

COVID-19 behandel principes

Jeroen Schouten MD PhD

Intensivist, Radboud Centre for Infectious Diseases

Te bespreken behandelingen

- *Anti virale behandeling*
- *Anti inflammatoire behandeling*
 - ✓ Steroïden
 - ✓ Tocilizumab
- *Anti biotische behandeling*
- *Anti stolling*

- *Anti delier behandeling*

Richtlijnen COVID voor Suriname

www.antibiotica.sr

Landelijk ICU protocol COVID-19 Suriname

1. Opname criteria ICU tijdens COVID-19

Stap 1: Overweeg contra indicaties voor IC opname

Absolute contra indicaties

- Patiënt wil niet op de IC opgenomen worden
- Levensverwachting < 1 jaar, bijvoorbeeld:
 - Eindstadium hartfalen (NYHA klasse IV)
 - Ernstige chronische longziekte (bijvoorbeeld COPD met verwachte basis FEV1

Antivirale behandeling in COVID-19?

1. Remdesivir
2. Chloroquine
3. Lopinavir/Ritonavir
4. Monoclonale antistoffen (Bamlanivimab/ etesevimib)
5. Convalescent plasma
5. Ivermectine

Why give steroids in COVID-19?

3 reasons why:

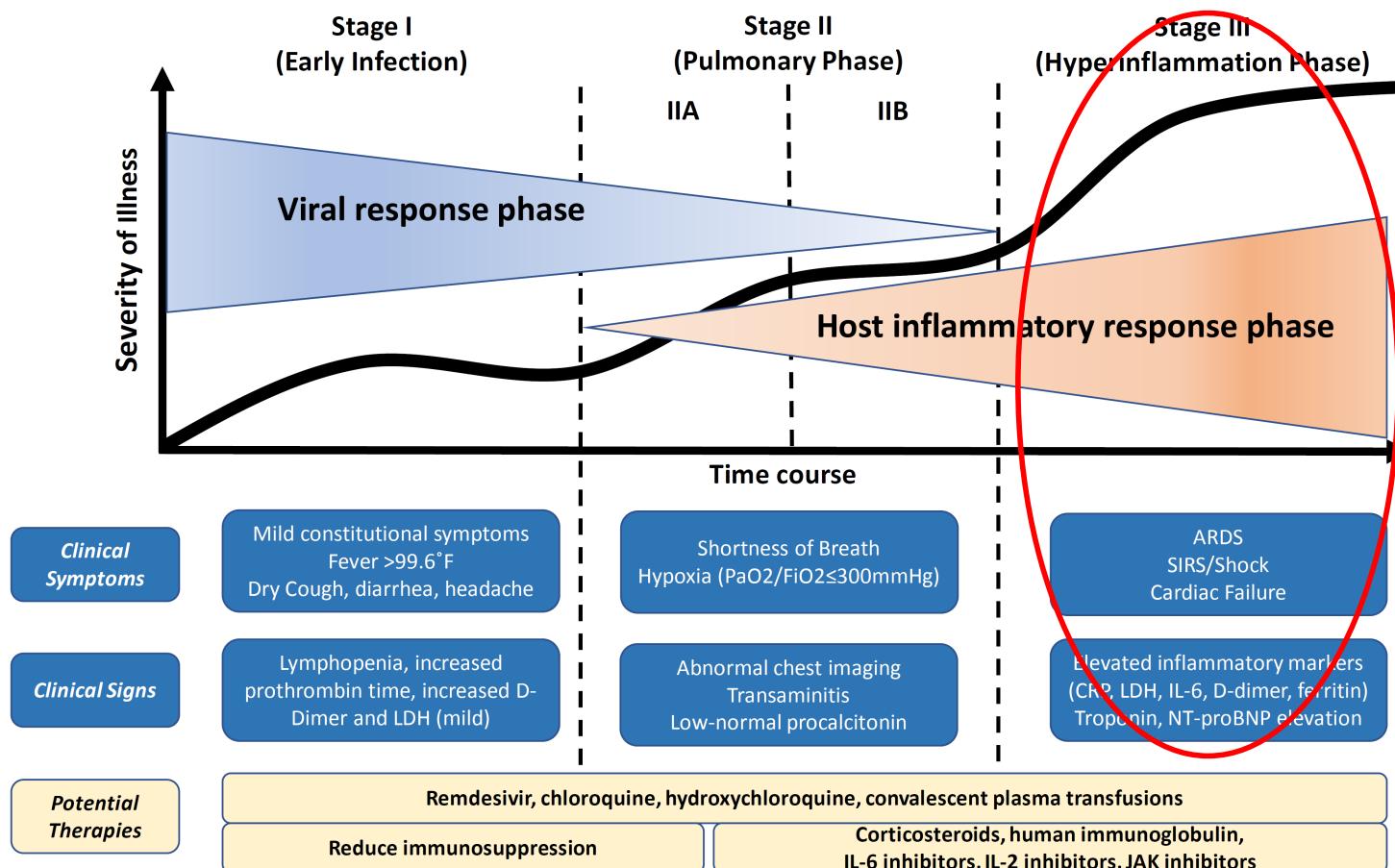
1. To treat suspected adrenal insufficiency in patients in shock
2. To modulate the immune response in the course of the disease
3. To prevent fibrosis in unresolving ARDS

Why give steroids in COVID-19?

3 reasons why:

1. To treat suspected adrenal insufficiency in patients in shock
2. To modulate the immune response in the course of the disease
3. To prevent fibrosis in unresolving ARDS

To modulate the immune system in the course of the disease



How does COVID-19 kill?

Is the virus itself — or the response by the patient's immune system?

On the one hand...

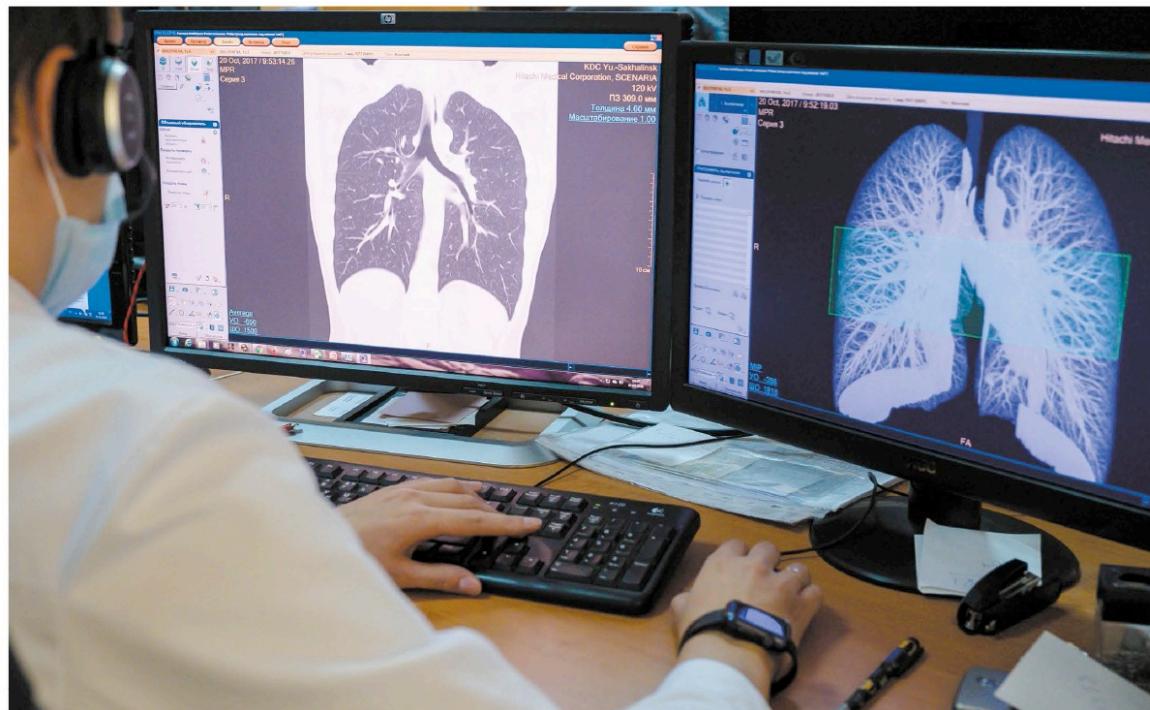
- Symptoms start to occur several days after infection
By then, collateral damage from the immune response may contribute to the illness

