

## Handreiking infecties met COVID-19 op de intensive care - nr. 4

Sinds 6 februari 2020 berichten wij u over de uitbraak van een nieuw type coronavirus geïdentificeerd (nu aangeduid als SARS-CoV-2) die COVID-19 (Coronavirus Infectious Disease 2019) wordt genoemd.

Op maandag 16-3 plaatst de NVIC op haar website een update van het Draaiboek Pandemie online <https://nvic.nl/draaiboek-pandemie-online> waarin aanbevelingen staan voor IC's om zich zo optimaal mogelijk voor te bereiden. In het ge-update draaiboek vindt u ook de in- en exclusie criteria van de NVIC t.a.v. triage in fase 3 (crisis fase). Wij vragen u dringend deze aanbevelingen te lezen.

### 1. Wat weten we ondertussen over COVID-19 op de intensive care?

Op 15-3-2020 zijn in Nederland meer dan 1135 personen positief getest. In totaal overleden 20 personen aan de gevolgen van COVID-19. Op 16-03-2020 zijn er 68 patiënten met COVID-19 opgenomen op 27 intensive-care-afdelingen in Nederland.

De volgende observaties komen consequent terug in gepubliceerde en persoonlijke communicatie met Chinese (1,2), Italiaanse en Nederlandse intensivisten die COVID-19 patiënten hebben behandeld:

- Het lijkt erop dat er twee verschillende stadia in het ziekteproces zijn: in een eerste milde fase treedt virus replicatie op en is er een 'innate' immuunrespons (duurt ongeveer 5-7 dagen). In een tweede fase vallen de virus titers ten gevolge van een adaptieve immuunrespons. Deze fase kan gepaard gaan met een klinische verslechtering tgv (hyper)inflammatie. Het beloop is dus relatief langzaam progressief, patiënten komen regelmatig na een week op de afdeling alsnog op de IC terecht, en IC-verblijf is lang (regelmatig meer dan een week).
- Er is initieel bij IC opname meestal sprake van mono-orgaan falen, waarbij ernstige hypoxie vaak zonder dat dit subjectief klachten geeft. Patiënten zijn meestal nog kraakhelder.
- Een goed effect van buikligging en medium-high PEEP (16-18) wordt vermeld, ook bij CT-afwijkingen waar a priori buikligging niet als erg kansrijk werd gezien. De longen lijken een vrij goede compliantie te hebben (met lage "driving pressures"). Ook wordt beschreven dat patiënten later in het beloop ernstige hypercapnie ontwikkelen. Vooral in de eerste dagen lijkt PEEP nodig. Na 3-4 dagen is de PEEP behoefte minder maar men dient voorzichtig af te bouwen. Er is vooralsnog weinig ECLS toegepast bij COVID-19.
- 33% heeft AKI, en (slechts) 25% heeft vasoactieve ondersteuning nodig.
- Plotse cardiovasculaire collaps bij hartfalen beschreven tijdens IC opname, mogelijk door infiltratie van het virus in het myocard. Dit lijkt moeilijk te behandelen.

Bij een inventarisatie in 7 Nederlandse IC's, voornamelijk gesitueerd in en rond Noord-Brabant, kwam het klinisch beeld overeen met de beschrijvingen hierboven uit Italië en China. Patiënten bleken inderdaad baat te hebben bij buikligging en hoge PEEP. Bij een aantal patiënten staat naast respiratoire klachten, shock op de voorgrond. Het CRP laat een sterk wisselend beloop zien. Hoewel de meerderheid van de patiënten op de IC rond de 70 jaar is, worden ook jongere patiënten opgenomen. Verder werd in 1 week tijd een groot beroep gedaan op de capaciteit van de betreffende IC's. Dit is deels opgevangen door het uitplaatsen van patiënten naar naburige centra. Vanuit 1 IC werden 9 patiënten uitgeplaatst. Er zijn geen aanwijzingen dat het COVID-19 virus wordt overgedragen op het ongeboren kind. Er zijn geen aanwijzingen dat er met lactatie overdracht van infectie plaats vindt.

