

Beademing bij COVID-19

NVIC advies op basis van expert opinion

Versie: 02 april 2020

Leo Heunks, Amsterdam UMC, Amsterdam

Rik Endeman, Erasmus MC, Rotterdam

Hans van der Hoeven, Radboudumc, Nijmegen

Introductie

Infectie met het corona-SARS-2 virus kan leiden tot COVID-19 dat vooral gekenmerkt wordt door respiratoire klachten, in het uiterste geval ARDS. Dit document geeft adviezen voor beademing van patiënten met ARDS ten gevolge van COVID-19. De belangrijkste reden voor een separaat document, naast bestaande richtlijnen voor beademing van ARDS patiënten, is dat een aantal fysiologische karakteristieken bij deze patiënten anders lijkt dan de reguliere ARDS patiënt. De adviezen gegeven in dit document zijn gebaseerd beschrijvingen van de respiratoire fysiologie van deze patiënten en dus vooral “expert opinion”. Het document is niet opgesteld volgens zogenaamde criteria van “*evidence based medicine*”. De belangrijkste reden is dat er weinig studies verricht zijn bij beademde COVID patiënten en ook de tijd niet beschikbaar is om een zeer uitgebreid document samen te stellen. Omdat de NVIC en individuele leden met expertise op het gebied van beademing veel vragen kregen van collega’s over beademing bij COVID-19 is besloten dit document op te stellen. Het is belangrijk te realiseren dat inzichten snel kunnen veranderen en we zullen document regelmatig aanpassen waar nodig. Dit document beschrijft niet de toepassing van meer complexe of uitzonderlijke technieken, waaronder transpulmonale drukmetingen, ECMO, ECCO₂R et cetera.

Publicaties en observaties door auteurs suggereren een aantal opvallende verschillen tussen “klassiek” ARDS en ARDS bij COVID-19 (1, 2). Deze kunnen als volgt samengevat worden:

1. Hoge pulmonale shunt fractie

2. Hoge respiratoire compliantie; dus lage driving pressure
3. Laag potentieel tot rekruteren door middel van PEEP

Dit heeft consequenties voor de wijze van beademing.

I. VOORKOMEN VAN INTUBATIE

Voorkomen van endotracheale intubatie is in het belang voor de patiënt, maar gezien de pandemie ook van belang om beademingsmachines beschikbaar te houden voor patiënten zonder alternatief. Het gebruik van “high flow nasal canula” (HFNC), non-invasieve beademing en CPAP zou hierin een rol kunnen spelen. In een aantal centra worden deze technieken niet toegepast vanwege zorgen om besmetting van personeel door de hoge flow. Hiervoor is geen overtuigend bewijs in de literatuur en bench studies suggereren dat verspreiding van aerosolen over grote afstand beperkt is (en veel minder dan bij hoesten) (3). Een uitgebreide discussie hierover valt buiten bestek van het document, maar goede bescherming van personeel, inclusief FFP-2 masker, zeker bij gebruik van deze toepassingen is belangrijk.

Gezien eerdere studies met HFNC bij pneumonie (4, 5) en recente ervaringen in landen met veel COVID patiënten, adviseren wij HFNC te overwegen bij persisterende hypoxemie ondanks low-flow zuurstof toediening om intubatie te voorkomen (3).

De kans op falen lijkt $\pm 75\%$, dus goede monitoring van de patiënt is aangewezen. Frequentie monitoring van oxygenatie (SpO_2) en ademarheid (ademfrequentie) is het minimum.

Gebruik van non-invasieve beademing bij patiënten met pneumonie leidt tot hogere mortaliteit in vergelijking tot HFNC (4). Wij adviseren daarop terughoudend te zijn met toepassing van NIV bij deze COVID-19. Indien HFNC niet beschikbaar is kan een korte trial met NIV overwogen worden.

Het gebruik van de helm als interface voor CPAP of NIV kan uitkomsten van patiënten met ARDS verbeteren (6). Ook tijdens deze COVID-19 pandemie is de helm veel gebruikt in Italië en enkele centra in Nederland. De helm wordt over het algemeen goed verdragen en is eenvoudig in het gebruik, met name bij CPAP. Indien gebruikt voor NIV (dus met pressure support) moet voldoende inspiratoire support gegeven worden ($>10\text{cmH}_2\text{O}$). Adequate training met helm is belangrijk om hoge dode ruimte ventilatie te voorkomen.