On the other hand....

- Risks to knock down the immune system at a time when it's battling an infection

The world this week

News in focus



SERGEI KRASNOKHOROV/TASS/GETTY

The coronavirus ravages the lungs of people with the infection.

HOW DOES COVID-19 KILL? UNCERTAINTY HAMPERS DOCTORS' ABILITY TO CHOOSE TREATMENTS

Physicians are reaching for drugs that dampen immune responses – but that can undermine the body's own fight against the coronavirus.

The trial that changed everything...

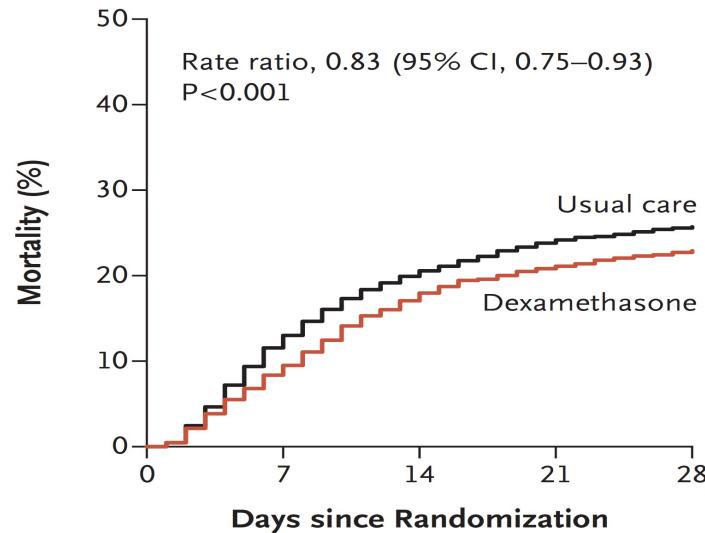
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

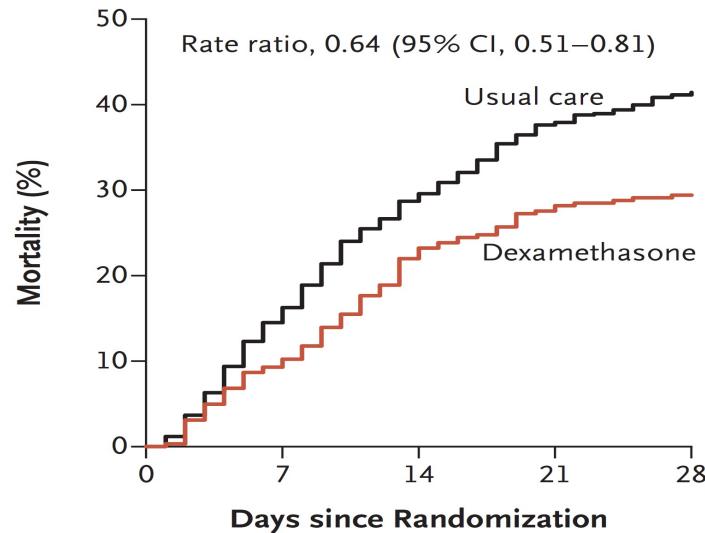
Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report

The RECOVERY Collaborative Group*

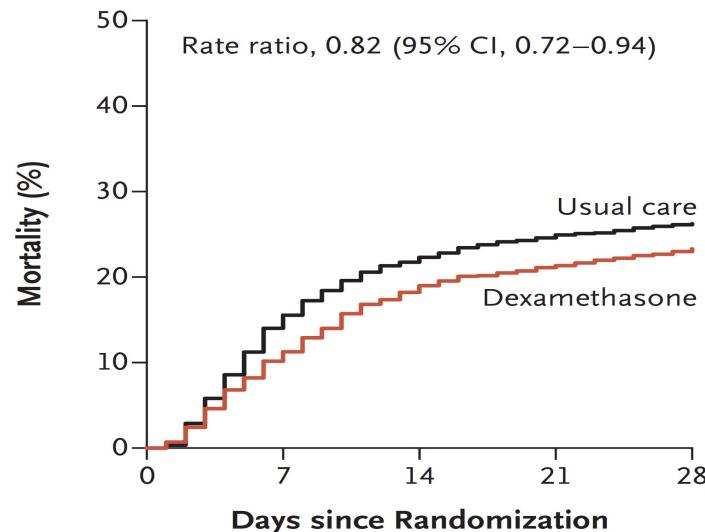
- 6425 COVID-19 patients in the hospital
- Treatment (2:1 ratio)
 - Standard of care (n=4321)
 - Standard of care + dexamethasone (1 dd 6 mg for 10 days/discharge, n=2104)

A All Participants (N=6425)**No. at Risk**

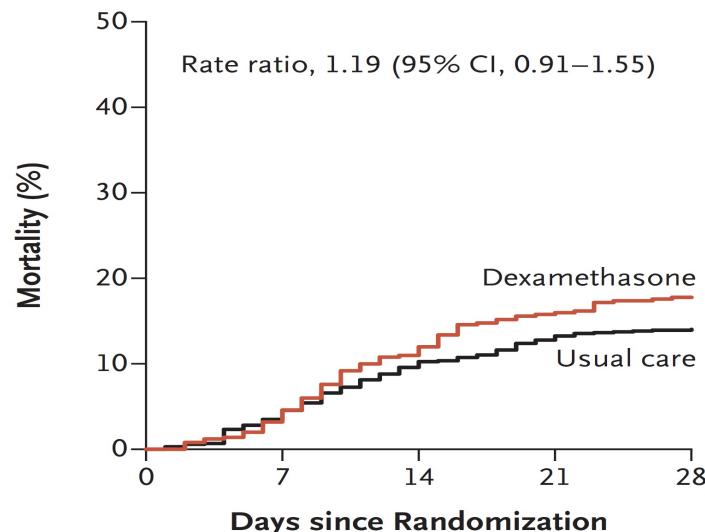
	0	7	14	21	28
Usual care	4321	3754	3427	3271	3205
Dexamethasone	2104	1903	1725	1659	1621

B Invasive Mechanical Ventilation (N=1007)**No. at Risk**

	0	7	14	21	28
Usual care	683	572	481	424	400
Dexamethasone	324	290	248	232	228

C Oxygen Only (N=3883)**No. at Risk**

	0	7	14	21	28
Usual care	2604	2195	2018	1950	1916
Dexamethasone	1279	1135	1036	1006	981

D No Oxygen Received (N=1535)**No. at Risk**

	0	7	14	21	28
Usual care	1034	987	928	897	889
Dexamethasone	501	478	441	421	412

Nog een positieve trial...