Vooralsnog lijkt de infectie met het COVID-19 virus ook bij *kinderen* relatief mild te verlopen. Er is beperkte literatuur beschikbaar over de incidentie en ernst. Bij kinderen onder de 10 jaar is nog geen sterfte gemeld wereldwijd. Het is niet bekend wat het ziektebeloop is van immuun gecompromitteerde kinderen. De Sectie Intensive Care Kinderen heeft een beknopte handreiking opgesteld ("Zorg voor respiratoir/vitaal bedreigde kinderen met (verdenking op) COVID-19 infectie gedurende de pandemie 2020") waarin de aandachtspunten in opvang van kinderen staan beschreven. ([www.nvk.nl](http://www.nvk.nl))

## 2. Hoe behandelen we patiënten met COVID-19 het best?

### *Ondersteunende therapie*

Het belangrijkste is het geven van optimale ondersteunende therapie. Dit doen we zoals we gewend zijn voor ARDS, met long-protectieve beademing, permissieve hypercapnie en verslapping op indicatie. Het initiëren van buikligging wordt ten sterkste aangeraden, zie ook onder punt 1.

### *Medicamenteuze behandeling*

Aan specifieke anti-COVID-19 therapie is niets bewezen. Op 4-3-2020 heeft het RIVM een voorlopig behandel advies in de openbaarheid gebracht. De laatste update dateert van 13-04-2020 <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/medicamenteuze-behandelopties>. Wij adviseren in principe de huidige behandeladviezen van het RIVM te volgen. De intensivist maakt zelf de afweging op basis van ernst van aandoening, gelijktijdig gebruik van andere medicijnen waarbij interactie verwacht kan worden en preexistente hartproblemen (vooral QT-verlenging) of gestart kan worden met chloroquine of lopinavir/ritonavir. Bij initiële presentatie met ernstige pneumonie kan gekozen worden voor combinatietherapie met daarin remdesivir. Omdat interacties tussen remdesivir en lopinavir/ritonavir onbekend zijn, zou dan chloroquine samen met remdesivir de eerste keuze zijn.

Ernst ziekte	Medicamenteuze behandeling	Opmerkingen
<b>Zeer ernstig</b> Opname indicatie MC of IC beademing- of ECLS noodzakelijk Of Klinische verslechtering onder initiële antivirale therapie (bij matig ernstige ziekte)	Overweeg combinatietherapie: <b>Chloroquine</b> (1 <sup>e</sup> keus) - dag 1 oplaaddosis 600 mg (6 tabletten A-CQ 100 mg), 2e dosis op dag 1 300 mg (3 tabletten) gevolgd door 2dd 300 mg per os op dag 2-5 <i>plus</i> <b>Remdesivir</b> * Oplaaddosis 200 mg (dag 1), daarna 1dd 100 mg gedurende 9 dagen.	Overige potentiële alternatieven voor combinatietherapie: - <b>Lopinavir/ritonavir met chloroquine.</b> - <b>Lopinavir/ritonavir met Remdesivir</b>  Cave: - geheel onbekende farmacokinetiek - interacties zie: <a href="http://www.covid19-druginteractions.org">www.covid19-druginteractions.org</a> - Monitor QT-interval en overige toxiciteit van combinatiebehandeling

Omdat we geen goede studies hebben die de doseringen van deze medicamenten in kritiek zieke patiënten sturen, moet er frequent gespiegeld worden. Vooral chloroquine kan ernstige cardiovasculaire bijwerkingen geven. Het aanpassen van deze medicatie aan specifieke omstandigheden, zoals dialyse en ECMO, dient onder strikte spiegelbepalingen te gebeuren.