II. INVASIEVE BEADEMING

A. Teugvolume

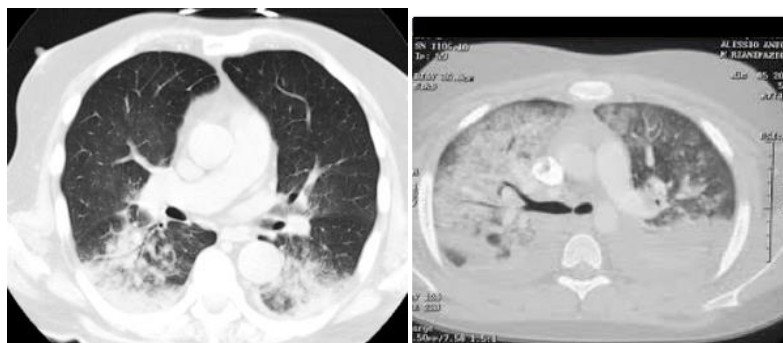
De hoeksteen van long-protectief beademen is laag teug volume, gewoonlijk gedefinieerd als ± 6 ml/Kg ideaal gewicht (*ARMA trial, NEJM 2000*). Er is geen reden aan te nemen dat bij COVID hiervan afgeweken moet worden. Belangrijk is om ideaal lichaamsgewicht te gebruiken:

$$PBW_{\text{Man}}: 0.9 * (\text{length}-152) + 50 \text{ (Kg)}$$

$$PBW_{\text{vrouw}}: 0.9 * (\text{length}-152) + 45 \text{ (Kg)}$$

Een gevolg van lage teugvolume is het ontstaan van hypercapnische acidose. Om dit te beperken kan ademfrequentie verhoogd worden tot ± 30 /min. Let op ontwikkeling van intrinsic PEEP wanneer expiratoire flow niet terugkomt naar 0 L/sec. Indien ondanks verhogen van ademfrequentie respiratoire acidose persisteert, wordt dit geaccepteerd (permissive hypercapnia). Een ondergrens voor pH is niet bekend, maar er zijn geen aanwijzingen dat pH tot 7.20 schadelijk is (m.u.v. patiënten met verhoogde intra-craniele druk en pulmonale hypertensie). Dus geadviseerd wordt geen concessies te doen aan teugvolume zolang pH >7.20.

Beademing geïnduceerde longschade is niet alleen afhankelijk van het teugvolume. Dat is te illustreren met onderstaande CT-thorax opnames van twee patiënten met ARDS (niet perse COVID-19).



Beide patiënten voldoen aan criteria ARDS en hebben ideaal lichaamsgewicht van 70 Kg. Dus ideaal teugvolume is $6 * 70 = 420$ ml. Het is echter duidelijk dat datzelfde teugvolume zich in de longen van de patiënt links zich over veel meer longweefsel zal verdelen dan patiënt in rechter plaatje. In patiënt rechts zal zelfde teugvolume veel meer rek op gezond longweefsel geven. Daarom wordt naast teug volume ook inspiratiedruk gemeten in kader van long-protectieve beademing. Twee drukken zijn belangrijk: Eind-inspiratoire plateaudruk en de “driving pressure”.

B. Eind-inspiratoire plateaudruk

De eind-inspiratoire druk kan gemeten worden door uitvoeren van een eind-inspiratoire hold met de beademingsmachine. Dit leidt tot tijdelijk stoppen van de flow, waardoor de druk in alveolus gelijk is aan druk op de machine. De plateaudruk kan gebruikt worden als maat voor alveolaire distensie. In de literatuur wordt waarde $<28\text{cmH}_2\text{O}$ geadviseerd.

C. Driving pressure

De driving pressure is het verschil in (alveolaire) druk tussen inspiratie en expiratie. In een studie (multilevel mediation analysis) met 3562 ARDS patiënten bleek driving pressure een goede voorspeller van mortaliteit (zelfs beter dan teugvolume/ ideaal gewicht) (7). Hoewel dit geen randomized controlled trial betreft is er een goede fysiologische rationale om driving pressure in strategie van long-protectief beademen te betrekken.

De driving pressure wordt berekend door eind-inspiratoire plateaudruk (zie boven) te verminderen met totale PEEP:

$$DP = P_{\text{plat}} - P_{\text{EEPtot}}$$

De studie van Amato (7) suggereert dat hoe lager de driving pressure des te lager de mortaliteit. Het advies is driving pressure $<15\text{cmH}_2\text{O}$.

Patiënten met COVID worden over het algemeen gekenmerkt door relatief een lage driving pressure en waarde van driving pressure bij deze populatie is niet specifiek onderzocht. Een maximale driving pressure van $15\text{cmH}_2\text{O}$, lijkt redelijk, maar lager heeft de voorkeur (m.a.w. streef zeker niet naar een DP van $15\text{cmH}_2\text{O}$ indien die al lager is).

