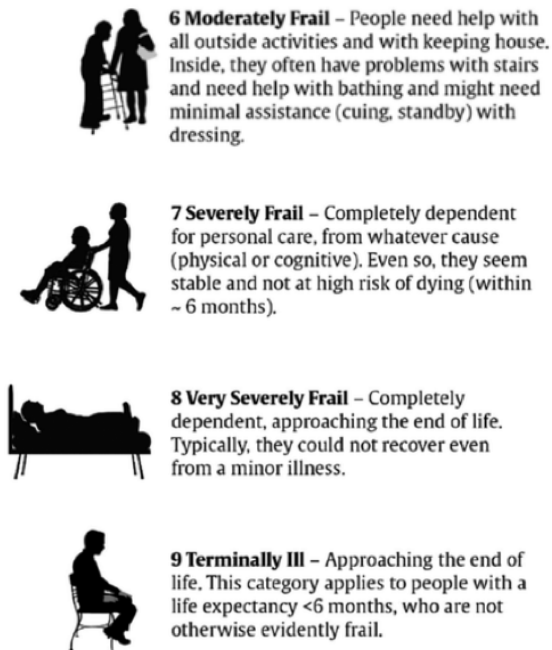
Patiënten die voldoen aan onderstaande exclusiecriteria beschouwen we als te ziek om op IC opgenomen te worden in **fase 3**. Deze criteria gelden tijdens een pandemie, grote uitbraak of ramp, **als overgegaan is op crisis-zorg (kolom 3) en triage noodzakelijk is**. Deze regels krijgen prioriteit boven de gebruikelijke ziekenhuis-specifieke afspraken.

Tijdens een pandemie worden patiënten met een in redelijkheid geschatte korte- en lange-termijn overleving van minder dan 20% niet meer opgenomen. Het is belangrijk bij potentiële IC opnames om de combinatie van het onderliggend lijden mét de aandoening waarvoor de patiënt op de IC opgenomen zou moeten worden, te wegen. Een patiënt wordt **niet** op de IC opgenomen als er sprake is van een van de criteria zoals genoemd in **Tabel 3** hieronder.

**Tabel 3. Exclusiecriteria voor IC-opname in fase 3**

criterium	Uitleg of specificatie
<b>Lage waarschijnlijkheid om te overleven</b>	
Hartstilstand	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Unwitnessed cardiac arrest</i> (er was niemand bij op dat moment)</li> <li>• <i>Witnessed cardiac arrest</i>, dat niet reageert op elektrotherapie (defibrillatie of <i> pacing</i>)</li> <li>• Herhaaldelijke of doorgaande (“<i>ongoing</i>”) hartstilstand</li> <li>• Een tweede hartstilstand &lt;72 uur na terugkeer van spontane circulatie en stabilisatie na succesvolle elektrotherapie voor initiële maligne aritmie</li> </ul>
Ernstig trauma	Een <i>trauma injury severity score</i> (TRISS) met een voorspelde mortaliteit van >90% (zie de calculator op <a href="http://www.sfar.org/scores2/triss2.html">http://www.sfar.org/scores2/triss2.html</a> )
Ernstige brandwonden	Voorspelde mortaliteit > 90%
Ernstig en irreversibel neurologische lijden of ziektebeeld	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ernstige post-anoxische hersenschade</li> <li>• Massaal cerebrovasculair accident (ischemisch of bloedig)</li> <li>• Vergevoerde, niet-behandelbare neuromusculaire aandoeningen</li> <li>• Gevoerde neurodegeneratieve ziekten</li> </ul>
<b>Korte levensverwachting</b>	
Gemetastaseerde maligne aandoening	Omdat de prognose zeer uiteenloopt moet in samenspraak met de (internist) oncoloog zorgvuldig worden gekeken naar ingeschatte prognose, huidige fase van ziekte en conditie van de patiënt
Hematologische maligniteiten met slechte prognose	Betrek hierbij een inhoudsdeskundige collega (meestal internist-hematoloog)
Eindstadium orgaanfalen	Levensverwachting < 1 jaar, bijvoorbeeld: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eindstadium hartfalen (NYHA klasse IV)</li> <li>• Ernstige chronische longziekte (b.v. COPD met verwachte basis FEV1 &lt;25%, PaO2 &lt;55 mmHg, taaislijmziekte met FEV1 &lt;30% na bronchodilatatie, pulmonaire fibrose met verwachte VC of TLC &lt;60%, thuis zuurstofbehoefstig)</li> <li>• Chronische dialyse-patiënten met een contra-indicatie voor niertransplantatie</li> <li>• Gevoerd leverfalen (MELD score &gt;20)</li> </ul>
Gevorderde leeftijd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënten met een hoge biologische leeftijd met daardoor een beperkte prognose. Hieronder vallen in ieder geval patiënten met een <i>clinical frailty</i> score 7,8 en 9 (zie <b>Figuur 2</b>: patiënten opgenomen in een verpleeghuis of inrichting voor verzorging, patiënten die blijvend vrijwel volledig ADL-afhankelijk zijn) en patiënten die langdurig immobiel/ bedlegerig zijn.</li> <li>• Dezelfde <i>clinical frailty</i> score kan ook worden gebruikt voor alle volwassenen; niet alleen de oudere patiënt.</li> <li>• De NVKG suggereert om ook CFS score 6 op te nemen bij de exclusiecriteria.</li> </ul>
Gevorderd en onomkeerbaar immuun-gecompromiteerd	Bijvoorbeeld medicatie-resistent <i>Acute Immune Deficiency Syndrome</i> (AIDS) Betrek hierbij zo nodig een inhoudsdeskundige collega (meestal immunoloog of infectioloog)
Electieve palliatieve chirurgie	Ten behoeve van symptomatische verlichting bij een anders terminaal zieke patiënt, bij wie de gemiddelde levensverwachting over twee jaar <50% is