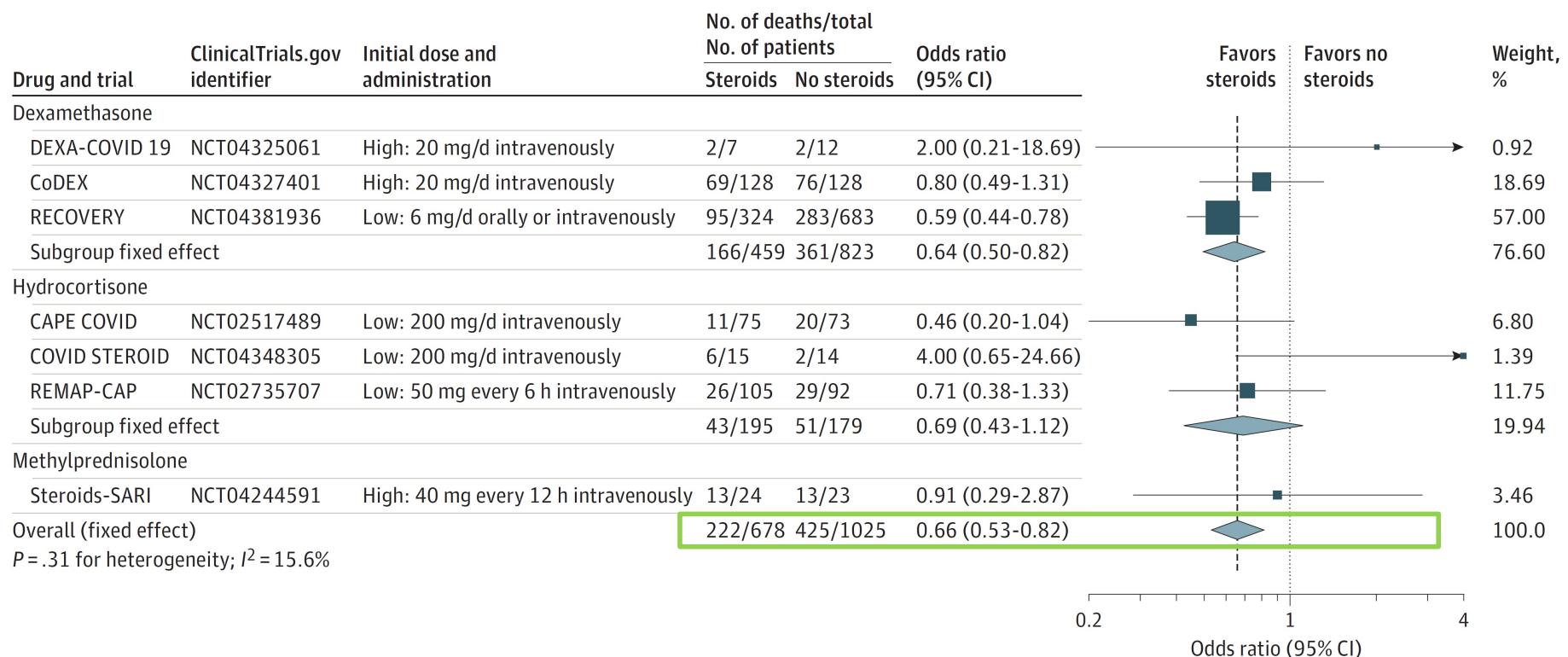
JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Meta-analysis

The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group

- 1703 COVID-19 patienten admitted to the ICU
- Treatment:
 - Dexamethasone
 - Hydrocortisone
 - Methylprednisolone

28-dagen mortaliteit



Sterne et al., JAMA 2020

Why give steroids in COVID-19?

3 reasons why:

1. To treat suspected adrenal insufficiency in patients in shock
2. To modulate the immune response in the course of the disease
3. To prevent fibrosis in unresolving ARDS