D. PEEP

Het juiste PEEP nivo bij ARDS is nog onderwerp van discussie. Idealiter zou gebruik gemaakt kunnen worden van specifieke monitoring technieken om juiste PEEP nivo te selecteren. Slechts een beperkt aantal centra heeft deze technieken (b.v. elektrische impedantie tomografie (EIT), oesofagusballon, FRC meting) in de klinische zorg geïmplementeerd en daarom wordt dit niet besproken in dit document. Indien wel beschikbaar kunnen deze technieken toegepast worden voor PEEP titratie.

Enkele studies hebben effect van PEEP op oxygenatie en ademmechanica onderzocht bij COVID-19 patiënten (1). Hoewel er zeker sprake zal zijn van selectie bias, lijken beperkt aantal patiënten te rekruteren op hoge PEEP. Voor patiënten met weinig potentieel tot rekruteren van longweefsel en relatief hoge compliantie van het respiratoire systeem lijkt een relatief lage PEEP te adviseren. Er kan bijvoorbeeld gebruik gemaakt worden van de ARDSNet lage PEEP / hoge FiO₂ tabel:

Lower PEEP/higher FiO₂

FiO₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FiO₂	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	14	14	14	16	18	18-24

Ref: http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf

Het nadeel van lage PEEP kan zijn dat potentieel rekruteerbaar longweefsel gecollabeerd blijft, met name bij patiënten met zeer uitgebreide consolidaties of lage compliantie van de thoraxwand (bv hoge BMI, ascites, oedeem thoraxwand). Daarnaast kan hogere PEEP leiden tot lagere driving pressure (zie boven). Bij deze patiënten kan hogere PEEP toegepast worden:

Higher PEEP/lower FiO₂

FiO₂	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16

FiO₂	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP	18	20	22	22	22	24

Ref: http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf

Het nadeel van hoge PEEP is risico op hyperinflatie van (relatief) gezonde longdelen en een negatief effect op haemodynamiek. .

Zoals bovengenoemd wordt PEEP idealiter getitreerd op patiënt karakteristieken.

Gezien de beperkte mogelijkheid tot rekruteren en de hoge respiratoire compliantie wordt geadviseerd niet routinematig rekruteermanoeuvres uit te voeren (8).

E. Buikligging

Buikligging in vroege fase van ARDS en $Pao_2/Fio_2 < 150$ mmHg verbetert de overleving (9). Uit ervaring van klinieken met veel COVID patiënten en spaarzame literatuur (1) blijkt over het algemeen een goede response van de oxygenatie op buikligging bij COVID patiënten.

We adviseren bij patiënten met COVID en ARDS te beademen in buikligging indien de $Pao_2/Fio_2 < 150$ mmHg. Patiënt terug naar rugligging indien evidente verbetering van Pao_2/Fio_2 ratio. In de praktijk is dat na enkele dagen. Om praktische / logistieke redenen kan overwogen worden patiënt de eerste dagen in buikligging te houden. Hoewel in de studies dagelijks gedraaid werd, kan onder deze bijzondere omstandigheden minder frequent teruggedraaid worden om belasting op personeel te verminderen. Daarnaast is ervaring dat meeste patiënten gedurende enkele dagen indicatie voor buikbeademing houden ($Pao_2/Fio_2 < 150$ mmHg).

F. Spierverslapping

Een gerandomiseerde studie (10) toonde aan dat toedienen van spierverslappers (cisatracurium) bij patiënten met ARDS ($Pao_2/Fio_2 < 120$ mmHg) gedurende de eerste 48 uur de overleving verbetert. Een meer recente gerandomiseerde studie (11) liet geen verschil in overleving zien tussen diepe sedatie en spierverslapping versus lichte sedatie zonder spierverslapping. Een uitgebreide analyse valt buiten bestek van dit document.

Wij adviseren het gebruik van spierverslappers in de vroege fase van COVID-19 ARDS indien patiënt ondanks diepe sedatie nog evidente respiratoire drive heeft, zich uitend in patiënt-ventilator asynchronie. Geadviseerd wordt dagelijks spierverslappers te onderbreken en beoordelen of er nog steeds sprake is van ernstige asynchronie.

Overigens lijken patiënten met COVID-19 opvallend hoge sedatie behoefte te hebben; in ieder geval meer dan voor de gebruikelijk IC patiënt. Dit kan mogelijk verklaard worden door de populatie (relatief gezond), interactie met andere medicatie (antivirale therapie) of hypermetabolisme.