**Figuur 2: Clinical frailty score 6, 7, 8 en 9**



**Triage vindt plaats op basis van (ingeschat) grootste voordeel van IC-behandeling (“incremental probability of survival”) en niet op basis van “first-come-first-serve”.** Met “*incremental probability of survival*” wordt bedoeld: ‘kans op overleving met IC-behandeling’ minus ‘kans op overleving zonder IC-behandeling’. De triage vindt plaats met inachtneming van optimaal gebruik van IC-capaciteit en met aandacht voor kwaliteit van leven in aanvulling op overleving.

Bij afwezigheid van enige voorspelbaarheid van overleving zou “*first-come-first-serve*”, of behandeling op basis van loten, een alternatief kunnen zijn in extreme situaties.

#### 4.4 TRIAGE VOOR IC-ZORG

In een situatie van crisis-zorg kan het nodig zijn te kiezen voor minder intensieve behandeling van matig zieke patiënten boven het continueren van intensive-care zorg, als dit een betere uitkomst biedt voor grotere aantallen patiënten.

Op een intensive care is altijd sprake van het prioriteren van behandelingen van patiënten. Dit is echter niet hetzelfde als “klassieke” triage, waarbij patiënten geprioriteerd worden voor zorg, de verdeling van (te) schaarse middelen een rol speelt en er beslissingen worden genomen over wie wel en wie niet levensreddende behandelingen zal krijgen.<sup>5</sup> Triage is een uiterste noodmaatregel en kan het beste vermeden worden. Ethisch verantwoorde triage houdt in dat de uitgebreidheid van rantsoeneren proportioneel is aan de voorziene of actuele schaarste. Triage moet gezien worden als een “*last-resort*” oplossing, en alle mogelijkheden (zoals bijvoorbeeld opschalen en patiënten overplaatsen binnen of buiten de regio) om dit te voorkomen moeten worden gebruikt.

Er zijn drie momenten waarop triage kan plaatsvinden: bij beslissingen rondom evacuatie of transport naar het ziekenhuis (primaire triage), gedurende initiële behandeling (secundaire triage) en gedurende zorg binnen het ziekenhuis (tertiaire triage). De hieronder gegeven suggesties betreffen alleen tertiaire triage tijdens crisis-zorg (fase 3) en betreffen de IC-opname en IC-zorg aan kritisch zieke patiënten gedurende een crisis zoals een pandemie.