Tipping the balance in COVID-19 associated ARDS

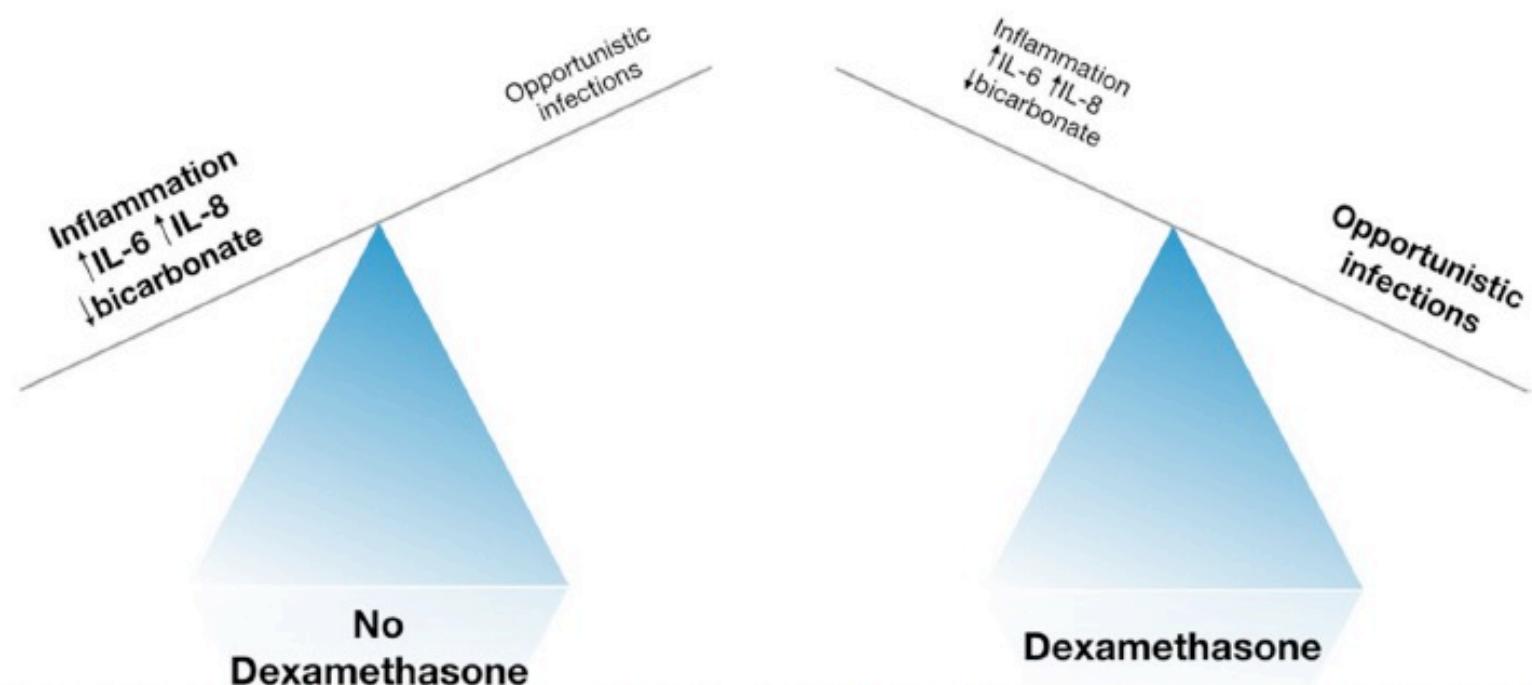
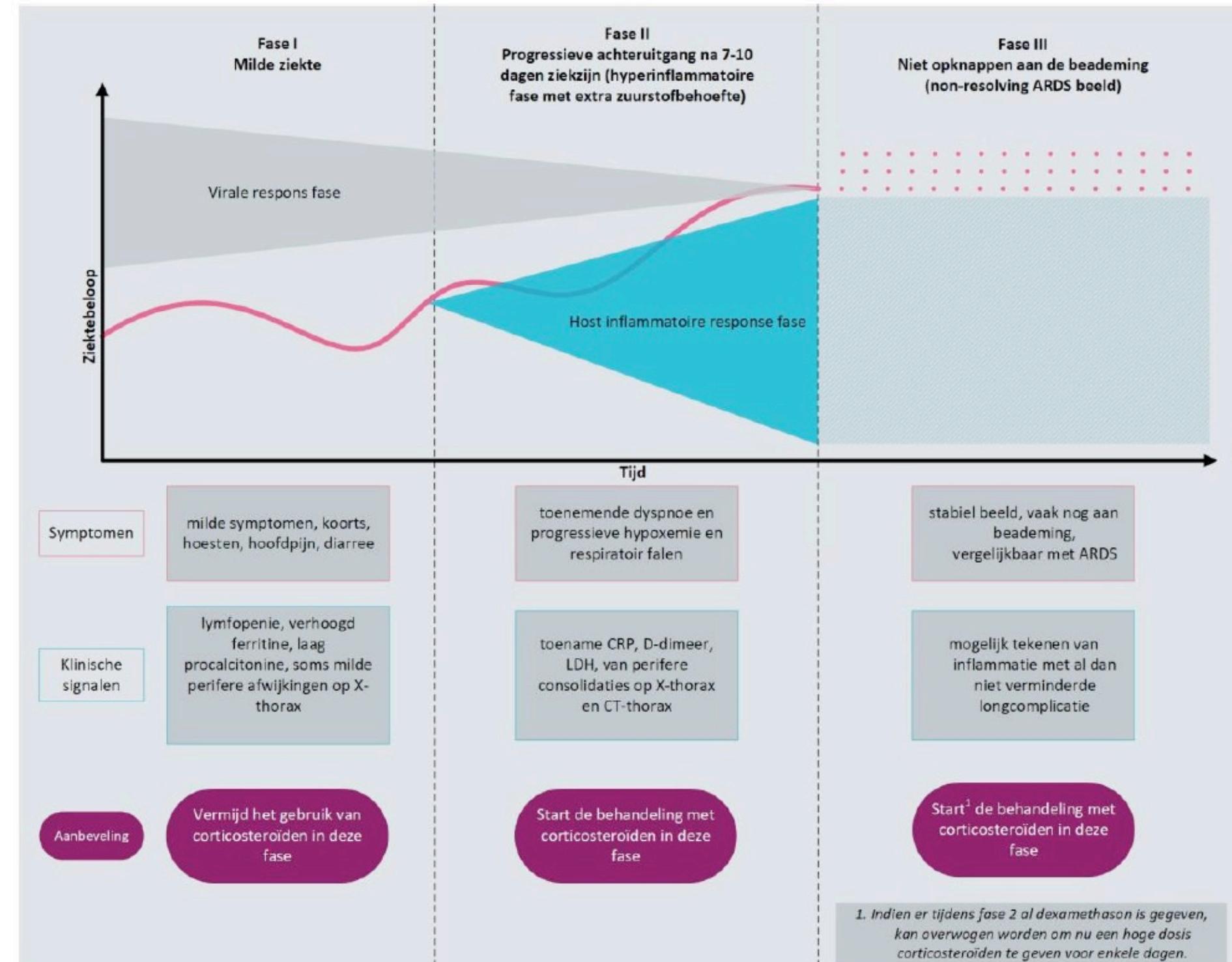


Fig. 2 The balance between suppressing the inflammatory response in COVID-19-associated ARDS and the risk of secondary infections due to corticosteroid use



Why give steroids in COVID-19?

3. To prevent fibrosis in unresolving ARDS

- Eerst uitsluiten andere diagnose
 - ✓ Infectie (bacteriëel, schimmel, viraal)
 - ✓ Longembolie
 - ✓ Pneumothorax
- Lichamelijk onderzoek / Beademing
 - ✓ Afname compliance
 - ✓ Toename pCO₂, persistente hypoxie
- Dan pas corticosteroïden... (7-10 dagen na eerste dexa kuur)

ARDS beloop te beïnvloeden met corticosteroiden;