G. Ondersteunende beademing

Het juiste moment om over te gaan van gecontroleerde beademingsvorm naar ondersteunende beademingsvorm is voor patiënten met ARDS nog steeds onderwerp van discussie. Wij adviseren ondersteunende beademingsvorm (b.v. pressure support ventilation) indien P_{aO_2}/F_{iO_2} ratio verbetert en de arteriële pH normaliseert (arbitrair >7.35). Een lage pH leidt immers tot hoge respiratoire drive (12). Bij iedere patiënt moet dagelijks overwogen worden of ondersteunende beademingsvorm al veilig is. Immers sedatienivo is lager bij ondersteunende beademingsvormen, wat risico op (adem)-spierzwakte vermindert. Het risico van ondersteunende beademingsvorm in vroege fase is zogenaamde patient-self inflicted lung-injury (P-SILI) (13). P-SILI is longschade ten gevolge van zeer hoge respiratoire drive van de patiënt. Het is aan te bevelen respiratoire drive tijdens pressure support te meten door middel van $P_{0.1}$ (13). Een $P_{0.1}$ waarde tussen 1.5 cmH₂O en 4.0 cmH₂O is passend bij normale adem drive (14, 15).

Indien patiënt aan pressure support een hoge ademdrive heeft, gekenmerkt door hoog teugvolume e/o hoge $P_{0.1}$. wordt geadviseerd sedatie te verhogen en eventueel opnieuw te beademen in gecontroleerde modus.

H. Ontwennen van beademing

Er zijn geen redenen om aan te nemen dat ontwennen van de beademing van COVID-19 patiënten anders is dan van de reguliere ARDS patiënt. We verwijzen daarom naar de geaccordeerde [NVIC richtlijn ontwennen van de beademing](#).

H. ECMO

Tijdens de eerste SARS epidemie is veel ervaring opgedaan met ECMO en lijken er klinische voordelen te zijn voor deze patiënten. Er is geen reden aan te nemen dat ECMO bij zeer ernstig hypoxemisch falen niet van toegevoegde waarde is voor patiënten met COVID-19. De

meeste ECMO centra in NL zijn echter zeer terughoudend in toepassen van ECMO tijdens deze pandemie. Dit vooral vanuit logistiek oogpunt.

Geadviseerd wordt in voorkomende gevallen van geïsoleerd zeer ernstig hypoxemisch falen te overleggen met een ECMO centrum.

I. Overig

- Er zijn nog geen data gepubliceerd welk percentage van patiënten “non-resolving” ARDS ontwikkelt bij COVID-19. De klinische relevantie hiervan is vooral de overweging om corticosteroiden te geven. Wij adviseren in de acute fase terughoudend te zijn met corticosteroiden en bij “non-resolving ARDS” alleen te overwegen indien bronchoalveolaire lavage geen aanwijzingen laat zien voor infectie, inclusief Aspergillus. Geadviseerd wordt te overleggen met centrum met expertise op dit gebied.
- In de literatuur lijkt optreden van longembolieën frequenter voor te komen bij patiënten met COVID. Indien patiënt respiratoir e/o hemodynamisch verslechterd moet dit nadrukkelijk in differentiaal diagnose overwogen worden.

References

1. Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, Du B, Brochard L, Qiu H. Lung Recruitability in SARS-CoV-2 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-center, Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
2. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
3. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020.
4. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottreau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herbland A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Beduneau G, Deletage-Metreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R, Group FS, Network R. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185-2196.
5. Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, Mekontso-Dessap A, Schreiber A, Azoulay E, Mercat A, Demoule A, Lemiale V, Pesenti A, Riviello ED, Mauri T,

- Mancebo J, Brochard L, Burns K. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45: 563-572.
6. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 2435-2441.
 7. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, Richard JC, Carvalho CR, Brower RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 747-755.
 8. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, Gong MN, Cook D, Novack V, Loring SH, Talmor D, Group EP-S. Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio2 Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 846-857.
 9. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L, Group PS. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159-2168.
 10. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guerin C, Prat G, Morange S, Roch A, Investigators AS. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107-1116.
 11. National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, Hite RD, Hou PC, Hough CL, Iwashyna TJ, Khan A, Liu KD, Talmor D, Thompson BT, Ulysse CA, Yealy DM, Angus DC. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 380: 1997-2008.
 12. Jonkman AH, de Vries HJ, Heunks LMA. Physiology of the Respiratory Drive in ICU Patients: Implications for Diagnosis and Treatment. *Crit Care* 2020; 24: 104.
 13. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2016.
 14. Telias I, Brochard L, Goligher EC. Is my patient's respiratory drive (too) high? *Intensive Care Med* 2018.
 15. Telias I, Junhasavasdikul D, Rittayamai N, Piquilloud L, Chen L, Ferguson ND, Goligher EC, Brochard L. Airway Occlusion Pressure as an Estimate of Respiratory Drive and Inspiratory Effort During Assisted Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.