1. **Een ervaren intensivist moet verantwoordelijk zijn voor de opname en het ontslag van IC-patiënten.** Bij onzekerheid of twijfel kan een tweede mening van een collega worden gevraagd.
2. **IC-zorg mag alleen gerantsoeneerd worden als IC-capaciteit overspoeld is, of binnen afzienbare tijd zal worden - ondanks opschalen en samenwerking in de regio en landelijk – én een noodsituatie is uitgeroepen (fase 3) waarbij is gesteld over te gaan op crisis-zorg. Dit besluit mag niet door een enkele IC-afdeling genomen worden.** Dit moment wordt landelijk ministerieel afgekondigd. Individuele IC's en regio's kunnen dit besluit nooit zelfstandig nemen, omdat ze daar de "situational awareness" niet voor hebben.
3. **Triagist(en) voor IC-patiënten moet(en) ervaren zijn met de belangrijkste problematiek in de crisis, inclusief IC-problematiek, geïnformeerd zijn over de lokale, regionale en landelijke situatie en zo benoemd worden door de IC en/of ziekenhuis uit hoofde van zijn/haar functie.**
  - a. **Een triagist mag bij voorkeur in dezelfde dienst geen verantwoordelijkheden hebben voor klinische zorg en voor triage.**
  - b. **De keuze voor één triagist of meerdere hangt af van de situatie, lokale voorkeuren en beschikbaarheid.**
  - c. **Triage protocollen ("clinical decision support systems") worden verkozen boven klinische beoordeling tijdens triage.**
4. **Er zijn landelijke uniforme triage criteria tijdens een pandemie, grote uitbraak of ramp.** Elke IC is bekend met de in- en exclusiecriteria voor IC opname tijdens crisis-zorg en organiseert triage volgens de in dit draaiboek genoemde (ethische) principes en medisch inhoudelijk uitgangspunten. Aanpassingen in opname- en ontslagcriteria voor de MC en afdeling tijdens een pandemie moeten van tevoren multidisciplinair afgestemd zijn.
5. **De registratie van de triage zal tenminste inhouden: het bijhouden van triage beslissingen.** Dit kan in het (elektronisch) patiënt dossier voor individuele gevallen. Na de acute fase van de pandemie kunnen zaken als patiënt uitkomsten van alle getrieerde patiënten, onverwachte sterfgevallen en overmatige sterfte geëxtraheerd en bestudeerd worden.
6. **Triage vindt plaats op basis van (ingeschat) grootste voordeel van IC-behandeling ("incremental probability of survival") en niet op basis van "first-come-first-serve".** Met "incremental probability of survival" wordt bedoeld: 'kans op overleving met IC-behandeling' minus 'kans op overleving zonder IC-behandeling'. De triage vindt plaats met inachtneming van optimaal gebruik van IC-capaciteit en met aandacht voor kwaliteit van leven in aanvulling op overleving. Bij afwezigheid van enige voorspelbaarheid van overleving zou "first-come-first-serve", of behandeling op basis van loten, een alternatief kunnen zijn in extreme situaties.
7. **De keuze wordt zo snel mogelijk aan patiënt en/of naasten (vertegenwoordiger) meegedeeld**
8. **Er wordt bijstand aangeboden voor emotionele verwerking, eventueel met ondersteuning van geestelijke verzorging**
9. **Genomen beslissingen en de criteria gebruikt voor triage moeten ad-hoc kunnen worden aangepast.** Hier worden drie specifieke scenario's bedoeld:
  - **Bij nieuwe informatie tijdens een uitbraak** (zoals bijvoorbeeld informatie uit onderzoek omtrent besmettingspatroon o.i.d.) waardoor uitkomsten of prognostische factoren voor patiënten veranderen **moeten de criteria die gebruikt worden in triage zo snel kunnen worden aangepast dat dit klinisch relevante gevolgen heeft tijdens de uitbraak.**
  - **Als er een afwijking van het geaccordeerde triage proces is, moet triage opnieuw gebeuren.** Dit gebeurt alleen als er verwachte klinische relevantie is.
  - **Als bij initiële triage informatie incorrect of incompleet was, de klinische toestand van de patiënt duidelijk is veranderd of er nieuwe klinische informatie beschikbaar is moet triage opnieuw verricht worden, als er verwachte klinische relevantie is.** Her-evaluatie na triage is continu noodzakelijk, bijvoorbeeld elke 72 tot 96 uur.

