

Handreiking infecties met 2019-nCoV op de intensive care - nr.3

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.

Ondertussen zijn vanuit rapporten uit Italië en uitbreiding in Nederland volgende zaken bekend geworden die relevant zijn voor onze dagelijkse IC-praktijk:

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

Uit de eerste (vooral Chinese) studies komt het volgende klinische beeld tevoorschijn (1,2,3):

In een single center Chinese ziekenhuis studie bij 138 patiënten met COVID-19, werden 36/138 opgenomen op de IC (2). Zij waren ouder dan de gewone ziekenhuispopulatie (mediaan 66 vs. 51) en hadden ook meer co-morbiditeit (72% vs. 37%). Op ICU, kregen 11% "high flow nasal oxygen" (HFNO) en 44% non-invasieve ventilatie (NIV). Invasieve beademing werd toegepast bij 17 patiënten (47%), waarvan er 4 ECMO kregen als rescue therapie. In 44% was er sprake van arrhythmieën tijdens IC opname. In een andere studie van 52 IC-patiënten was de gemiddelde leeftijd 60 jaar en had 40% van de patiënten co-morbiditeiten (3). Van deze patiënten ontwikkelde 67% ARDS, 29% AKI, 23% cardiale schade en 29% leverdysfunctie. In 71% van de patiënten was uiteindelijk beademing noodzakelijk: 29/52 non-invasief en 22/52 invasief. Mortaliteit op dag 28 was 62%. Meer recente gegevens uit Italië zijn nog niet gepubliceerd is maar het beeld daar is grotendeels vergelijkbaar. Opvallend dat het aantal patiënten met co-morbiditeiten lager lijkt te liggen (2/10) en dat patiënten wat jonger zijn (sowieso meer mannen dan vrouwen, ook in China al het geval) en dat zij vrijwel allemaal presenteren met lage lymfocyten getallen (2-3% verergerend over de volgende dagen).

De volgende observaties komen consequent terug in persoonlijke communicatie met Chinese, Italiaanse en andere intensivisten die COVID-19 patiënten hebben behandeld:

- 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 (lage driving pressures). Ook kunnen patiënten later in het beloop ernstige hypercapnie ontwikkelen.
- Het beloop is relatief langzaam progressief, patiënten komen regelmatig na een week op de afdeling nog op de IC terecht, en IC-verblijf is lang (regelmatig meer dan een week).
- Plotse cardiovasculaire collaps bij hartfalen, mogelijk door infiltratie van het virus in het myocard, komt voor en is nauwelijks te behandelen.
- HFNO en NIV vergemakkelijken mogelijk de verspreiding van het virus door aerosolisatie van druppels met virusmateriaal. Verder is er relatief vaak sprake van AKI waarvoor dialyse behoefte.

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

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

Omdat geen enkele COVID-19 specifieke behandeling op dit moment bewezen is adviseren wij indien mogelijk patiënten in studie verband te behandelen. 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 en NICE ondersteund.

Ondertussen vragen wij intensivisten in Nederland om hun persoonlijke ervaringen met de behandeling van COVID-19 patiënten met de NVC te delen. Stuur een mail naar secretariaat@nvc.nl o.v.v. "COVID-19". Wij zullen dan relevante informatie bundelen voor de volgende handreiking. Farmacologische behandeling: Alle medicatie keuzes hebben voors en tegens, en interacties/bijwerkingen. Op 4-3 heeft het RIVM een voorlopig behandel advies in de openbaarheid gebracht. <https://lci.rivm.nl/covid-19/bijlage/behandeladvies>. Onderstaand het advies t.a.v. ernstig zieke patiënten.

Ernst ziekte	Medicamenteuze behandeling	Opmerkingen
<i>Algemene kenmerken</i>		
Zeer ernstig <i>Opname indicatie MC of IC beademing- of ECMO noodzakelijk Of Klinische verslechtering onder initiële antivirale therapie (bij matig ernstige ziekte)</i>	Overweeg combinatietherapie chloroquine oplaaddosis 600 mg (6 tabletten A-CQ 100 mg), 2e dosis op dag 1 daarna 300 mg (tabletten A-CQ 100 mg), gevolgd door 2dd 300 mg per os op dag 2-5 plus Remdesivir Oplaaddosis 200 mg (dag 1), daarna 1dd 100 mg gedurende 9 dagen.	Overige potentiële alternatieven voor combinatietherapie: lopinavir/ritonavir met chloroquine volgens bovenstaande doseringen. Lopinavir/ritonavir met remdesivir (cave: geheel onbekende farmacokinetiek) Monitor verlenging van het QT-interval en overige toxiciteit van combinatiebehandeling

Wij adviseren in principe de huidige behandeladviezen van het RIVM te volgen. Indien chloroquine reeds gestart is op de verpleegafdeling wordt geadviseerd deze te continueren op de Intensive care. Gezien de interacties met andere veel gebruikte geneesmiddelen op de IC en bijwerkingen (zoals QT-tijd verlenging), dient start van chloroquine op de Intensive care op individuele gronden te worden afgewogen.

Opmerkingen ten aanzien van de geneesmiddelen:

- Chloroquine: veel gebruikt anti-malaria middel. Belangrijkste bijwerking: QT tijd verlenging die dagelijkse ECG monitoring behoeft. Kan enteraal worden toegediend via een maagsonde.
- Remdesivir: is een nucleoside analoog en heeft activiteit tegen onder andere Ebola en coronavirussen. Combinatietherapie met lopinavir/ritonavir wordt afgeraden, omdat nog niet duidelijk is welke interacties kunnen optreden. Remdesivir is nog niet geregistreerd als geneesmiddel, alleen verkrijgbaar via contact met het RIVM (LCI 030-2747000), die de behandelend arts de contactgegevens van de producent Gilead doorgeeft, 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 ziekenhuisapothek.