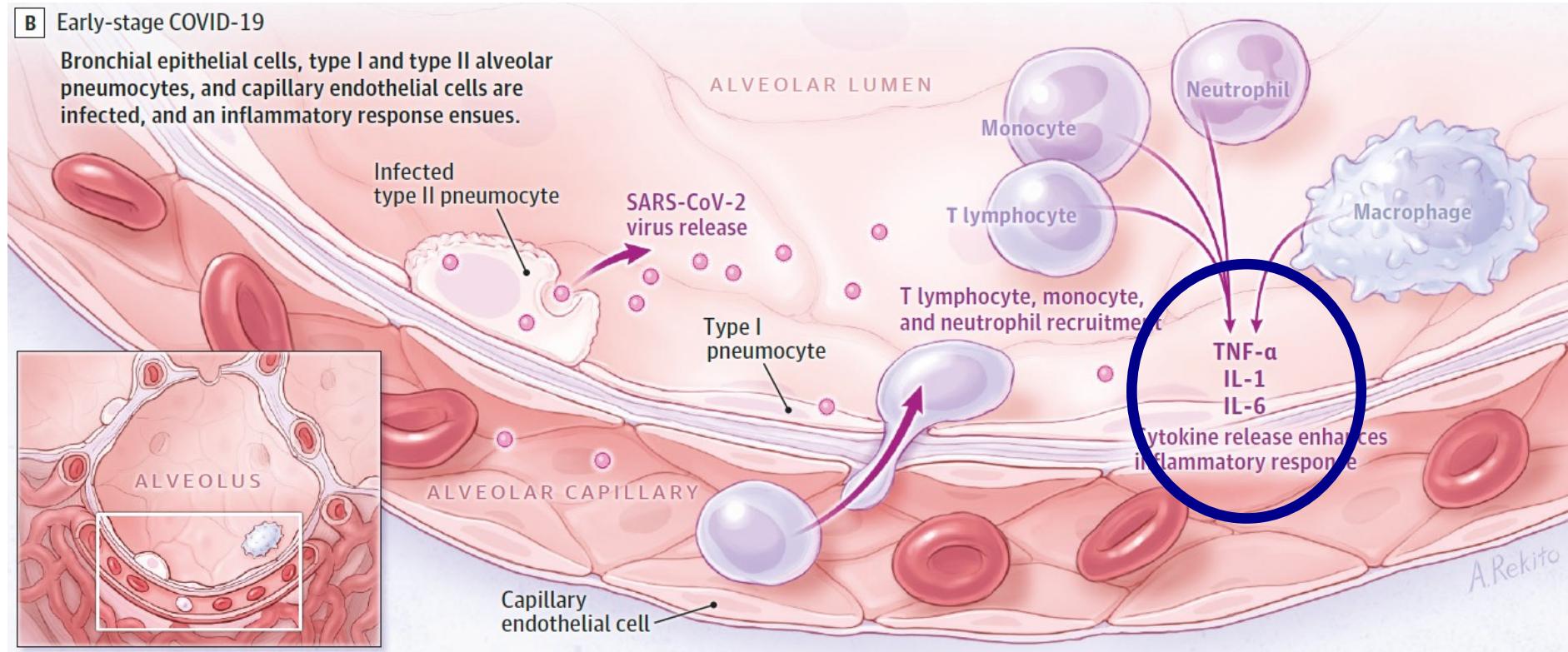
Absolute voorwaarden

- COVID en invasieve beademing
- Geen superinfecties

SWAB advies: bij COVID-19 patiënten waarbij zuurstoftoediening geïndiceerd is vanwege saturatiedaling, en met name bij noodzaak tot mechanische ventilatie, is behandeling met dexamethason 6 mg per dag gedurende maximaal 10 dagen, een behandeloptie.

Bij progressie naar fibrose 2-3 weken na opname (dalende compliance, geen aanwijzingen voor hyperinflammatie of infectie, geen longembolieën) op de IC wordt gestart met Prednison 2mg/kg gedurende één week en daarna erna 1 mg/kg gedurende een week, erna afbouwschema op basis van klinische beloop

Tocilizumab



Wiersinga et al. JAMA. 2020;324(8):782-793

Vroege studies

klein (< 250 patiënten)
wel vooral afdelings patiënten
geen corticosteroïden erbij

- +：“toch wel verschillen”
- ：“niks significant”



REMAP-CAP

april/november 2020 (778 ptn)

IC patiënten

succes

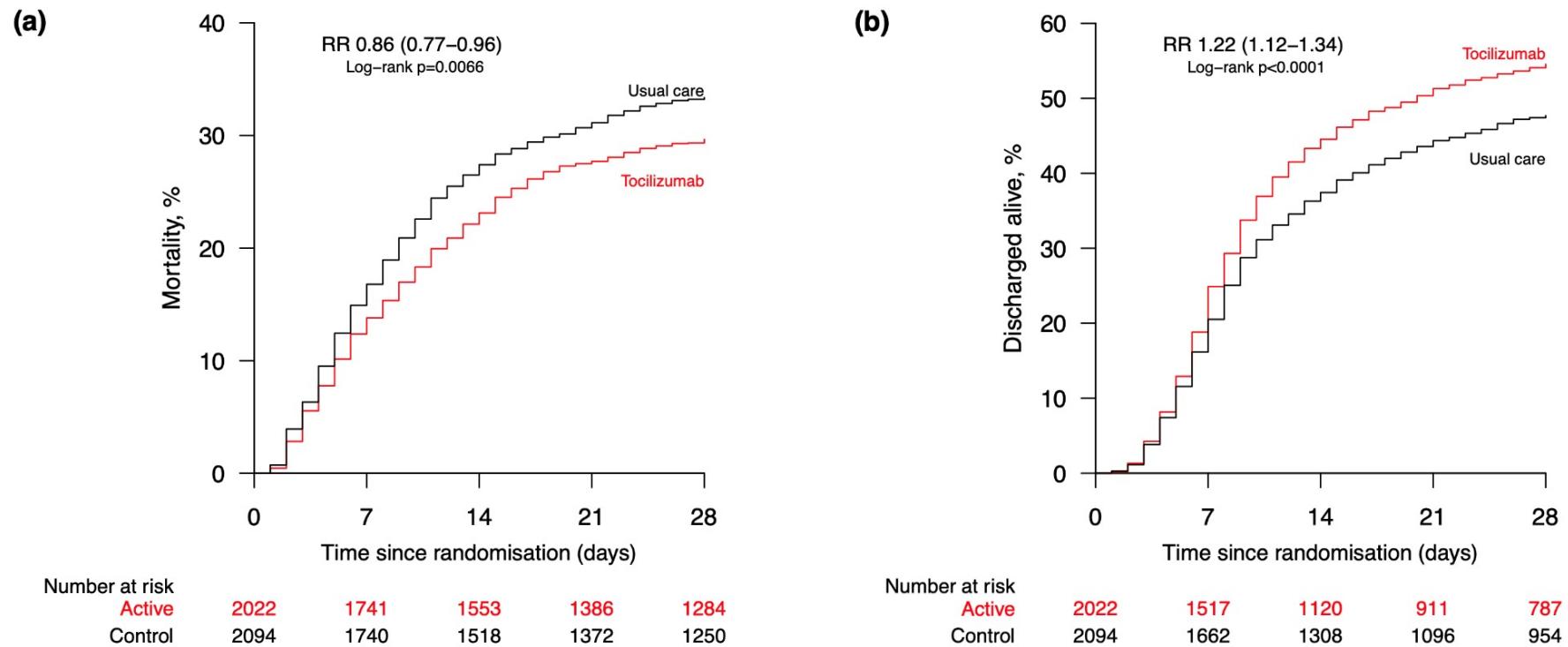
minder sterfte (NNT 12)

minder dagen aan beademing op de IC

minder progressie naar IMV

Gordon, A et al. (2021), *NEJM* (published online February 25th)

RECOVERY - preprint

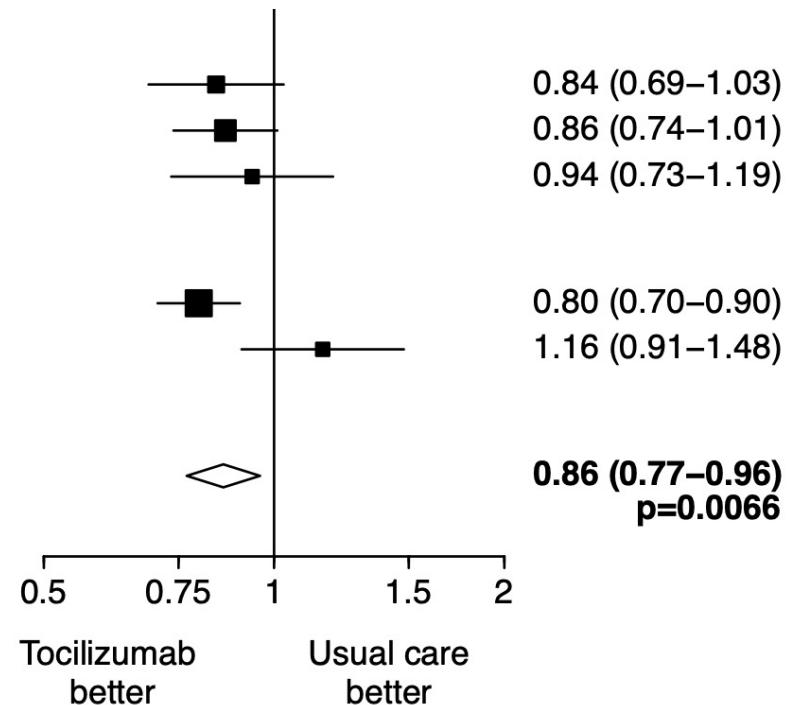


Respiratory support at randomization ($\chi^2=0.4$; $p=0.52$)