De therapeutische waarden zijn:

- lopinavir 1-13 mg/L
- ritonavir 0,1-2,0 mg/L
- chloroquine 20-300 ug/L

Voor meer informatie over PK/PD van de geadviseerde COVID-19 medicatie zie hier (bijlage SARS-CoV 2 experimentele farmacologische behandelingen). Voor doseringen voor kinderen zie het kinderformularium. (<https://www.kinderformularium.nl>)

*\* Belangrijke opmerkingen ten aanzien van Remdesivir: dit is een nucleoside analoog en heeft activiteit tegen onder andere Ebola en coronavirussen. Het is nog niet geregistreerd als geneesmiddel en alleen verkrijgbaar via contact met het RIVM (LCI, tel: 030-2747000). Het LCI geeft de contactgegevens van de producent Gilead door, die de indicatie mede beoordeelt. Na akkoord is geautoriseerde import vanuit het buitenland via het RIVM mogelijk van dit niet-geregistreerde middel. Het aanvraagproces en transport kunnen twee dagen in beslag nemen. Overleg met je eigen ziekenhuisapotheek. Een aantal Nederlandse IC's heeft inmiddels ervaring met het bestellen van Remdesivir, maar noemt het lange aanvraagproces een nadeel. Als een patiënt vasopressoren nodig heeft wordt Remdesivir niet verstrekt. Remdesivir is niet bewezen effectief, de effectiviteit wordt nog onderzocht.*

Tenslotte kan overwogen worden om immuun-modulerende behandeling te starten. Zoals ook bij ARDS met virale pneumonie die niet aan COVID-19 is gerelateerd, zou het kunnen zijn dat het (potentieel) remmen van het virus niet voldoende is op het moment dat patiënten zich met ARDS op de IC presenteren. Intensivisten kunnen overwegen, in overleg met medisch microbiologen en infectiologen, anakinra (IL-1 blokker) te starten. Wij zouden in dat geval 300 mg anakinra iv 1 maal daags geven. Als de klaring < 30 ml/min is of patiënt CVVH heeft, moet het doseringsinterval worden verlengd, naar 1x per 2 dagen. Als u besluit anakinra voor te schrijven, raden wij ten strengste aan het klinische beloop van deze patiënt zorgvuldig te registreren bijvoorbeeld binnen het ISARIC registry (zie boven). Er kan ferritine worden gemeten om de therapie te vervolgen (moet dalen onder therapie).

Corticosteroïden zijn veel gebruikt in China, maar er zijn vooralsnog geen aanwijzingen dat dit voordelen heeft, mogelijk neemt de viral load hierdoor juist toe. NVIC raadt het gebruik ervan buiten studieverband af.

#### *Co-infecties*

Bij presentatie wordt geadviseerd om de SWAB-richtlijn severe CAP te volgen. Houd er rekening mee dat ook nu patiënten ook influenza als oorzaak van hun CAP kunnen hebben. Overweeg bij bewezen COVID-19 de empirisch gestarte antibacteriële middelen na 48 uur te stoppen, maar wees alert op bacteriële superinfecties en Invasieve Pulmonale Aspergillose (er is momenteel één patiënt gerapporteerd in Nederland). Het verrichten van een BAL ter diagnostiek van bacteriële verwekkers en Aspergillus antigen moet afgewogen worden tegen de risico's van de bronchoscopie voor verspreiding van het virus bij medewerkers.

#### *Registratie en Onderzoek*

In Nederland zal NICE alle IC-patiënten met COVID-19 documenteren. Hiertoe is het belangrijk dat iedereen die een patiënt met een bevestigde COVID-19 op de ICU heeft deze zo spoedig mogelijk meldt bij NICE. Dat kan door het NICE opnamenummer ("admno") en IC opnamedatum door te geven via de NICE website <https://stichting-nice.nl/covid-19> Indien u geen NICE opnamenummer heeft, is het ook mogelijk de geboortedatum en IC opnamedatum door te geven. Hiermee wordt geen privacy gevoelige informatie doorgegeven anders dan de gegevens die normaliter ook aan de NICE wordt doorgegeven. We hopen dat u dit dagelijks wilt bijhouden zodat er een goed overzicht is/komt van COVID-19 in Nederland. Het is slechts een paar minuten werk. NVIC vraagt u dringend om zowel het NICE document in te vullen als de IC capaciteit zorgvuldig bij te houden op