### **Herbeoordeling tijdens IC-behandeling**

Het systeem van triage (in-en exclusiecriteria) bepaalt wie wordt opgenomen en wie niet. Ook tijdens IC-behandeling zal ten minste dagelijks beoordeling moeten plaatsvinden om te voorkomen dat mensen met een (te) slechte prognose langdurig IC-bedden bezet houden waarop mensen met betere/goede vooruitzichten behandeld zouden kunnen worden. Als een patiënt terecht getrieerd is, en dus een goede “*incremental probability of survival*” heeft door IC opname, kan dat niet zonder meer herroepen worden, maar bij persistent of toenemend orgaanfalen moet wel **dagelijks** bekeken worden of IC-behandeling nog zinvol is, volgens dezelfde principes als die buiten een pandemie of ramp gelden.

## **5 ETHISCHE PRINCIPES**

Het is goed om over ethische zaken na te denken voordat de situatie zo stressvol is geworden dat voor nadenken geen plaats meer is.<sup>6</sup> Hieronder bespreken we enkele potentiële discussies die zouden kunnen voorkomen en onze reflectie daarop.

### **1. Achterhouden van middelen en mogelijkheden gedurende een pandemie is niet geoorloofd.**

Op het moment dat er sprake is van een pandemie en de derde fase zoals aangegeven in **Figuur 1** is ingegaan, moeten alle middelen en mogelijkheden aangewend worden om zo goed mogelijke uitkomsten voor de huidige patiënten te realiseren. Het achterhouden van deze middelen en/of mogelijkheden voor toekomstige patiënten is ongewenst. Het afzien van bepaalde behandelingen (zoals ECLS), en het besluiten tot niet-behandelen van patiënten (in het kader van triage) is wel geoorloofd, maar het achterhouden van middelen voor eventuele toekomstige patiënten niet.

### **2. Triage van patiënten moet zoveel mogelijk gebaseerd zijn op bewijs.**

Patiënten worden getrieerd op basis van een mogelijk voordeel van de behandeling (“*incremental probability of survival*”). Patiënten die geen baat kunnen/zullen hebben van de behandeling, dienen die behandeling niet te krijgen. Ten tijde van een pandemie zou het zo kunnen zijn dat nog strengere regels worden toegepast. Het verdient de voorkeur dat deze strengere regels wel op enige bewijsvoering gebaseerd zijn en niet alleen intuïtief zijn.

Beslissingen over iemands kansen zijn vaak subjectief. Een scoringsmodel kan hierbij helpen, hoewel veel scoringsmodellen niet ontwikkeld zijn voor triage ten tijde van een pandemie. In dit soort gevallen wordt soms de SOFA-score gebruikt om de kansen van de individuele patiënt in te schatten. Hier is commentaar op mogelijk, omdat de SOFA niet voor alle patiënten een goede inschatting maakt. Op dit moment wordt gedacht dat de beste voorspelling bestaat uit het inschatten of de patiënt voldoet aan de opnamecriteria voor behandeling op een IC en daarnaast specifieke exclusiecriteria te gebruiken, tenzij een objectievere maat zoals een scoringsmodel beschikbaar is.

### **3. Triage criteria voor opname op de IC staan los van een pandemie.**

Als er sprake is van triage tijdens een pandemie dienen de criteria in het triage-protocol op gelijke wijze toegepast te worden voor alle patiënten. Hiermee bedoelen we dat iedere patiënt die voldoet aan de voorwaarden om te worden opgenomen op de IC getrieerd wordt onder dezelfde voorwaarden, onafhankelijk of de opname door de pandemie komt of door een andere oorzaak (zoals een hoog-energetisch trauma).