No ventilator support*	175/935 (19%)	202/933 (22%)		0.84 (0.69–1.03)
Non-invasive ventilation†	296/819 (36%)	350/867 (40%)		0.86 (0.74–1.01)
Invasive mechanical ventilation‡	125/268 (47%)	142/294 (48%)		0.94 (0.73–1.19)

Use of corticosteroids\$ ($\chi^2=7.1$; $p=0.01$)

Yes	457/1664 (27%)	565/1721 (33%)		0.80 (0.70–0.90)
No	139/357 (39%)	127/367 (35%)		1.16 (0.91–1.48)
Unknown	0/1 (0%)	2/6 (33%)		

All participants **596/2022 (29%)** **694/2094 (33%)**

Conclusies

Tocilizumab voorkomt sterfte, progressie naar beademing en vermindert IC ligduur bij COVID-19 patiënten

als je het met **steroïden** geeft

aan patiënten in het ziekenhuis die het **met zuurstof en steroïden niet reden**

De dosis is vastgesteld op eenmalig 400 mg IV binnen 24 uur na verslechtering

Protocol staat nu online (www.antibiotica.sr)

Bacteriëmie bij COVID patienten op de IC

Purpose: to investigate the risk of ICU bloodstream infection (BSI) in critically ill COVID-19 patients compared to non-COVID-19 patients.

Method: prospective matched case-cohort study from a large ICU cohort in France.
Critically ill COVID-19 patients were matched with similar non-COVID-19 patients.
ICU-BSI was defined by an infection onset occurring > 48 h after ICU admission.

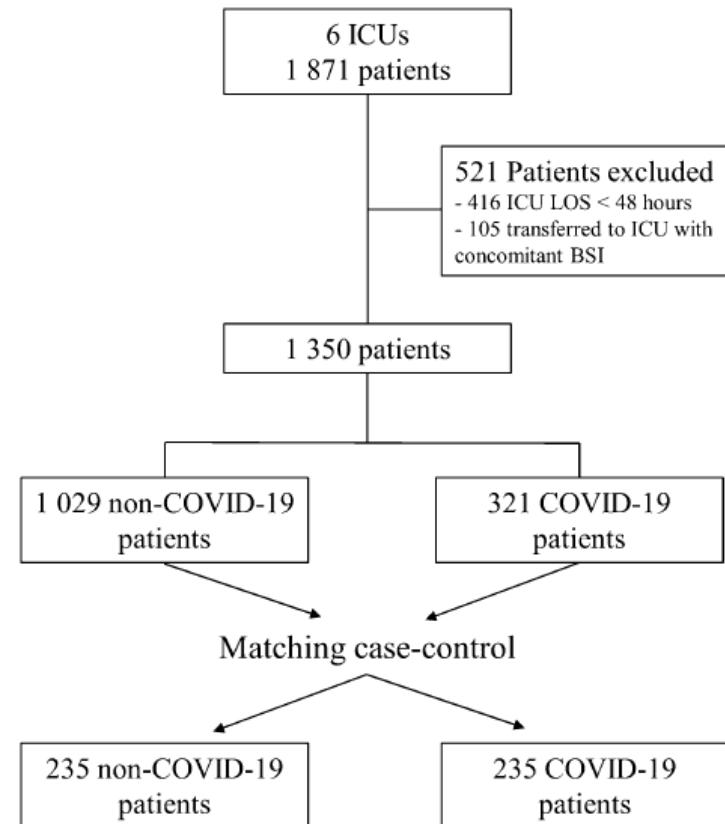
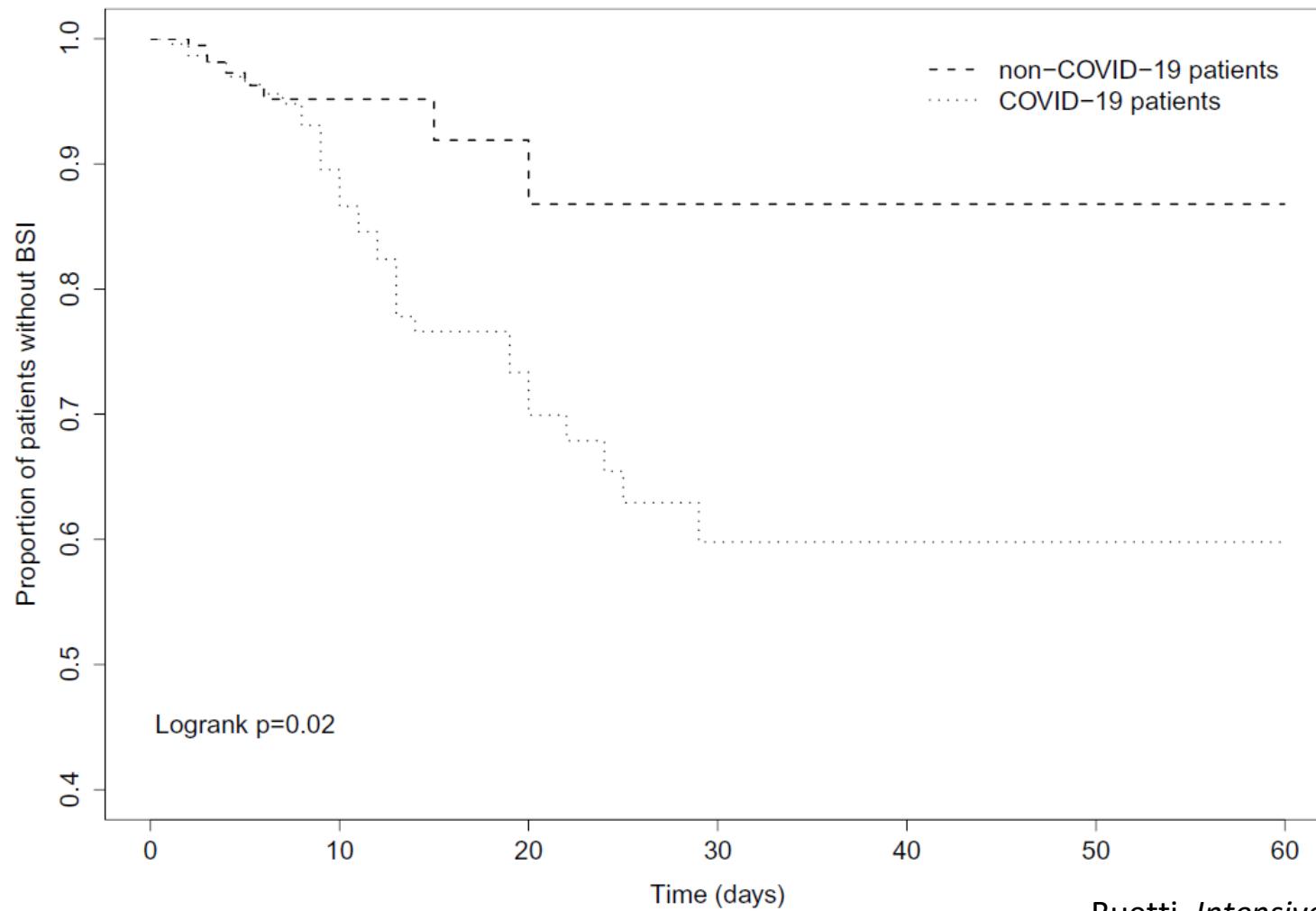