[www.zorg-capaciteit.nl](http://www.zorg-capaciteit.nl). Ondertussen kunnen Nederlandse intensivisten hun persoonlijke ervaringen met de behandeling van COVID-19 patiënten met de NVIC delen. Als er prangende vragen zijn, stuur dan een mail naar [covid-19@nvic.nl](mailto:covid-19@nvic.nl)

Omdat geen enkele COVID-19 specifieke behandeling op dit moment bewezen is, adviseren wij indien mogelijk patiënten in studie verband te behandelen. Hiervoor zijn wereldwijd verschillende initiatieven ontwikkeld. Wij adviseren om aansluiting te zoeken bij het REMAP-CAP initiatief, een adaptive platform trial design voor community acquired pneumonie, waar in de nabije toekomst (2wkn) voor COVID-19 relevante comparator drugs worden getest (info via [www.remapcap.org](http://www.remapcap.org)). In Nederland doen momenteel reeds 6 ICs mee met dit studie platform. Indien dit niet mogelijk is raden wij aan het ISARIC CRF (<https://isaric.tghn.org/covid-19-clinical-research-resources/>) te gebruiken. Dit protocol wordt ook door de WHO geadviseerd om bij te houden.

#### *Intubatie en beademing*

De NVIC adviseert om laagdrempelig tot intubatie over te gaan, en niet eerst HFNP of NIV te proberen als intubatie onvermijdelijk lijkt. Het vermijden van intubatie heeft evidente voordelen voor de IC-capaciteit, de NVIC adviseert daarom niet om helemaal van deze beademingsmodaliteiten af te zien. De ESICM/SCCM/SSC richtlijn wordt binnen 2 dagen verwacht. Wij houden u op de hoogte van eventuele veranderingen in beleid n.a.v. deze publicatie.

#### *Intubatie*

Bij COVID-19 is normaal luchtwegmanagement van een kritiek zieke patiënt van belang: werk dus met voor jou bekende protocollen en technieken. Echter, om aerosol vorming of verspreiding waar mogelijk voorkomen is het volgende anders en essentieel:

- Geen HFNO voor perioxygenatie
- Zo snel mogelijk (in 1 keer) intuberen zonder masker ballon ventilatie voor intubatie
  - RSI bij alle patiënten, tenzij wakkere intubatie indicatie echt nodig (hoger risico aerosolvorming)
  - RSI = conform definitie zo snel mogelijk goed diep gesedeerd en optimaal verslapt
  - Meest ervaren persoon intubeert
  - Overweeg primair videolaryngoscoop
- Geen masker ballon ventilatie tussen pogingen door, tenzij het echt niet anders kan. Als echt nodig dan met twee handen en guedel, lage drukken en kleine teugen
- Zo min mogelijk positieve drukbeademing via ongezekerde luchtweg
  - Reken erop dat beademing middels LMA kan tegenvallen
- Extubatie is ook hoog risico luchtweghandeling!

#### Optimale randvoorwaarden en materiaal

- CRM
- Adequate en volledige beoordeling van de luchtweg vooraf
  - Alles erop om in 1 keer te kunnen intuberen.
- Plan: vooraf bewust kiezen wat gaat mee naar isolatie ruimte en wat niet
- Hydrofobe filters tussen circuit (expiratoire poot) en slang, op ballon en op open connecties
- GEEN disconnecties. Indien toch disconnectie nodig, bijvoorbeeld bij overplaatsing van patiënt van SEH naar IC/OK of tijdens MICU transport: machine(s) op stand-by en klem op de tube
- Gebruik gesloten uitzuig system

Er is vooralsnog weinig ECLS toegepast bij COVID-19. De ECLS-commissie van de NVIC volgt de ontwikkelingen op dit gebied op de voet. Er zijn namelijk twijfels over de reikwijdte en de effectiviteit van ECLS bij COVID-19. Wij adviseren uiterste terughoudendheid voor het gebruik van ECLS en eCPR. Gezien snelle toename van hoeveelheid COVID-19 patiënten en de belasting van ICs daardoor lijkt het gebruik van schaarse resources door eCPR in deze fase van de Corona crisis niet verdedigbaar.