### **4. Opname- en exclusiecriteria die vooraf bedacht zijn blijken vaker objectiever te zijn dan ad hoc criteria tijdens een pandemie en moeten om die reden worden gebruikt.**

Redenen om een patiënt niet op te nemen op de IC worden dagelijks toegepast. Als deze exclusiecriteria zijn bedacht voor de normale IC zorg zijn ze vaak objectiever en hebben ze een breder draagvlak in de samenleving dan ad hoc bedachte exclusiecriteria tijdens een pandemie.

**5. Triage op basis van “te veel IC-consumptie” kan voorkomen.**

Het doel van een triage-protocol tijdens een pandemie is “om goed te doen voor zo veel mogelijk patiënten”. Het kan voorkomen dat sommige patiënten te veel IC zorg nodig hebben. Het kan dan gebeuren dat verdere behandeling op de IC gestopt zou moeten worden om de behandeling van veel meer andere patiënten mogelijk te maken. Dit is een heel moeilijke keuze, maar is gebaseerd op het principe om “goed te doen voor zo veel mogelijk patiënten”. Dit geldt expliciet dus voor de situatie waarin zowel sprake is van crisis-zorg als een beslissing om tot triage over te gaan.

**6. Sommige therapieën en behandeling kunnen gelimiteerd worden in hun toepassing.**

Tijdens een pandemie kunnen bepaalde therapieën en behandelingen schaars worden. Het is goed voorstelbaar dat sommige behandelingen gereserveerd worden bepaalde categorie patiënten (denk bijvoorbeeld aan ECLS alleen voor patiënten met mono-orgaanfalen en niet meer voor patiënten met al multi-orgaanfalen). Hierbij moet gewaakt worden dat bepaalde categorie patiënten met chronisch orgaanfalen niet slechter af zijn. Zo kan bijvoorbeeld het “niet meer toepassen van dialyse omdat het te intensief is”, betekenen dat chronisch dialyse patiënten slechter af zijn onder deze regels in een pandemie. Afwegingen om een bepaalde behandeling niet meer toe te passen dienen dus zorgvuldig te worden gemaakt.

**7. Als bij opname in het ziekenhuis al duidelijk is dat de patiënt, vanwege bepaalde aandoeningen, niet op de IC kan worden opgenomen, dient deze patiënt ook duidelijke niet-reanimeren afspraken op medische gronden te hebben.**

Als voortzetting van het voorgaande ethische probleem zouden patiënten die voldoen aan de exclusiecriteria voor de IC ook niet door een kritieke aandoening alsnog op de IC moeten kunnen belanden. Een typisch voorbeeld is reanimatie van een patiënt op de afdeling, die voldoet aan de exclusiecriteria.

**8. Medewerkers dienen geen voorrang te krijgen op schaarse middelen.**

Er zijn momenten dat medewerkers met voorrang bepaalde schaarse middelen krijgen om hen in staat te stellen hun werkzaamheden voort te zetten. Hierbij kan gedacht worden aan vaccinaties tegen influenza of ebola. Het is echter zeldzaam dat medewerkers zelf zo ernstig ziek worden dat hiervoor IC-capaciteit gereserveerd moet worden. Het is ook lastig om een werknemersgroep te identificeren die meer voorrang heeft op dergelijke zorg dan een andere groep.

**9. Leeftijd voor toegang tot een volwassenen IC kan verlaagd worden.**

Tijdens een pandemie kunnen veel kinderen ziek worden en IC-zorg nodig hebben. Het is logisch om dan de vastgestelde toelatingsleeftijd van 16 jaar of ouder voor opname op de volwassen IC los te laten om zo veel mogelijk kinderen te kunnen behandelen. Het is wel belangrijk om met de pediatrie IC's te bespreken welke kinderen wel/niet behandeld worden door een IC-team met alleen ervaring met volwassenen (bijvoorbeeld > 12 jaar).

**10. End-of-life-care wordt op een andere manier toegepast tijdens een pandemie.**

De normale regels en voorwaarden voor een gepaste end-of-life-care, zoals tijdens een normale IC-behandeling, blijven van kracht. De tijd die beschikbaar is om patiënten die zeker gaan overlijden en hun families te begeleiden, kan beperkt zijn.