Fig. 1 Flowchart. *ICU* intensive care unit, *LOS* length of stay, *BSI* bloodstream infection

COVID-19 and non-COVID-19 critically ill patients a large French ICU cohort



Buetti, *Intensive Care Med*

Radboudumc

COVID-19 and non-COVID-19 critically ill patients a large French ICU cohort

	Non-COVID-19	COVID-19
Microorganisms identified (n = 48)*		
Coagulase-negative Staphylococci	2 (22.2)	14 (35.9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (11.1)	3 (7.7)
<i>Enterococcus</i> spp	0 (0)	4 (10.3)
Other Gram-positive	3 (33.3)	3 (7.7)
<i>Enterobacteriales</i>	2 (22.2)	5 (12.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (11.1)	5 (12.8)
Anaerobic bacteria	0 (0)	1 (2.6)
<i>Candida albicans</i>	0 (0)	4 (10.3)
Source of infection (n = 46)**		
Intra-abdominal	1 (12.5)	1 (2.6)
Skin/soft tissue	0 (0)	2 (5.3)
CRBSI	2 (25)	8 (21.1)
Pulmonary	3 (37.5)	8 (21.1)
Urinary tract	0 (0)	1 (2.6)
Unknown	2 (25)	18 (47.4)

COVID-19 and non-COVID-19 critically ill patients a large French ICU cohort

	Non-COVID-19 (<i>n</i> =235)	COVID-19 (<i>n</i> =235)	<i>p</i> value
Length of stay ICU, mean days [IQR]	6 [4; 11]	9 [5; 20]	< 0.0001
ICU-BSI, <i>n</i> (%)	8 (3.4)	35 (14.9)	< 0.0001
Time between ICU admission and BSI, median days [IQR]	6.5 [5; 12.5]	12 [9; 16]	0.086 [§]
Mortality day-60, <i>n</i> (%)	38 (16.2)	84 (35.7)	< 0.0001
Mortality day-60 among BSIs, <i>n</i> (%)	2 (25.0)	25 (71.4)	0.037 [§]

Among COVID-19 patients, a significantly increased risk for ICU-BSI was detected in patients who received tocilizumab or anakinra (sHR 3.20, 95% CI 1.31–7.81, *p* = 0.011) but not corticosteroids.

Variable	Unadjusted	<i>P</i>	Adjusted	<i>P</i>
	cause-specific HR (95% CI)		cause-specific HR (95% CI)	
Age in years	1.00 (0.96-1.04)	0.970		
Male gender	1.60 (0.65-3.94)	0.304		
Diabetes mellitus	2.76 (1.09-6.98)	0.032	2.22 (0.80-6.20)	0.127
Hypertension	0.89 (0.43-1.85)	0.755		
Respiratory disease	1.87 (0.54-6.43)	0.323		
Moderate/severe liver failure	6.71 (0.77-58.29)	0.084	6.36 (0.59-68.39)	0.127
Solid cancer	2.71 (0.35-20.99)	0.340		
Hematological malignancy	**	-		
Hospital stay before ICU admission in days	1.02 (0.98-1.08)	0.339		
SOFA score	1.00 (0.80-1.25)	0.996		
Antibiotic therapy	**	-		
Anti-inflammatory treatment		0.002		0.003
Methylprednisolone	4.48 (1.38-14.56)		3.95 (1.20-13.03)	
Tocilizumab	1.21 (0.44-3.30)		1.07 (0.38-3.04)	
Both of them	10.84 (2.79-42.08)		10.69 (2.71-42.17)	
None of them	(ref)		(ref)	

Conclusion

- ICU patients with COVID-19 are more prone to develop bacterial co-infections (later in course, NOT on admission)
- Most common pathogens CNS and enterococci
- Often no primary source detected: ? contamination
- Anti-inflammatory treatment is a riskfactor

Antistolling bij COVID-19

Tromboseprophylaxe op de verpleegafdeling

- Geef tromboseprophylaxe aan alle patiënten opgenomen met een COVID-19, ongeacht de Padua score.
- Er is op dit moment nog geen goed advies te geven over de hoogte van de dosering; zowel de lage als de hoge dosis tromboseprophylaxe kan worden voorgeschreven
- Geef aan patiënten met een lichaamsgewicht van ≥ 100 kg of hoger (op farmacodynamische gronden) een dosisverdubbeling t.o.v. patiënten < 100 kg bij patiënten met een lage dosis prophylaxe.

Tromboseprophylaxe op de verpleegafdeling

- Geef tromboseprophylaxe
Padua score
- Fracturen
- **Tromboseprophylaxe**

Tromboseprophylaxe op de verpleegafdeling

Geef tromboseprophylaxe aan alle patiënten opgenomen met een COVID-19, ongeacht de Padua score.

Tromboseprophylaxe op de ICU

Gewicht < 100 kg 1 dd 5000 IE dalteparine sc
Gewicht ≥ 100 kg 2 dd 5000 IE dalteparine sc

- Bij verhoogd bloedingsrisico bijvoorbeeld trombopenie <30 × 10⁹/L overwogen worden iom hematoloog.
- kan een trombocytentransfusie tot trombo's <30 × 10⁹/L nodig zijn bij ernstige nierinsufficiëntie bv. eGFR <30 ml /min geen dosisaanpassing, dit is o.i.

Tromboseprophylaxe op de verpleegafdeling

Geef tromboseprophylaxe aan alle patiënten opgenomen met een COVID-19, ongeacht de Padua score.