Daarnaast kan overwogen worden om immuun-modulerende behandeling te starten. Zoals ook bij ARDS 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 geven. 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).

Zowel op internationaal als nationaal niveau worden momenteel andere bestaande middelen (zowel tegen het virus als tegen de immuunreactie) geëvalueerd op hun therapeutisch potentieel. Een vaccin is nog niet beschikbaar voor patiënten. Corticosteroiden zijn veel gebruikt in China, maar er zijn vooralsnog geen aanwijzingen dat dit voordelen heeft.

Beademing/ECMO: NVIC adviseert om laagdrempelig tot intubatie over te gaan, en niet eerst HFNP of NIV te proberen als intubatie onvermijdelijk lijkt, ook in verband met de kans op verspreiding van het virus. 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 ECLS-commissie van de NVIC volgt de ontwikkelingen op dit gebied op de voet. Hun advies luidt op dit moment:

De WHO-statement schrijft dat bij patiënten met refractair hypoxisch respiratoir falen VV-ECLS overwogen kan worden. Als later blijkt dat de doodsoorzaak van COVID-19 vaker MOF is dan zal dit advies wellicht veranderen. Het is nog niet in te schatten waar de tekorten in het geval van een pandemie het meest prangend worden. Onze inschatting (ervaringen in Italië en Frankrijk) is dat ECLS niet direct de grootste tekorten zal opleveren. Als deze situatie verandert, zal de ECLS-commissie met een advies komen voor strengere criteria en een logistiek voor ECLS hardware en disposables. Over de PK/PD van de geadviseerde COVID-19 medicatie bij ECLS is geen relevante informatie beschikbaar op dit moment.

Co-infecties: bij presentatie volgen van de SWAB-richtlijn severe CAP. Houdt 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 te stoppen, maar wees alert op bacteriële superinfecties en invasieve Aspergillose (er is momenteel één patiënt gerapporteerd in Frankrijk). 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.

Belangrijk is te vermelden dat pneumococcen antigeen in de urine in Corona patiënten een vals positieve uitslag kan hebben.

3. Isolatiemaatregelen van patiënten, bescherming van medewerkers, een update

Zie de website van het RIVM voor updates <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>

Intubatie, maar ook het gebruik van HFNP en NIV met een mondneusmasker bij patiënten met COVID-19 wordt beschouwd als een hoog risico handeling. Intensivisten en anesthesiologen die potentiële patiënten intuberend wordt geadviseerd zich goed te beschermen, en vooral de spatbril niet te vergeten. Gesloten uitzuigsystemen worden sterk aanbevolen. Het vervoer van een patiënt door de ambulancedienst geschiedt in strikte isolatie.

* N.B. op basis van de huidige kennis ten aanzien van de transmissieroute van SARS-CoV-2 via druppels en (in)direct contact biedt een FFP1-masker voldoende bescherming voor gezondheidsmedewerkers die patiënten moeten verzorgen met COVID-19. Uitzonderingen hierop zijn (1) handelingen waarbij het bekend is dat veel aerosolen kunnen ontstaan, zoals bijvoorbeeld bronchoscopie, intubatie en handelingen die hoesten induceren, en (2) opname en verzorging op de intensive care. Voor deze handelingen wordt een FFP2-masker geadviseerd. Het is van groot belang voor de optimale inzet van personeel om op regelmatige tijden een update te geven over de stand van zaken in ziekenhuis en de regio. Training in het gebruik van mondmaskers en het aan- en uitdoen van beschermende kleding is bewezen effectief in het voorkomen van infecties bij werknemers.

Voor zorgprofessionals op de IC die recent in één van de risicogebieden (zoals bijv. Noord-Italië) met circulatie van het nieuwe coronavirus zijn geweest en/ of in het ziekenhuis mogelijk in (onbeschermd) contact zijn geweest met een patiënt die besmet bleek met het nieuwe coronavirus zijn duidelijke adviezen van kracht. Kijk voor de meest recente update op volgende website:

<https://www.rivm.nl/coronavirus/covid-19/informatie-voor-professionals>

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

- Het RIVM geeft informatie en antwoorden op veelgestelde vragen voor de Nederlandse situatie <https://www.rivm.nl/coronavirus/nieuw-coronavirus-in-China>
- Indien u vragen heeft over een verdenking op 2019-nCoV-infectie kunt u contact opnemen met het Landelijk Centrum Infectieziekten van het RIVM, via 030-2747000 (ook buiten kantooruren bereikbaar).
- Het European Center for Disease Control (ECDC) geeft informatie toegespitst op Europa <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>
- 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/>
- De WHO brengt dagelijks situation reports uit en verzamelt veel informatie op de website <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Het verslag van de WHO missie naar China geeft bruikbare informatie, ook over besmetting van ziekenhuismedewerkers en over IC patiënten <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- Op <https://promedmail.org> vindt u betrouwbare informatie over meerdere infectieziekten, waaronder 2019-nCoV. U kunt zich via de website aanmelden voor de emailservice.
- Op deze site vindt u betrouwbare real-time informatie via Johns Hopkins CSSE <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

de Taskforce Infectieuze 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

REFERENTIES

1. Arabi, Y.M., Murthy, S. & Webb, S. COVID-19: a novel coronavirus and a novel challenge for critical care. *Intensive Care Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05955-1>
2. Wang D, Hu B, Hu C et al (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
3. Yang X, Yu Y, Xu J et al (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)