#### *Hemodynamiek*

Zie ook onder 1. Patiënten hebben soms shock bij opname op de IC en een laag of mild verhoogd lactaat. Voorkom overmatig gebruik van vloeistoffen en zeker geen 30 ml/kg zoals bij septische shock.

### 3. Overige

#### *Transport*

De huidige MICU coördinatie structuur kan behouden blijven. Het is belangrijk om nu al goede afspraken te maken met Regionale Ambulance Verenigingen (RAV) om de inzet van MICU transport buiten de huidige uren uit te breiden (naar 24/7 transport) of vervoer van IC patiënten via het reguliere ambulance transport te laten plaatsvinden. Uit waarnemingen in het buitenland (voornamelijk Italië) heeft men ervoor gekozen om bij capaciteitsgebrek van intensivisten transfers vooral door anesthesiologen uit te laten voeren. Vervoer van patiënten houdt inherent risico's in voor de

verspreiding van het virus. Derhalve moeten er strikt gebruik van PPE zijn tijdens transport en moet grondige desinfectie van materialen en ziekenwaggen plaatsvinden tussen transporten

#### *Personeel*

Vanuit Italië bereiken ons ook berichten over de belastbaarheid van medisch en verpleegkundig personeel. Het is vanzelfsprekend belangrijk om ervoor te zorgen dat de shifts niet te lang duren. Zorg ervoor dat er voldoende ondersteunend personeel is voor een "buddy" systeem, zeker bij de eerste maal "aan- en uitkleden" om de sluis in te gaan. Training van verpleegkundigen en artsen in het gebruik van PPE is essentieel en het bekijken van een filmpje is onvoldoende.

Het doen van een briefing en debriefing vóór en ná een dienst waarbij emotionele ondersteuning aanwezig is (bijv. psycholoog, geestelijke verzorging) wordt aangeraden. Peer support voor met name triagisten in fase 3 is belangrijk.

Zeker wanneer werknemers op de IC komen te werken die daar normaal niet werken (bijv. oud-intensivisten, anesthesiologen, OK-medewerkers maar ook beroepsgroepen die verder afstaan van IC zorg zoals PA's en co-assistenten) is het belangrijk om rekening te houden met de voor hen nieuwe situatie en mogelijk mindere emotionele belastbaarheid.

### 4. Waar vind ik betrouwbare informatie en updates?

- Binnenkort komt realtime update online van de Nederlandse situatie via [www.stichting-nice.nl](http://www.stichting-nice.nl)
- Het RIVM geeft informatie en antwoorden op veelgestelde vragen voor de Nederlandse situatie <https://www.rivm.nl/nieuws/actuele-informatie-over-coronavirus>
- Voor aanbevelingen ten aanzien van werk zie: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>
- ESICM houdt u op de hoogte van IC specifieke ontwikkelingen en scholingen. O.a. webinar ESICM <https://www.esicm.org/resources/coronavirus-public-health-emergency/>

## 5. Communicatie

Uiteraard is en blijft er veel media-aandacht. Wij vragen om, als u benaderd wordt, te verwijzen naar de NVIC. Alle vragen worden direct beantwoord. Mocht u toch zelf in de media optreden, neem dan graag vooraf contact op met de voorzitter NVIC en/of de persvoorlichter van uw ziekenhuis.

de Taskforce Acute Infectiologische Bedreigingen van de NVIC

Lennie Derde

Jeroen Schouten

Dylan de Lange

Ilse van Stijn

Dave Dongelmans

Arend-Jan Meinders

Bastiaan Wittekamp

Dirk Jan Versluis

Job van Woensel

Charlotte van den Berg