...odynamische
...en met een lage dosis

11. Antistolling in de verpleegafdeling

Trc

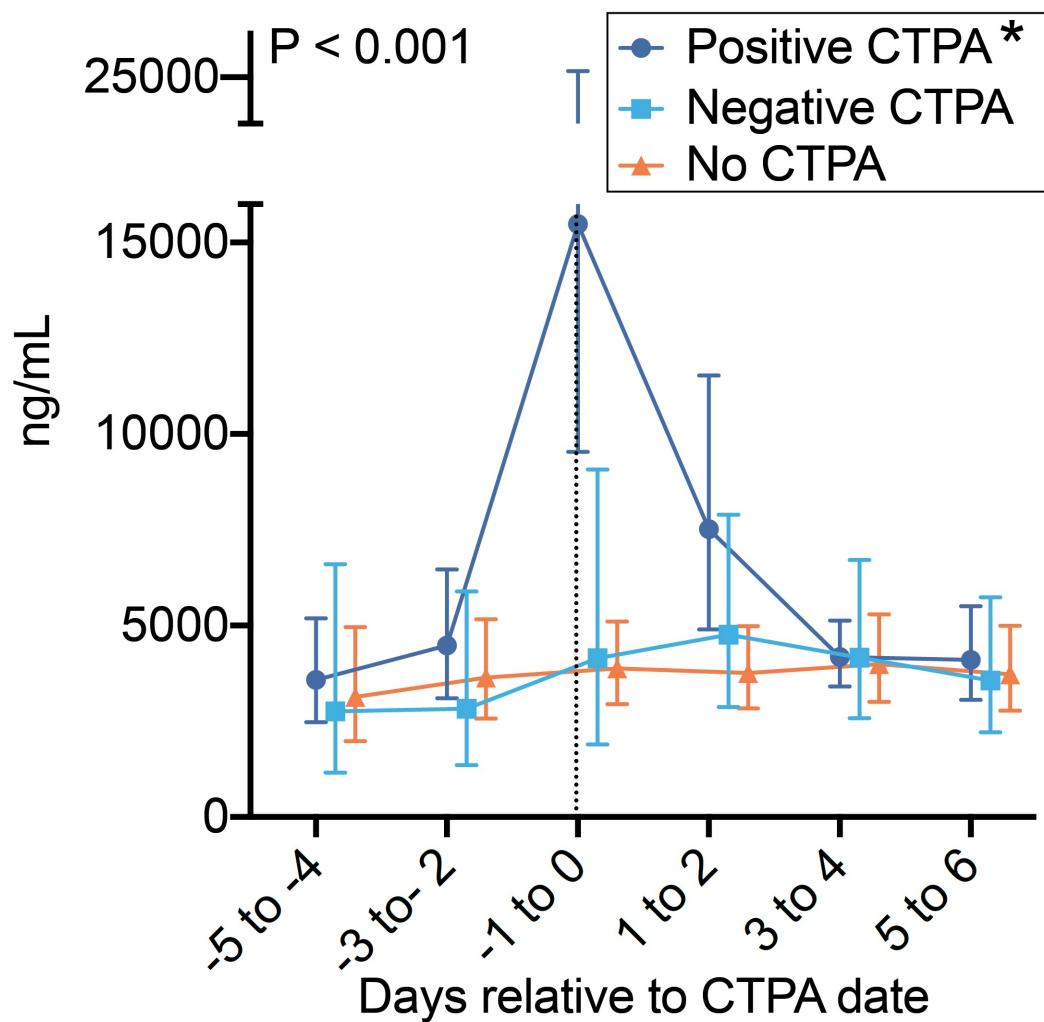
Alle ICU COVID-19 patiënten ontvangen therapeutische antistolling

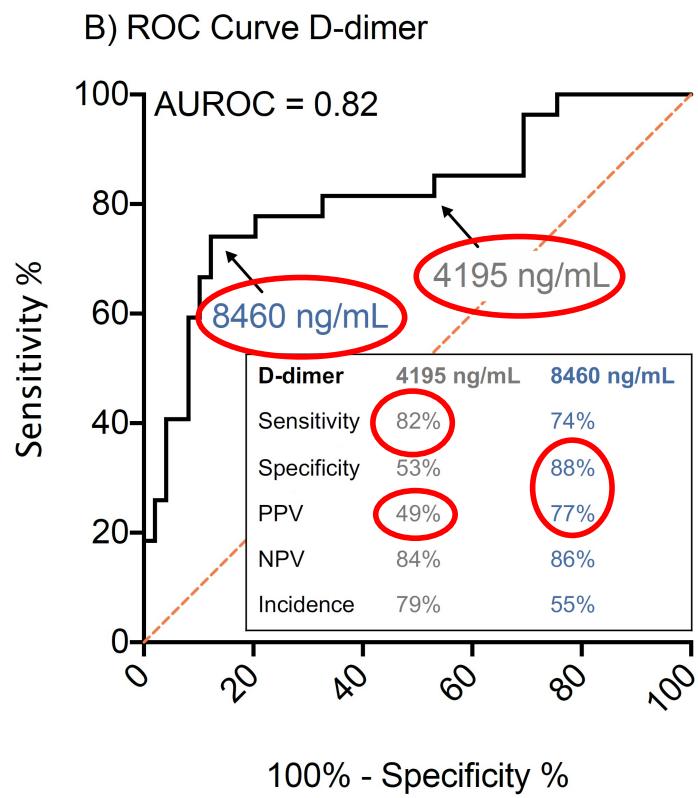
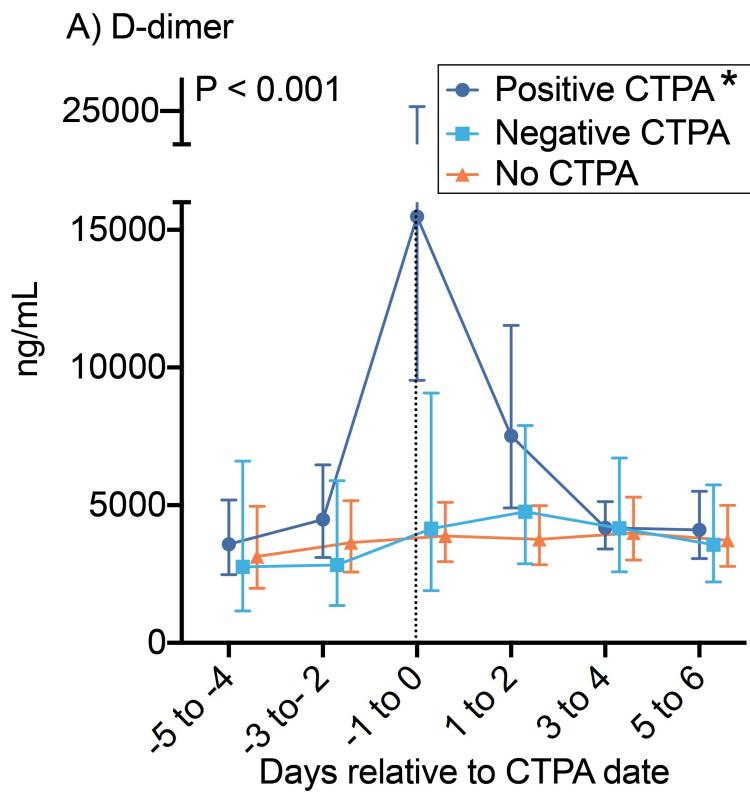
- Geef aan patiënten opgenomen met een COVID-19, ongeacht de hoogte van de dosering; zowel invenitieven als venen.
- 2 dd 5700 IE Nadroparine(fraxiparine) SC (06.00 en 18.00 uur)
- Opgeleide gewicht bepalen: > 90 KG 2 dd 8550 IE SC
- Grondslag voor antistolling: dynamische profylaxe.

Helpt het volgen van D-dimeer level om thrombose te voorspellen?

- 76 consecutive mechanically ventilated COVID-19 patients
- D-dimer measured 3x/week in all patients
- A CT-scan was performed based on an increase in D-dimer levels and/or worsening of ventilatory parameters
 - ✓ 27 patients with a CT-confirmed PE
 - ✓ 12 patients with negative CT
 - ✓ 37 patients in whom no CT was performed

A) D-dimer





Conclusion

- Volg de landelijke richtlijn !
- Geen evidence voor lage of hoge profylaxe
- D-dimeer is nuttig als screening bij afwezige CRT diagnostiek
- Let op! bloedingen komen veel voor. Standaard therapeutische antistolling op IC is waarschijnlijk contra geïndiceerd!

Te bespreken behandelingen

- *Anti virale behandeling*
- *Anti inflammatoire behandeling*
 - Steroïden
 - Tocilizumab
- *Anti biotische behandeling*
- *Anti stolling*

- *Anti delier behandeling*