**11. Wat te doen met medewerkers die werk weigeren ten tijde van de pandemie?**

Ziekenhuizen moeten vooraf bepalen wat te doen met medewerkers die niet mee willen werken in de klinische zorg tijdens een pandemie. Soms is deze “weigering” een uiting van angst over wat hen zelf of hun familieleden kan overkomen. Uiteraard moeten dergelijke angsten serieus genomen worden, maar er moet ook duidelijk gecommuniceerd worden wat dat voor een gevolgen heeft voor de werkgever/werknemer relatie. Soms kunnen andere (niet-klinische) functies aangewezen worden.

**12. Onderzoek ten tijde van een pandemie.**

Er wordt bijzonder weinig onderzoek gedaan gedurende pandemieën omdat het tijd kost om goede onderzoeksprotocollen te schrijven en de medische ethische goedkeuring ook tijd vergt. Vaak is de pandemie al op z'n retour als het onderzoeksprotocol gereed is. Derhalve is anticipatie op een pandemie en nadenken over een onderzoeksprotocol voorafgaande aan de pandemie belangrijk. Alleen op die wijze kunnen we de beste behandeling(en) vinden voor pandemische ziekten. Uiteraard moet onderzoek in balans blijven met de noodzaak om goede zorg te leveren wanneer alle werkkracht nodig is voor de pandemie.

Een pandemie is geen excuus om geen medisch ethische goedkeuring te hebben voor aanvang van een studie. Studieprotocollen kunnen vooraf ingediend en beoordeeld worden en er moet zo veel mogelijk gekeken worden of het haalbaar en wenselijk is om de datacollectie te doen zonder schriftelijk "*informed consent*" (vooraf) waarbij de privacy-schade en de risico's voor de patiënt minimaal blijven. Onderzoek ten tijde van een pandemie zou hoofdzakelijk moeten gaan over hoe de behandeling verbeterd kan worden of hoe de uitkomst kan verbeteren.

Een nieuwe ontwikkeling op dit gebied zijn zogenaamde Adaptive Platform Trials.<sup>7,8</sup> Met dit design zou het potentieel haalbaarder zijn om gerandomiseerde studies tijdens een pandemie uit te voeren. Een voorbeeld van zo'n internationale Adaptive Platform Trial naar pneumonie is de "Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia" (REMAP-CAP (NCT02735707; [www.remapcap.org](http://www.remapcap.org)))<sup>9</sup>

## 6 REFERENTIELIJST

1. Leligdowicz A, Fischer WA, Uyeki TM, Fletcher TE, Adhikari NKJ, Portella G, et al. Ebola virus disease and critical illness. *Crit Care*. 2016 Jul 29;20(1):217.
2. Tosh PK, Feldman H, Christian MD, Devereaux AV, KISSOON N, Dichter JR, et al. Business and continuity of operations: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest*. 2014 Oct;146(4 Suppl):e103S–17S.
3. Hick JL, Einav S, Hanfling D, KISSOON N, Dichter JR, Devereaux AV, et al. Surge capacity principles: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest*. 2014 Oct;146(4 Suppl):e1S–e16S.
4. Christian MD, Devereaux AV, Dichter JR, Rubinson L, KISSOON N, Task Force for Mass Critical Care. Introduction and executive summary: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest*. 2014 Oct;146(4 Suppl):8S–34S.
5. Christian MD, Sprung CL, King MA, Dichter JR, KISSOON N, Devereaux AV, et al. Triage: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest*. 2014 Oct;146(4 Suppl):e61S–74S.
6. Biddison LD, Berkowitz KA, Courtney B, De Jong CMJ, Devereaux AV, KISSOON N, et al. Ethical considerations: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest*. 2014 Oct;146(4 Suppl):e145S–55S.
7. Angus DC. Fusing Randomized Trials With Big Data: The Key to Self-learning Health Care Systems? *JAMA*. American Medical Association; 2015 Aug 25;314(8):767–8.
8. Berry SM, Connor JT, Lewis RJ. The platform trial: an efficient strategy for evaluating multiple treatments. *JAMA*. American Medical Association; 2015 Apr 28;313(16):1619–20.
9. The Adaptive Platform Trials Coalition. Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations. *Nat Rev Drug Discov*. Nature Publishing Group; 2019 Aug 28;374(6):1–11.